ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

Seconda edizione

USES
Edizioni Scientifiche
Firenze

ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

ISBN 88-03-00129-8

Comitato Scientifico Consultivo

Collaboratori del IX volume

Enrico ADAMI
Farmacologo, Milano – MANGANESE.
† Angelo Mario AGRIFOGLIO
Direttore Ist. di Patologia chirurgica, Univ. di Genova – MEDIASTINO.
Romano AIRO'
Primario Servizio di Patologia, Ospedale generale provinciale, Chiari-Rovato (Brescia) – MIDOLLO OSSEO.
Alfonso ALFIERI
Lib. doc. in Genetica medica, Univ. di Roma; primario medico (USL RM19), Roma – MILZA; MIOEDEMA.
Massimo ALOISI
Direttore Ist. di Patologia generale, Univ. di Padova – METAPLASIA; MICROFOTOGRAFIA; MICROSCOPIA E MICROSCOPIO; MUCOSA DEGENERAZIONE; MUSCOLO.
Francesco AMENTA
Professore assoc. di Anatomia e Fisiologia, American College of Rome (A Costituent School of The Charleston University, Virginia, U.S.A.) – MIDOLLO SPINALE.
† Giacomo ANDREASSI
Ordinario di Istologia e Embriologia generale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Roma – MUCOSO TESSUTO.
Vittorino ANDREOLI
Primario neuropsichiatra e docente di Farmacologia e Tossicologia, Verona – METADONE; MORFINISMO.
Alberto ANGELI
Professore inc. di Patologia speciale medica D, Univ. di Torino – METIRAPONE.
Mariano ANTONELLI
Aiuto responsabile Servizio per la Diagnosi e la Terapia della Fibrosi Cistica e delle Pneumopatie croniche infantili, Ist. di Clinica pediatrica, Univ. di Roma – MUCOVISCIDOSI.
Ferdinando ANTONIOTTI
Professore ord. e titolare I Cattedra di Medicina legale e delle Assicurazioni, Univ. di Roma – MATRIMONIO.
Italo ANTONOZZI
Aiuto Ist. di Neuropsichiatria infantile, Univ. di Roma – MUCOLIPIDOSI.
Mario ARDUINI
Lib. doc., chirurgo urologo, Roma – MALACOPLACHIA; MINZIONE.
Raffaele ARGENTIERI
Assistente Ist. dermosifilopatico «S. Maria e S. Gallicano», Roma – MICROSPORIE; MILIUM.
Lodovico ARRIGO
Professore di ruolo, direttore Ist. di Fisiologia umana, Univ. di Genova – MASTICAZIONE.
Michele ARSLAN
Professore f. r. di Otorinolaringoiatria, Univ. di Padova; dottore H. C. Univ. Uppsala e Strasburgo – MÉNIÈRE, MALATTIA DI.
Antonio ASCENZI
Titolare I Cattedra di Anatomia e Istologia patologica, Univ. di Roma – MESENCHIMOPATIE; MIELOFIBROSI E OSTEOMIELOSCLEROSI.
Giovanni ASTALDI
Direttore «The Blood Research Foundation Center», Pavia; lib. doc. in Patologia speciale medica e Metodologia clinica e in Clinica medica generale e Terapia clinica, Univ. di Pavia – MIDOLLO OSSEO.
Ettore ASTORRI
Aiuto Ist. di Patologia medica, Univ. di Parma – MIOCARDIO.
Aldo BACCAREDDA-BOY
Professore emerito di Clinica dermatologica, Univ. di Genova – MACCHIA; MELANODERMIE.
Angelo BAIRATI
Professore di ruolo di Anatomia umana normale, Univ. di Milano – MICROMANIPOLAZIONE.
Cesare BALDUINI
Direttore Ist. di Chimica biologica, Facoltà di Scienze, Univ. di Pavia – MUCOPOLISACCARIDI.
Laurian BALUS
Consulente Ist. dermosifilopatico «S. Maria e S. Gallicano», Roma – MELANOMA GIOVANILE BENIGNO; MELANOSI DI RIEHL.
Roberto BARALE
Ricercatore, Ist. di Biochimica, Biofisica e Genetica; incaricato Insegnamento di Genetica dei Microrganismi, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Pisa – MUTAGENESI.
Giuseppe BARBOLINI
Professore inc. di Tecnica e Diagnostica istopatologica; aiuto universitario Ist. di Anatomia e Istologia patologica, Univ. di Modena – MESOTELIOMA.

Luigi BARTALENA
Ricercatore universitario, Cattedra di Patologia medica II, Univ. di Pisa – MIXEDEMA.
Angelo BASERGA
Professore ord. f. r. di Clinica medica, Univ. di Ferrara – MIELOPATIE INVOLUTIVE; MIELOPROLIFERATIVE SINDROMI.
Francesco BASSETTI
Aiuto Ist. dermosifilopatico «S. Maria e S. Gallicano», Roma – MIXODERMIE; MUCINOSI FOLLICOLARE.
Tullio BAZZI
Lib. doc. in Neuropsichiatria, Univ. di Roma; membro per l'Italia del Comitato Internazionale del Training Autogeno (I.C.A.T.) – MEMORIA.
Peter O. BEHAN
M.D., F.A.C.P., F.R.C.P.(G), F.R.C.P.(Lond.); Reader in Neurology, Consultant Neurologist, Department of Neurology, Inst. of Neurological Sciences, Southern General Hospital, Glasgow, Scotland, U.K. – MIASTENIA.
Wilhelmina M. H. BEHAN
M.B. Ch.B., M.R.C.Path., Senior Lecturer in Pathology, Department of Pathology, Western Infirmary, Glasgow, Scotland, U.K. – MIASTENIA.
Umberto BELLATI
Lib. doc. in Clinica ostetrica e ginecologica; aiuto Clinica ostetrica, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma – MECONIO.
† Renzo BENIGNI
Lib. doc. in Farmacologia, Milano – MUCILLAGINOSE SOSTANZE.
Jean BERNARD
Professeur d'Hématologie à l'Université de Paris VII; membre de l'Académie Française et de l'Académie des Sciences – MONONUCLEOSI INFETTIVA.
Giorgio BERNARDI
Titolare VI Cattedra di Clinica neurologica, Univ. di Roma – MIORILASSANTI FARMACI.
† Mario BERTINATTI
Aiuto chirurgo OO.RR., Roma – MEDICAZIONI.
Sergio BETTINI
Professore di ruolo di Parassitologia, facoltà di Scienze, Univ. di Cagliari – MALARIA.
Emanuele BIONDI
Professore ord. di Sistemi biologici neurosensoriali, Politecnico di Milano; direttore Centro di Teoria dei Sistemi, C.N.R. – MODELLI MATEMATICI.
Antonio BLASI
Dr. hon.c.; ordinario di Tisiologia e Malattie dell'Apparato respiratorio, Univ. di Napoli – MEDIASTINO.
Daria BOCCIARELLI STEVE
già capo dei Laboratori di Fisica, Ist. superiore di Sanità, Roma – MICROSCOPIA ELETTRONICA.
Franco BONATI
Lib. doc. in Semeiotica medica; direttore medico «Bracco Ind. Chim.», Milano – MECLOFENOSSATO; METAQUALONE; METIAZINICO ACIDO; METILFENIDATO; MORINAMIDE.
Eugenio BONETTI
Professore ord. di Patologia generale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Bologna – MALNUTRIZIONI.
Carla BORRONE
Lib. doc. in Clinica pediatrica; aiuto III Divisione Pediatria, Ist. «G. Gaslini», Genova – MANNOSIDOSI.
Luigi BOZZAO
Dirigente Servizio autonomo di Neuroradiologia, I Ist. Neurologico, Univ. di Roma – MOYAMOYA SINDROME.
Daniele BRACCHETTI
Primario Servizio di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna – MALATTIA ARITMICA ATRIALE.
Angelo Cesare BRUNI
Direttore Ist. di Anatomia umana normale, Univ. di Milano – MAMMELLA.
Massimo G. BUCCI
Direttore inc. di Clinica oculistica, Univ. dell'Aquila – MIDRIATICI; MIOTICI.
Paolo BUFFA
Professore ord. di Patologia generale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Modena – MALATTIA MOLECOLARE.
Angelo BURLINA
Lib. doc., centro di Enzimopatologia, Laboratorio di Patologia biochimica, Istituti Ospitalieri, Verona – MAGNESIO; MALATODEIDROGENASI.
Bruno CALLIERI
Lib. doc. in Clinica delle Malattie nervose e mentali, e in Psichiatria, Univ. di Roma – MASTURBAZIONE E ONANISMO; MIMICA.
Domenico CALUORI
Specialista in Anatomia e Istologia patologica, Roma – MIELOPLASSI, TUMORE A; MIOBLASTOMA; MIOMI.
Renzo CANESTRARI
Professore ord. di Psicologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Bologna – MOTIVAZIONE.
Agostino CARANDENTE
Vice-direttore «Hoechts Italia S.p.A.», Milano – MOLSIDOMINA.
Carlo CARPI
Direttore Ricerche e Sviluppo «Glaxo S.p.A.», Verona – α-METILDOPA; METOLAZONE.
Giovanni CARROZZA
Professore inc. di Fisiologia umana, II Cattedra, Univ. di Messina – METALLI PESANTI; MOLIBDENO.
Cataldo CASSANO
Professore ord. f. r. di Clinica medica, Univ. di Roma – MAGREZZE.
Giorgio CASTELFRANCHI
Lib. doc. in Chimica organica, Univ. di Milano – METANO; NAFTALINA E DERIVATI.
Antonio CASTELLANI
Aiuto Ist. di Psichiatria forense, Univ. di Roma – MENTALE AUTOMATISMO.
Carlo CAVALLOTTI
Professore straord. di Anatomia umana normale, Univ. di Roma – MIDOLLO SPINALE; MUSCOLO.
Luciano CECILIANI
Professore straord. di Clinica ortopedica, Univ. di Pavia – MADELUNG, DEFORMITÀ DI; MANO.
Fabrizio CELENTANO
Professore inc. di Fisica per Scienze biologiche, Ist. di Fisiologia generale, Univ. di Milano – MEMBRANE BIOLOGICHE.
Paolo CERRETELLI
Professore ord. di Fisiologia umana presso Univ. di Ginevra, Svizzera – MAL DI MONTAGNA.
Giuseppe CETTA
Titolare della Cattedra di Chimica e Propedeutica biochimica, Univ. di Genova – MUCINE; MUCOIDI.
Didier CHAOUAT
Chef de Clinique, assistant des Hôpitaux, Paris – MALATTIA PERIODICA.
Yves CHAOUAT
Médicin-Chef du Service de Rhumatologie, Hôpital Adolphe de Rothschild, Paris – MALATTIA PERIODICA.
Luigi CHECCACCI
Professore ord. di Igiene, Univ. di Pavia – MEDICINA PREVENTIVA.
Enrico CHELI
Professore ord. di Clinica pediatrica, Univ. di Modena – MALACIA.

Paolo CHERUBINO
Professore inc. di Chirurgia della Mano, Univ. di Pavia – MANO.
Cristina CHIONETTI
Specialista in Ortopedia e Traumatologia, I Clinica ortopedica, Univ. di Roma – MASSOTERAPIA.
Luciano CIAMPALINI
Primario Divisione di Patologia costituzionale ed Endocrinologia, Ospedale «S. Eugenio», Roma – MAGREZZE.
Enrico CIARANFI
Professore ord. f. r. di Patologia generale, Univ. di Milano – MARASMA; MEIOPRAGIA; METASTASI.
Elio CIARPELLA
Lib. doc. e specialista in Chirurgia plastica ricostruttiva; già primario Centro Ustionati e Chirurgia plastica, Ospedale «S. Eugenio», Roma – MAMMELLA.
Giancarlo CIARPELLA
Specialista in Chirurgia plastica ricostruttiva, Roma – MAMMELLA.
Secondo CIFALDI
Professore inc. stabilizzato di Fisiologia umana, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – MILZA.
Maurizio CIGNITTI
Dirigente di Ricerca, Ist. superiore di Sanità, Roma – METALLI E METALLOIDI.
Carlo CIPOLLI
Professore straord. di Psicologia generale, Facoltà di Sociologia, Univ. di Trento – MOTIVAZIONE.
Giorgio CITONE
Aiuto VII Clinica di Patologia chirurgica, Univ. di Roma – MILZA.
† Max CLARA
Già direttore Ist. Anatomico, Univ. di Monaco, Germania – MIDOLLO SPINALE.
Claudio CLEMENTE
Servizio di Anatomia patologica e Citologia, Ist. nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano – MAMMELLA.
Livio COCEANI
Primario medico Ospedale civile «S. Andrea», La Spezia – NANISMO.
Cesarina COLACECCHI
Medico chirurgo, Roma – MESENCHIMOMA; MIXOMA.
Clelia COLLOTTI
Dirigente di Ricerca, Ist. superiore di Sanità, Roma – MICOSI.
Bruno COLOMBO
Direttore II Cattedra di Reumatologia, Univ. di Milano – MIOSITI.
Alberto COSTA
Chirurgo Ist. nazionale per lo studio e la Cura dei Tumori, Milano – MAMMELLA; MASTITE; MASTODINIA.
Paolo CRENNA
Ricercatore presso Ist. di Fisiologia umana II, Univ. di Milano – MIDOLLO SPINALE.
Carlo M. CROCE
Associate Director and Institute Professor, The Wistar Institute, Philadelphia, U.S.A. – MONOCLONALI ANTICORPI.
Massimo CUZZOLARO
Psichiatra, Roma – NARCOANALISI; NARCOTERAPIA.
Nicola DAGNINO
Lib. doc. e specialista in Neuropsichiatria; primario neurologo Ospedale civile, Sestri P., Genova – MIELITI.
Avron DANILLER
M.D., F.A.C.S., F.R.C.S., Associate Professor, Plastic Surgery, Albert Einstein College of Medicine; Director of Plastic Surgery, Director of Hand Surgery, Bronx Municipal Hospital Center, Bronx, New York – MICROCHIRURGIA.
Ferdinando DANUSSO
Professore ingegnere, ordinario di Chimica macromolecolare, Politecnico di Milano – MATERIALI IMPIANTABILI.
Pietro D'ARCANGELO
Professore inc. di Fisiologia umana, Univ. di Roma – MENINGI.
Salvatore D'AURIA
Specializzando in Radiologia, II Cattedra di Radiologia, Univ. di Roma – MEDIASTINO.
Adriana DE CAPOA
Professore di Genetica, Facoltà di Scienze, Univ. di Roma – MOSAICISMO.
† Umberto DE GIACOMO
Direttore Ospedale psichiatrico provinciale, Roma – MALARIOTERAPIA; MANIA; MELANCOLIA.
Salvatore DELIA
Aiuto f. f. Clinica delle Malattie tropicali e infettive, Univ. di Roma – MEBENDAZOLO.
Davide DELLA BELLA
Direttore scientifico «Zambon S.p.A.», Bresso-Milano; professore inc. di Chemioterapia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Milano – MORFINA.
Cesare DE SANCTIS
Primario chirurgo Ospedale «S. Spirito in Sassia», Roma – MUSCOLO.
Anna Maria DI BLASIO
Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma – MESTRUAZIONE.
Renato DI GUGLIELMO
Direttore Ist. di Clinica medica II, Univ. di Firenze – MACROGLOBULINEMIA.
Pietro DI LEO
Lib. doc. in Clinica ortopedica, Univ. di Roma – MASSOTERAPIA; MUSCOLO.
Cosimo DI MAGGIO
Ist. di Radiologia e Fisioterapia, Univ. di Padova – MILZA.
Enrico DI SALLE
Capo del Laboratorio di Endocrinologia «Farmitalia Carlo Erba», Milano – METERGOLINA.
Leonardo DONATELLI
Direttore Ist. di Farmacologia e Tossicologia, I Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – MEPERIDINA; METOCLOPRAMIDE.
Andrea DOTTI
Aiuto I Clinica psichiatrica, Univ. di Roma – MIANSERINA.
Vittorio ERSPAMER
Professore ord. di Farmacologia, Univ. di Roma – MUSCARINA.
Angelo FANUCCI
Primario radiologo, Ospedale Nuovo «Regina Margherita», Roma – MACLEOD, SINDROME DI.
Emilio FAVALE
Direttore Clinica Neurologica II, Univ. di Genova – MIOCLONIE; NARCOLESSIA.
Marcello FAZIO
Primario Ist. dermosifilopatico «S. Maria e S. Gallicano», Roma – MASTOCITOSI; MILIUM COLLOIDE.
Giovanni FEDERSPIL
Aiuto Ist. di Semeiotica medica, Univ. di Padova – MALATTIA; METODOLOGIA MEDICA.
† Aniello FERRARA
Professore di Ematologia, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma – MIELITE INTERSTIZIALE DEL MIDOLLO OSSEO; MIELOFIBROSI E OSTEOMIELOSCLEROSI.
Sergio FERRI
Professore ord. di Farmacologia e Farmacognosia, Univ. di Bologna – MORFINOMIMETICI PEPTIDI; NALORFINA E ANALOGHI.

Ernico FIASCHI
Clinico medico, Univ. di Padova – NANISMO.
† Beniamino FISCHETTI
Professore ord. di Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma – METONIO, DERIVATI DEL.
Maurizio Maria FORMICA
Aiuto III Cattedra di Neuropsichiatria infantile; docente di Medicina fisica e Riabilitazione, Univ. di Roma – MIALGIA.
Gioacchino FORTI
Primario pediatra Ospedale «S. Giovanni» (USL RM9), Roma – MARFAN, SINDROME DI.
Aldo FORTUNA
Professore ord. di Neurochirurgia, II Cattedra, Univ. di Roma – MIDOLLO SPINALE.
Giuseppe FRANCESCONI
Primario psichiatra; lib. doc. in Malattie nervose e mentali, Univ. di Roma – MONOPLEGIA.
Laura FRONTALI
Professore ord. di Chimica delle Fermentazioni, Facoltà di Scienze M.F.N., Univ. di Roma – MITOCONDRI.
Luciano GARELLO
Primario Divisione neurologica, Ospedale generale regionale «S. Martino», Genova – MIELOSI FUNICOLARE.
Gian Luigi GATTI
Medico chirurgo; lib. doc. in Farmacologia, Roma – MEPROBAMATO.
Rosanna GATTI
Lib. doc. in Clinica pediatrica, Univ. di Genova – MANNOSIDOSI; MUCOPOLISACCARIDOSI.
Giuseppe GERZELI
Direttore Ist. di Anatomia comparata, Univ. di Pavia – METACROMASIA.
Gian Luigi GESSA
Professore ord. di Farmacologia, Univ. di Cagliari – MONOAMINOSSIDASI, INIBITORI DELLE.
Brunello GHELARDUCCI
Professore associato di Fisiologia umana, Ist. di Fisiologia, Univ. di Pisa – MOTORIO SISTEMA.
Francesco GHIRETTI
Professore ord. di Fisiologia generale, Univ. di Padova – MUSCOLO.
Franco GHISELLINI
Lib. doc. in Clinica ortopedica, Univ. di Pavia; primario ortopedico traumatologo, Ospedale Maggiore, Novara – MELOREOSTOSI; METATARSALGIA; METATARSUS VARUS CONGENITUS.
Bernardino GIACALONE
Dermatologo Ist. dermosifilopatico «S. Maria e S. Gallicano», Roma – MELKERSSON-ROSENTHAL, MALATTIA DI.
Aldo GIACHETTI
Professore ord. di Fisiologia umana, Univ. di Firenze – MORTE.
Enrico GIACOBINI
Assistente radiologo, Nuovi Padiglioni Ospedale «S. Camillo», Roma – MEDIASTINO.
Patrizia GIACOMINI
Ricercatore II Clinica neurologica, Univ. di Roma – MIORILASSANTI FARMACI.
Colin L. GIBBS
M.Sc., Ph.D., Reader in Physiology, Monash University, Clayton, Victoria, Australia – MIOCARDIO.
Domenico GIGANTE
Professore ord., direttore Ist. di Reumatologia, Univ. di Roma – MIELOPATIE INVOLUTIVE.
Martino GRANDOLFO
Dirigente di Ricerca, Ist. superiore di Sanità, Roma – MAGNETISMO ED ELETTROMAGNETISMO; MAGNETOCARDIOGRAFIA; MAGNETOENCEFALOGRAFIA; MANOMETRI E MANOMETRIA; MATERIA; MECCANICA; MECCANICA DEI FLUIDI; MECCANICA QUANTISTICA; MEMBRANE; MESOMORFICO STATO; MICROONDE.
David M. GREENBERG
Ph.D., Professor Emeritus Department of Biochemistry, School of Medicine, University of California, San Francisco, U.S.A. – METABOLISMO.
Rosalba Lucia GRILLO
Specialista in Anatomia e Istologia patologica, Univ. di Roma – MIELOPLASSI, TUMORE A.
Guido GRIPPAUDO
Professore ord. di Clinica odontoiatrica, Univ. di Roma – MALOCCLUSIONE.
Rosanna GUSMANO
Primario Servizio di Nefrologia e Dialisi, Ist. «G. Gaslini», Genova – NANISMI RENALI.
Francesco INGRAO
Primario pneumologo Ospedale «C. Forlanini», Roma – MEDIASTINO.
Paola IZZO
Assistente ord. di Chimica biologica, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli; professore inc. di Chimica biologica, Facoltà di Farmacia, Univ. di Napoli – METIONINA.
Peter JOCELYN
Senior Lecturer, Department of Biochemistry, University of Edinburgh Medical School of Edinburgh, Scotland, U.K. – MITOCONDRI.
Giovanni LAFUENTI
Assistente Ist. di Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma – MENOPAUSA; METRORRAGIA; MOLA VESCICOLARE.
Michele LA PLACA
Professore ord. di Microbiologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Bologna – MICROBIOLOGIA.
Emanuele LA TORRE
Professore inc. stabilizzato di Neurochirurgia, Univ. dell'Aquila – MENINGI.
Henri LE BRIGAND
Chirurgien-Chef, Centre chirurgical Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson; membre de l'Académie de Chirurgie, Francia – MEDIASTINO.
Gabriel LEVI
Aiuto Ist. di Neuropsichiatria infantile, Univ. di Roma – MANCINISMO.
Carlo LOEB
Professore ord. di Clinica neurologica; direttore Clinica neurologica, Univ. di Genova – MIELITI.
Alberto LOIZZO
Ricercatore Laboratori di Chimica terapeutica, Ist. superiore di Sanità, Roma – MANDELICO ACIDO.
Flavia LONGO
Medico chirurgo, Roma – NARCOTICI.
Vincenzo G. LONGO
Direttore Laboratorio di Farmacologia, Ist. superiore di Sanità, Roma – MESCALINA.
Biagio LOSCALZO
Professore ord. di Farmacologia, I Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – MICOTOSSINE.
Marcello LOTTI
Assistente ord. Ist. di Medicina del Lavoro, Univ. di Padova – MERCURIO; METALLI PESANTI.
Michele LUCCHESI
Professore ord. e direttore Ist. di Tisiologia e Malattie dell'Apparato respiratorio, Univ. di Roma – MICOBATTERIOSI.

Tomaso LUGLI
Primario Divisione di Ortopedia e Traumatologia, Ospedale di Broni-Stradella, Pavia – MADELUNG, DEFORMITÀ DI.
Pietro LUZI
Aiuto Ist. di Anatomia e Istologia patologica, Univ. di Siena – MICROSCOPIA ELETTRONICA.
Lucio LUZZATTO
Professore di Ematologia, Royal Postgraduate Medical School, University of London – MALARIA.
Giorgio MACCHI
Professore di Neurologia, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma – MENINGI.
Bruno MAGNANI
Direttore Ist. di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Univ. di Bologna – MIOCARDIOPATIE.
Osvaldo MALECI
Clinica neurologica, Univ. di Firenze – MIDOLLO SPINALE.
Mauro MANCIA
Professore ord. di Fisiologia umana, Univ. di Milano – MIDOLLO SPINALE.
Mario MANFREDI
Professore straord. di Clinica neurologica, Univ. di Roma – MENINGOENCEFALITI.
Corrado MANNI
Direttore Ist. di Anestesiologia e Rianimazione, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma – MORTE.
Maurizio MARCONI
Lib. doc. in Scienza dell'Alimentazione; primo dirigente medico, Ministero della Sanità, Roma – NALIDISSICO ACIDO E ANALOGHI.
Bianco MARIANI
Direttore I Clinica di Tisiologia e delle Malattie dell'Apparato respiratorio, Univ. di Roma – MICROLITIASI POLMONARE DIFFUSA.
Giovanni Battista MARINI BETTOLO
Professore ord. di Chimica generale e inorganica, Facoltà di Scienze M.F.N., Univ. di Roma – MACROLIDI; MACROMOLECOLE.
Giulio MARINOZZI
Professore ord. di Anatomia umana normale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Roma – MEDIASTINO.
Marino MARINUCCI
Radiologo, Roma – METEMOGLOBINA.
Emilio MARMO
Direttore Ist. di Farmacologia e Tossicologia, I Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – MEPERIDINA; METENAMINA.
Pietro MARZIALE
Primario ginecologo, Ist. Regina Elena per lo Studio e la Cura dei Tumori, Roma – MEIGS, SINDROME DI.
Cesare MASALA
Aiuto IV Clinica medica, Univ. di Roma; professore inc. di Clinica delle Malattie tropicali e infettive, Univ. di Firenze – MALATTIE AUTOIMMUNI.
Pietro MASCHERPA
Professore emerito Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Pavia – MITRIDATISMO.
Osvaldo MASSI
Lib doc. in Approvvigionamenti annonari, Univ. di Perugia; direttore capo Servizi veterinari, Comune di Roma – MACELLO E MACELLAZIONE.
Marino MASSOTTI
Medico chirurgo; ricercatore Ist. superiore di Sanità, Roma – α-METIL-*p*-TIROSINA; METRONIDAZOLO.
Paola MASTRANTONIO
Ricercatore Laboratorio di Malattie batteriche e virali, Ist. superiore di Sanità, Roma – MORAXELLA GENERE.
Carlo MASULLO
Specialista in Neurologia; ricercatore universitario, Clinica Neurologica, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma – MENINGI.
Carlo MAXIA
Fondatore Ist. di Scienze antropologiche con annesso il Museo Sardo di Antropologia ed Etnografia, Facoltà di Scienze, Univ. di Cagliari – MACERAZIONE.
Teresita MAZZEI
Assistente ord. Cattedra di Chemioterapia, Univ. di Firenze – MERCAPTOPURINE; MITOMICINE.
Anna MAZZEO FARINA
Ricercatore Ist. superiore di Sanità, Roma – MICROCHIMICA.
Giovanni A. MELONI
Professore ord. di Microbiologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Padova – MICOPLASMI.
Alessandro MENOTTI
Dirigente di Ricerca, Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Ist. superiore di Sanità, Roma – MORTE IMPROVVISA.
Baldassare MESSINA
Direttore Ist. di Idrologia medica, Univ. di Roma – METEOROPATIE.
Quintino MINGOIA
Docente di Chimica farmaceutica, già cattedratico Facoltà di Farmacia, Univ. di Saõ Paolo – MARGARINA.
Sergio MINUCCI
Specializzando in Radiologia, Ist. di Radiologia, Nuovo Policlinico, Napoli – MEDIASTINO.
Giuseppe MONTALENTI
Professore f. r. di Genetica, Univ. di Roma – MEIOSI.
Giulio MORONE
Professore ord. di Clinica oculistica, Univ. di Pavia – MIDRIASI; MIOSI.
Alberto MURATORIO
Direttore Ist. di Clinica neurologica, Univ. di Pisa – MIDOLLO SPINALE.
Mario MUSSINI
Farmacologo clinico, Milano – MEFENAMICO ACIDO E ANALOGHI.
Antonino NATOLI
Lib. doc. in Endocrinologia e Medicina costituzionale; aiuto I Clinica medica, Univ. di Roma – MAURIAC, SINDROME DI.
Giorgio NAVA
Primario medico; direttore Servizio di Endoscopia digestiva, Ospedale «S. Eugenio», Roma – MEGACOLON.
Benedetto NICOLETTI
Professore ord. di Biologia generale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Roma – MEIOSI; MITOSI.
Giuseppe NICORA
Primario ostetrico-ginecologo, Ospedale Maggiore, Milano – METRITI.
Mario NUTI
Aiuto I Cattedra di Clinica delle Malattie tropicali e infettive, Univ. di Roma – MARBURG, MALATTIA DI.
Claudio OGIER
Assistente ord. Ist. di Patologia speciale medica, Univ. di Ferrara – MIELOPATIE INVOLUTIVE.
Gaetano OLIVA
Lib. doc. in Patologia chirurgica e Chirurgia toracica, Univ. di Roma; primario Servizio autonomo Preospedalizzazione chirurgica, Ospedale «C. Forlanini», Roma – MEDIASTINOSCOPIA.
Dario OLIVIERI
Aiuto ord. Clinica tisiologica e delle Malattie dell'Apparato respiratorio, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – MEDIASTINO.

Emanuela ORTOLANI
Medico chirurgo, Roma – MALVA; MANNA; MELOGRANO, CORTECCIA DI; MENTA PIPERITA; MENTOLO; MIRRA.

Adriano OSSICINI
Professore ord. di Psicologia dell'età evolutiva, Univ. di Roma – MATRIMONIO.

Giosuè PALLAVICINI
Professore straord. di Chimica e Propedeutica biochimica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Pavia – MUCINE; MUCOIDI.

Emiliano PANCONESI
Direttore Ist. di Clinica dermosifilopatica, Univ. di Firenze – MOLLUSCO CONTAGIOSO.

Vincenzo PANTANO
Specialista in Chirurgia plastica, Roma – MAMMELLA.

Pina PAOLELLA
Aiuto I Clinica delle Malattie nervose e mentali, Univ. di Roma – MENKES, MALATTIA DI.

Eugenio PAROLI
Direttore Ist. di Farmacologia medica, Univ. di Roma – METILICO ALCOL.

† Pasquale PASQUINI
Professore ord. f. r. di Zoologia, Univ. di Roma – MUTUALISMO.

Guglielmo PASSARO
Lib. doc. in Clinica pediatrica e Puericultura, Univ. di Roma – MELIOIDOSI.

Giovacchino PEDICELLI
Aiuto radiologo Ospedale «C. Forlanini», Roma – MEDIASTINO.

Maria Luigia PENNIELLO
Assistente inc. Ospedale «S. Spirito in Sassia», Roma – MARSUPIALIZZAZIONE; MORSICATURE.

Giancarlo PEPEU
Professore ord. di Farmacologia, Univ. di Firenze – MEDIATORI CHIMICI.

Francesco PERFUMO
Aiuto Servizio di Nefrologia e Dialisi, Ist. «G. Gaslini», Genova – NANISMI RENALI.

Trivedi V. N. PERSAUD
Professor and Head of Anatomy; Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Faculties of Medicine and Dentistry, University of Manitoba; Consultant in Teratology and Pathology Health Sciences Centre, Winnipeg, Manitoba, Canada – MALFORMAZIONI.

Nicola PESCOSOLIDO
Ricercatore II Clinica oculistica, Univ. di Roma – MIDRIATICI; MIOTICI.

Marcello PICCIONI
Lib. doc. in Scienza dell'Alimentazione, Univ. di Bologna – MALTO.

Federico PICCOLI
Assistente ord. Clinica neurologica, Univ. di Palermo; professore inc. di Neurologia comparata, Univ. di Palermo – MEMORIA.

Francesca PICCOLO
Borsista I Clinica pediatrica, Univ. di Roma – MORTE IMPROVVISA.

Aldo PINCHERA
Professore straord. di Endocrinologia e Medicina costituzionale, Univ. di Pisa – MIXEDEMA.

Paolo PINELLI
Professore ord. di Neurologia, Univ. di Milano – MOTORIO SISTEMA; MUSCOLO.

Alessandra PIPAN
Medico chirurgo, Roma – MOLA VESCICOLARE.

Paola PIVETTI PEZZI
Aiuto ord. II Clinica oculistica, Univ. di Roma – MACROPSIA E MICROPSIA; MARCHESANI, SINDROME DI; MASUDA, MALATTIA DI; METAMORFOPSIA; MIODESOPSIE.

Maurizio POCCHIARI
Clinica neurologica, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma – MENINGI.

Carlo Felice PORTA
già direttore Clinica otorinolaringoiatrica, Univ. di Parma – MASTOIDITI.

Paolo PREZIOSI
Direttore Ist. di Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma – METISAZONE.

† Giulio RAFFAELE
Direttore Ist. di Malariologia, Univ. di Roma – MALARIA.

Luciano RAUSA
Professore ord. di Farmacologia, Univ. di Palermo – MAGNESIO.

Giuseppe RAVALICO
Aiuto Clinica oculistica, Univ. di Trieste – MIOPIA.

Tindaro RENDA
Professore straord. di Anatomia umana normale, Univ. di Roma – MUCOSA.

† Mario RENDINE
Aiuto Ist. di Patologia chirurgica, Univ. di Roma – MECKEL, DIVERTICOLO DI.

Giorgio RIBOTTA
Direttore Cattedra di Patologia speciale chirurgica e Propedeutica clinica VII, Univ. di Roma – MILZA.

Antonio RICCI
Assistente anatomo patologo, Ospedale «S. Filippo Neri», Roma – MENINGIOMI; MESENCHIMOMA.

Marcello RICCI
Professore inc. di Zoologia generale, Univ. di Roma – MALACOCIDI; MARGAROPUS GENERE; MESOCESTOIDES GENERE; METAGONIMUS GENERE; METASTRONGYLUS GENERE; MIASI; MICROFILARIA; MONORCHOTREMA GENERE.

Giuseppe RICHICHI
Aiuto cardiologo Divisione cardiologica, Ospedale «S. Filippo Neri», Roma – MORGAGNI-ADAMS-STOKES, SINDROME DI.

Franco RILKE
Direttore Servizio di Anatomia patologica e Citologia, Ist. nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano – MAMMELLA.

Alessandro RINDI
Ricercatore presso Ist. nazionale di Fisica nucleare (INFN) – MESONI.

Maria Paola RISI
Medico chirurgo, Roma – MENOPAUSA.

Giovanni ROCCHI
Lib. doc. in Malattie infettive; aiuto Clinica medica generale III, Univ. di Roma – MORBILLO.

Jean ROCHE
Membre de l'Académie des Sciences et de l'Académie Nationale de Médécine; professeur honoraire au Collège de France; recteur honoraire de l'Université de Paris – MAGNESIO.

Sergio ROMANI
Professore ord. di Radiologia, Univ. di Padova – MEDIASTINO; MILZA.

Carlo ROMUALDI
Chirurgo pediatrico, Ospedale «S. Camillo», Roma – MEGACOLON.

Vasco RONCHI
già Direttore generale Ist. nazionale di Ottica di Arcetri, Firenze; presidente Fondazione «Giorgio Ronchi» – MICROSCOPIA E MICROSCOPIO.

Piero ROSSI
Assistente medico, Ospedale civile, Genzano – METEORISMO.

Plinio ROSSI
Aiuto II Cattedra, Ist. di Radiologia, Univ. di Roma – MEDIASTINO.
Alessandro ROSSI FANELLI
Professore ord. di Chimica biologica, Univ. di Roma – MIOGLOBINE.
Giuseppe ROTILIO
Professore ord. di Chimica biologica, Facoltà di Scienze M.F.N., Univ. di Roma – MALICO ACIDO; MERCAPTANI; METILAZIONE.
Leopoldo RUBALTELLI
Medico interno Ist. di Radiologia, Univ. di Padova – MEDIASTINO.
Piero RUOZI
Medico chirurgo, Pavia – MEPARTRICINA.
Salvatore RUSSO-CAIA
Professore ord. di Istologia ed Embriologia, Facoltà di Scienze M.F.N., Univ. di Roma – MESENCHIMA; MESODERMA; METAMERIA; MORFOGENESI.
Giuseppe SACCÀ
Lib. doc. in Parassitologia medica, Univ. di Roma; già primo ricercatore Ist. superiore di Sanità, Roma – MOSCHE.
Francesco SALVATORE
Direttore Ist. di Chimica biologica; titolare I Cattedra di Chimica biologica, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – METIONINA.
Emanuele SALVIDIO
Professore ord. di Ematologia, direttore Cattedra di Ematologia, Ist. scientifico di Medicina interna, Univ. di Genova – METEMOGLOBINEMIA; MIKULICZ, SINDROME DI.
Ugo SALVOLINI
Primario Servizio di Neuroradiologia, Ospedale «Umberto I», Ancona – MIELOGRAFIA.
Giorgio SASSANELLI
Psicoanalista, Roma – NARCISISMO.
Aristide SCANO
Docente di Fisiologia umana presso ISEF statale, Roma; vice-direttore Scuola di Specializzazione in Medicina aeronautica e spaziale, Univ. di Roma – METABOLISMO BASALE.
Gérard SCHAISON
Professeur Agrégé d'Hématologie à l'Université de Paris VII – MONONUCLEOSI INFETTIVA.
Stefano SCHIAFFINO
Professore straord. di Patologia generale, Univ. di Padova – MIOCARDIO; MUSCOLARE TESSUTO.
Sebastiano SCIUTI
Professore ord. di Fisica nucleare, Univ. di Roma – M.K.S. SISTEMA.
Andrea SEITUN
Aiuto ord. di Clinica neurologica B, Univ. di Genova – NARCOLESSIA.
Giuseppe SERMONTI
Professore ord. di Genetica, Univ. di Perugia – MICOLOGIA.
Gino SERRA
Ricercatore presso Ist. di Farmacologia, Univ. di Cagliari – MONOAMINOSSIDASI, INIBITORI DELLE.
Giovan Battista SERRA
Aiuto Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma – MENOPAUSA; MESTRUAZIONE; METROPATIA EMORRAGICA; METRORRAGIA; MOLA VESCICOLARE.
Pietro SERRA
Professore straord. di Semeiotica medica, Univ. di Roma – MICONAZOLO.
Giovanni SIMONETTI
Aiuto II Cattedra Ist. di Radiologia, Univ. di Roma – MEDIASTINO.
Luigi SINIBALDI
Specialista in Clinica delle Malattie nervose e mentali; assistente Divisione di Neurologia medica «G. M. Lancisi», Ospedale «S. Camillo», Roma – MIOTONIA ATROFICA; MIOTONIA CONGENITA.
Carlo SIRTORI
Direttore generale Ist. «G. Gaslini», Genova; esperto del Cancro all'O.M.S.; presidente Fondazione «Carlo Erba» – MELANOMI; MELANOSI.
Franco SORICE
Direttore Ist. di Malattie infettive, Univ. di Roma – MORVA; MUCORMICOSI.
Giuseppe SPINA
Direttore Clinica Tisiologica e delle Malattie dell'Apparato respiratorio, Univ. di Palermo – MILIARE POLMONARE.
Giannantonio STEGAGNO
Aiuto Clinica pediatrica, Univ. di Roma – MALASSORBIMENTO, SINDROME DA.
Emilia STELLA
già docente di Idrobiologia, Univ. di Roma – MIRIAPODI.
Ezio SULLI
Docente di Igiene e Medicina preventiva, Univ. di Roma; generale medico Aeronautica Militare – MILITARE IGIENE.
Egisto TACCARI
Assistente ord. Ist. di Reumatologia, Univ. di Roma – MIELOPATIE INVOLUTIVE.
Gianfranco TAJANA
Professore inc. stabilizzato di Istologia ed Embriologia generale, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – MILZA.
Mario TAVANI
Aiuto Ist. di Medicina legale e delle Assicurazioni, Univ. di Pavia – MANO.
Luciano TERRENATO
Professore straord. di Genetica umana, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Sassari – MOSAICISMO.
Luigi TIPALDI
Specializzando in Radiologia, II Cattedra di Radiologia, Univ. di Roma – MEDIASTINO.
Paolo TOLENTINO
Direttore I Clinica di Malattie infettive, Univ. di Genova – MENINGISMO; MENINGITI; MIMA GENERE.
Antonio TONOLO
Direttore Laboratorio di Tossicologia, Ist. superiore di Sanità, Roma – MADURELLA GENERE; NANNIZZIA GENERE.
Umberto TORELLI
Professore ord. di Ematologia, Univ. di Modena – MIDOLLO OSSEO.
Carmela TORRE
Primario di Anatomia patologica, Ospedale «S. Filippo Neri», Roma – MENINGIOMI.
Antonio TOTI
Professore ord. di Radiologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Ferrara – MAMMOGRAFIA.
Francesco VALCI MAZZARA
Medico chirurgo, Roma – MEDIASTINOSCOPIA.
Luigi VALENZANO
Aiuto Ist. dermosifilopatico «S. Maria e S. Gallicano», Roma – METOSSALENE; MICOSI FUNGOIDE.
Stefano VELLA
III Clinica medica, Univ. di Roma – MICROSCOPIA ELETTRONICA; MONOCLONALI ANTICORPI; MORBILLO.
Onorato VERONA
Professore emerito, Univ. di Pisa – MICOLOGIA.
Umberto VERONESI
Direttore Ist. nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano – MAMMELLA.

Carmen VINCI
Medico, Roma – MIALGIA.
Odoardo VISIOLI
Professore ord. di Cardiologia, Univ. di Parma – MIOCARDIO.
† Francesco VOZZA
Direttore Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. di Parma – METRITI.
Vincenzo VULLO
Assistente suppl. Clinica delle Malattie tropicali e infettive, Univ. di Roma – MEBENDAZOLO.
Giorgio WEBER
Direttore Ist. di Anatomia e Istologia patologica e Centro Ricerche Arteriosclerosi, Univ. di Siena – MICROSCOPIA ELETTRONICA.
Hans Jorg WEITBRECHT
Direktor, Universitäts-Nervenklinik und Poliklinik, Bonn – MANIACODEPRESSIVA PSICOSI.
Guy P. YOUMANS
M.D., Professor Emeritus, Northwestern University Medical School, Chicago, Ill., U.S.A. – MYCOBACTERIUM GENERE.
Adriano ZAFFIRO
Aiuto di Medicina generale, Ente ospedaliero regionale Trionfale-Cassia, Roma – MESENTERITI; METEORISMO.

Abbreviazioni e simboli

A	ampère
Å	ångström
a	accelerazione
ac.	acido; acidi
ACTH	ormone adrenocorticotropo
ADH	ormone antidiuretico
ADP	adenosindifosfato
AMP	adenosinmonofosfato
APD (o LAP)	leucina-arilamidasi
atm	atmosfera
ATP	adenosintrifosfato
bar	bar
Bq	Becquerel (1 Bq = $2,7 \cdot 10^{-11}$ Ci)
C	coulomb
°C	grado Celsius
ca.	circa
cal	caloria
cd	candela
cg	centigrammo
Ci	curie
cm	centimetro
cm^2	centimetro quadrato
cm^3	centimetro cubo
CP	creatinfosfato
CPK	creatinfosfochinasi
cpsec; cps	ciclo per secondo
d	densità relativa
dB	decibel
DE_{50}	dose efficace 50%
DL	dose letale
DL_{50}	dose letale 50%
DL-α (±)	racemico (otticamente inattivo per compensazione esterna)
dg	decigrammo
dl	decilitro
dm	decimetro
DML	dose minima letale
DNA	acido desossiribonucleico
dyn	dine
e	elettrone
e.v.	via endovenosa
η	viscosità
ECG	elettrocardiogramma
EDTA	acido etilendiaminotetracetico
EEG	elettroencefalogramma
EMG	elettromiogramma
ERG	elettroretinogramma
erg	erg
et al.	*et alii*
etc.	eccetera
eV	elettronvolt
E, W	energia
F	farad
F	forza
FAD	flavin-adenindinucleotide
FDP	fruttoso difosfato
FECG	elettrocardiogramma fetale
FEEG	elettroencefalogramma fetale
FMN	flavin-mononucleotide
FSH	ormone follicolostimolante
g	grammo
g/l	grammo a litro
g	accelerazione di gravità
Gy	Gray (1 Gy = 100 rad)
GGT (o γGT)	γ-glutammiltransferasi
GLDH	glutammicodeidrogenasi
g./min	giri al minuto
GOT	transaminasi glutammico-ossalacetica
GPT	transaminasi glutammico-piruvica
gtt	gocce
G (W, P)	peso
G-6-PDH	glicoso-6-fosfatodeidrogenasi
γ	fotone
γ, σ	tensione superficiale
h	ora
Hb	emoglobina
HB_sAg	antigene di superficie del virus dell'epatite B
HCG	gonadotropina corionica umana
HGH (o STH)	ormone somatotropo
Hz	hertz
I	forza ionica
ICSH	ormone stimolante le cellule interstiziali
Ig (A, D, E, G, M)	immunoglobuline e relative classi
i.m.	via intramuscolare
I.R.	infrarosso
J	joule
°K	grado Kelvin
kat	katal (attività catalitica)
kcal	chilocaloria (ora kJ; 1 kJ = 0,2389 kcal)
kg	chilogrammo
kgm	chilogrammetro
km	chilometro
l; L	litro
LAD (o LDH)	lattatodeidrogenasi
LAP (o APD)	leucina arilamidasi
LH	ormone luteinizzante
lm	lumen
loc. cit.	luogo citato (riferimento bibliografico)
LPH	lipotropine
lx	lux
λ	lunghezza d'onda
M	molare
m	metro
m-	meta
m^2	metro quadrato
m^3	metro cubo
mbar	millibar
mCi	millicurie
mEq/l	milliequivalente al litro
MeV	megaelettronvolt
mg	milligrammo
mg/l	milligrammo a litro
min	minuto primo
ml	millilitro
mm	millimetro
mmHg	millimetro di mercurio; pressione (ora Pa [pascal]; 1 kPa = 7,50 mmHg)
mm^2	millimetro quadrato
mm^3	millimetro cubo
mol	mole
mol/l	mole a litro
msec; ms	millisecondo
MSH	ormoni melanotropi
mμ (o nm)	millimicron
μ (o μm)	micron
μbar (= dyn/cm^2)	microbar
μCi	microcurie
μg	microgrammo
μm	micrometro
μl	microlitro
N	normale (soluzione)
0,1 *N*	decinormale
n	neutrone
Na^+; Ca^{2+}; PO^{3-}	ionizzazione: indice dello stato di ionizzazione
n.a.	numero atomico
NAD	nicotinamide-adenin-dinucleotide
NADP	nicotinamide-adenin-dinucleotide fosfato
nm	nanometro
NEFA	ac. grassi non esterificati
N.R.	nome registrato
ν, *f*	frequenza
o-	orto
P	poise
Pa	pascal
p	pressione
p-	para
p.a.	peso atomico
p.e.	punto di ebollizione
p.f.	punto di fusione
pH	funzione della concentrazione idrogenionica ($\log \frac{1}{[H^+]}$)
PG	prostaglandine
PIK (o PK)	piruvatochinasi
p.m.	peso molecolare
p/p	peso/peso (per esprimere la concentrazione di una soluzione)
ppm	parti per milione
PRL	prolattina
p.s.	peso specifico
PTH	paratormone
p/v	peso/volume (per esprimere la concentrazione di una soluzione)
Π	pressione osmotica
Q	quantità di calore
q	carica elettrica
R; r	roentgen
ρ	densità
®	nome registrato
rad	rad (*r*adiation *a*bsorbed *d*ose)
rem	rem (*r*em *e*quivalent *m*an; dosimetria delle radiazioni)
rep	rep (*r*oentgen *e*quivalent *p*hysical; dosimetria delle radiazioni)
R.I.A.	dosaggio radio-immunologico
RNA	acido ribonucleico
SDH	sorbitolo deidrogenasi
sec; s	minuto secondo
Sv	Sievert (1 Sv = 100 rem)
T.A.C.	tomografia assiale computerizzata
sin.	sinonimo
s.l.m.	sul livello del mare
T	temperatura termodinamica
t	tonnellata
t	temperatura
τ	vita media (*mean-life*)
$T_{1/2}$	tempo di dimezzamento (*half-life*)
TCT	tirocalcitonina
Torr	pressione in mmHg (ora Pa [pascal]; 1 kPa = 7,5 Torr)
TSH	ormone tireotropo
T_3	triiodotironina
T_4	tiroxina
U.	unità
U.I.	unità internazionale
U.V.	ultravioletto
V	volt
V	volume (come grandezza fisica)
VES	velocità di eritrosedimentazione
v/v	volume/volume (per esprimere la concentrazione di una soluzione)
W	watt
W, A	lavoro
Ω	ohm

Prefissi per indicare i multipli e i sottomultipli di una unità

d	deci	(10^{-1})
c	centi	(10^{-2})
m	milli	(10^{-3})
μ	micro	(10^{-6})
n	nano	(10^{-9})
p	pico	(10^{-12})
h	etto	(10^{2})
k	chilo	(10^{3})
M	mega	(10^{6})
G	giga	(10^{9})
T	tera	(10^{12})

Simboli matematici

circa uguale	$\approx, \simeq$
differente	$\neq$, $\neq$
infinito	∞
maggiore	$>$
maggiore o uguale	$\geqslant, \geq, \geqq$
meno	$-$
minore	$<$
minore o uguale	$\leqslant, \leq, \leqq$
molto maggiore	$\gg$
molto minore	$\ll$
per cento	%
per mille	‰
più	$+$
più o meno	$\pm$
proporzionale	$\sim, \propto$
uguale	$=$

ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

Volume IX

MACCHIA - NARCOTICI

M

MACCHIA

F. *tache.* - I. *spot*; *macula.* - T. *Fleck*; *Macula.* - S. *mancha*; *macula.*

SOMMARIO

Definizione e classificazione

La macchia è una lesione elementare cutanea rappresentata da un'area discromica, cioè di colorito abnorme, che non si modifica, o si modifica solo in parte (se dovuta a tessuto angiomatoso) alla pressione (con la diascopia); in senso più lato si indica, alquanto impropriamente, con questo termine anche un'area di arrossamento dovuto ad iperemia, che scompare quindi alla pressione (v. ERITEMA) o, viceversa, un'area di impallidimento dovuto ad ischemia (ad es.: «nevo anemico»). Le m. o discromie localizzate possono essere di colore e forma diversi, ben delimitate o meno, di dimensioni puntiformi o via via maggiori, anche sino a coprire con un unico elemento intere regioni cutanee, che in altri casi possono invece contenere molteplici m., ovvero presentarsi alterate cromaticamente in modo diffuso e più o meno uniforme. Poiché alcuni tipi di m. possono interessare copiosamente la superficie del corpo, la loro separazione nosologica dalle discromie generalizzate risulta artificiosa.

La natura ed il meccanismo di produzione delle m., non sempre chiari, sono vari, potendo intervenire, isolatamente o associati, fenomeni di tesaurismosi, modificazioni del metabolismo cellulare, in particolare di quello melaninico, fotosensibilizzazione, etc. Si distinguono m. da pigmenti esogeni, da pigmenti endogeni, da anomalie vascolari.

Macchie da pigmenti esogeni

Il *contatto epicutaneo* con varie sostanze, specialmente coloranti o colorate, provoca m. per deposito sulla superficie o per penetrazione negli strati più esterni della epidermide (penetrazione che può essere accompagnata da modificazioni fisicochimiche della sostanza). La vegetazione, nello strato corneo, di ifomiceti producenti pigmento può dar luogo a manifestazioni essenzialmente maculose che, come nella *tinea nigra* e nella *pityriasis versicolor*, simulano vere discromie melaniche. Ad un pigmento elaborato con la saliva da *Phtyrius pubis* sono attribuite le macule cerulee della pediculosi del pube.

I *tatuaggi* sono dovuti ad accumulo interfascicolare o entro macrofagi del derma di particelle di diverse sostanze coloranti insolubili introdotte localmente con varie modalità, sia ad arte (nerofumo, cinabro, etc.), sia accidentalmente (lesioni con penne o matite, polvere da sparo, etc.), sia per cause professionali (scalpellini, minatori, tornitori, argentieri, etc.). I tatuaggi da amalgama sono provocati dalla diffusione di ioni liberati per corrosione di protesi dentarie metalliche.

L'*assorbimento prolungato dal circolo di metalli* (Ag, Au, Bi) introdotti per vie diverse a scopo generalmente terapeutico, può determinare m. di colore, estensione e localizzazione diversi per presenza di granuli metallici soprattutto attorno alle ghiandole sudoripare, negli istiociti e negli endoteli capillari della cute (argiria, crisocianosi) e delle mucose («collaretto bismutico» dell'orlo gengivale; pigmentazione — più rara — della vagina e del colon, dovuta a depositi di solfuro di Bi).

Il blu di metilene, in uso negli anni '30 per la cura dell'infezione hanseniana, provoca, specialmente per iniezione endovenosa, una colorazione azzurro-grigiastra delle zone di cute infetta per penetrazione elettiva in gran parte dei micobatteri della lebbra.

Nell'*aurantiasi* (carotenemia) si ha un colorito giallo-arancione, più evidente nelle regioni cutanee palmoplantari, dove è più spesso lo strato corneo, per accumulo elettivo di lipocromi, dovuto ad incapacità genetica o acquisita (estese lesioni del parenchima epatico, mixedema) a convertire in Vit. A i caroteni alimentari, o dovuto a malattie che elevano il tasso ematico dei lipocromi stessi.

Macchie da alterazioni della pigmentazione melanica

Si distinguono m. ipercromiche (*melanodermi*) di colore variabile dal caffellatte al bruno, al bluastro, al nero an-

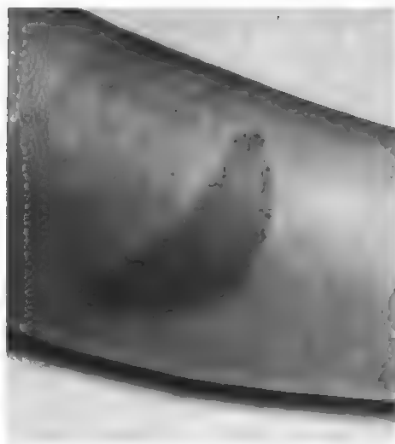
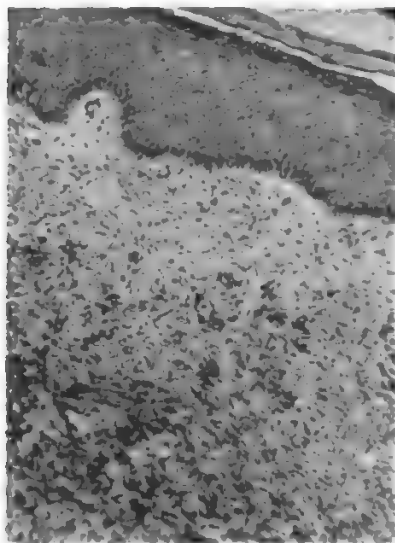



Fig. 1. Nevo pigmentario piano (nevo spilo). (*Osservazione Baccaredda-Boy*).

tracite, e m. ipo- o acromiche (*leucodermi*), non di rado associate alle prime (*leucomelanodermi*). Sono transitorie, ovvero più o meno persistenti o indelebili, primitive o secondarie e possono coesistere con altre lesioni cutanee, sovrapporsi ad esse o rappresentarne il reliquato.

Le *discromie melaniche primitive* riconoscono diverse cause (accertate o presunte, talora concorrenti):

a) *genetiche* e *disembrioplastiche* (m. ipercromiche: nevi pigmentari [fig. 1], efelidi, m. mongoliche, nevo di Becker, iperpigmentazione cribriforme e zosteriforme progressiva [Rower *et al.*], nevi blu e varietà [nevo di Ota, etc.], pigmentazione dorsale delle dita [*Spitzenpigment*] e «acromelanosi progressiva» ad inizio nell'infanzia [Thomas *et al.*], m. della neurofibromatosi di Recklinghausen, della sindrome di Albright, della sindrome di Peutz-Touraine-Jeghers e di altre lentigginosi, dell'*incontinentia pigmenti*, della sindrome di Naegeli e Franceschetti-Jadasshon, della dermatosi pigmentata reticolare delle pieghe [malattia di Dowling-Degos], della pigmentazione melanica essenziale della mucosa orale [Laugier], etc.; m. ipo- o acromiche: nevi acromici, albinismo parziale e *piebaldsm*, poliosi circoscritta, sindrome di Chediak-Higashi, «leucopatia *punctata* e reticolare» di Matsumoto, sclerosi tuberosa, etc.; leucomelanodermi: nella discromatosi universale e acropigmentazione di Dohi, nello xeroderma pigmentoso, nelle sindromi di Rothmund-Thomson e di Bloom [contrassegnate anche da aspetti poichilodermici, m. caffelatte e poliosi], nella *incontinentia pigmenti achromians* ed in sindromi caratterizzate da malformazioni varie, deficienza mentale ed immunitaria [Ment *et al.*], etc.);

b) *ormoniche* (m. ipercromiche: cloasma gravidico ed epatico, nel morbo di Addison, nel morbo di Cushing, nell'*acanthosis nigricans* del tipo giovanile benigno, nelle disfunzioni ipofiso-genitali, nei tumori dell'ipofisi, nella sindrome di Nelson, nei tumori del pancreas, del timo, delle paratiroidi, etc.; m. ipo- o acromiche; nell'ipertiroidismo, nell'ipopituitarismo);

c) *nervose periferiche* e *centrali* (pigmentazioni melaniche in corso di neuriti, disrafie, mieliti, schizofrenia, malattia di Parkinson);

d) *immunitarie* (m. ipercromiche e/o ipocromiche nella morfea e nella sindrome MCTD [*Mixed Connective Tissue Disease*], leucodermi della vitiligine, nelle sindromi di Vogt-Koyanagi e di Alezzandrini, nella malattia di Sutton, ipomelanosi e poliosi conseguenti ad attività immunitarie contro i melanociti in soggetti affetti da melanoma maligno [Sorber *et al.*]);

e) *neoplastiche* (melanoblastomi, melanosi circoscritta precancerosa di Dubreuilh, basaliomi pigmentati, melanoacantoma);

f) *da malnutrizione* e *disvitaminosiche* (melanodermi nella pellagra [fig. 2], nel malassorbimento, nella «malattia dei vagabondi»; leucomelanodermi nelle ipovitaminosi A e B_{12}, nell'anemia perniciosa, nel kwashiorkor, nella colite ulcerosa, nella malattia di Cronkhite e Canada);

g) *metaboliche* (iperpigmentazioni melaniche nella *acanthosis nigricans*, nella malattia di Wilson, nella malattia di Gaucher, in alcune porfirie, nell'emocromatosi, nell'uremia, nell'amiloidosi, etc.);

h) *infettive generali* (melanodermi, leucodermi e melanoleucodermi in corso di sifilide, lebbra, framboesia, etc.) e *locali*, ad es. da epidermomicosi (leucodermi della *pityriasis versicolor* acromizzante);

i) *iatrogene generali* (melanodermi e melanodermie [v.]: da trattamenti con ACTH sintetico, estrogeni, contraccettivi, As, fenotiazine [in aree fotoesposte], idantoina e mefentoina, psoraleni, antimalarici di sintesi, tetrametilenedimetanesasolfonato, alcuni farmaci citostatici [melphalan, bleomicina], etc.; «eruzioni fisse» da farmaci vari; leucotrichie da chinacrina, mefenesina, aloperidolo);

l) *topiche* (iperpigmentazioni da stimoli fisici [meccanici, radianti] e chimici [psoraleni, catrame e suoi costituenti, oli minerali, come nelle melanosi di Riehl (v.) e di Hoffmann-Habermann, entrambe peraltro a patogenesi complessa]; leucodermi per contatto professionale o terapeutico con disinfettanti fenolici, con monobenzil- e monometil-etere d'idrochinone aggiunti come antiossidanti nella gomma o usati come cosmetici depigmentanti contro i cloasmi; ipopigmentazione da corticosteroidi associata ad atrofia; leucotrichia delle ciglia da applicazione di fisostigmina o di guanofuracina, etc.);

m) *idiopatiche* (pigmentazioni dell'orticaria pigmentosa, m. cinerine dell'*erythema dyschromicum perstans*; della «melanosi pustolosa transitoria neonatale» [Ronald *et al.*]; m. acromiche dell'«ipomelanosi guttata idiopatica», della «leucopatia progressiva simmetrica» e della *pityriasis alba*).

Fig. 2. Ipermelanosi delle regioni esposte alla luce, associata a eritema e desquamazione (pellagroderma). (*Osservazione Baccaredda-Boy*).

Le *discromie melaniche secondarie* — non sempre facili a separare dalle primitive; tra l'altro una stessa causa può stimolare la pigmentazione sia direttamente, sia attraverso fenomeni intermedi, generalmente infiammatori — sono manifestazioni residuali di diverse *dermatosi eritematose* (da cause fisiche: sole, calore; chimiche: psoraleni [v.] ed essenze profumate, ac. crisofannico, etc.; da far-

maci introdotti per via generale; eritemi pigmentati fissi da antipirina, fenolftaleina, etc.; infettive: eritemi sifilitici, leprosi; da lupus eritematoso, etc.); *vescicolose* e *bollose* (fito- e fito-foto-dermatosi, eczemi, *herpes zoster*, eritema polimorfo, penfigo, eruzioni bollose hanseniane, etc.); *pustolose* (ectima, etc.); *ponfoidi* (orticaria pigmentosa, etc.); *papulose* (*lichen ruber planus*, neurodermiti, sifilodermi papulosi, etc.); *nodulari* (leucomelanodermie residuali e pigmentazioni pericicatriziali della sifilide gommosa, etc.); *squamose* (psoriasi, etc.); *scleroatrofizzanti* (sclerodermia circoscritta e sclerosi sistemica, atrofie cutanee primitive, chiazze atrofiche e iperpigmentate della «dermopatia diabetica», etc.); tutte in diverso grado melano- o leucodermizzanti.

Istologicamente (anche ultrastrutturalmente) i *melanodermi* possono essere caratterizzati: dall'aumento del numero dei normali melanociti epidermici e/o della loro attività enzimatica, con sovraccarico di melanina nello strato basale dell'epidermide e anche in quelli soprabasali; dalla presenza di melanociti anormali nell'epidermide e/o nel derma (nevociti); dall'aumento dei melanosomi melanizzati tipici o atipici, per incremento di formazione e/o ritardo della loro degradazione, e da distribuzione alterata degli stessi ai cheratinociti; da fenomeni di «incontinenza» della melanina, che, perduta dai melanociti epidermici, si accumula nel derma superficiale, libera o all'interno di melanofagi. Nei *leucodermi* si riscontrano: diminuzione sino alla scomparsa dei normali melanociti epidermici; loro alterazioni morfofunzionali con diminuzione o perdita dell'attività tirosinasica; alterazioni della formazione e della melanizzazione dei melanosomi e della loro distribuzione ai cheratinociti.

Le m. di un colore che va dal caffellatte al bruno e al nero sono indicative di un aumento della melanina intra- o immediatamente subepidermica; quelle grigiastre, ardesiache o brunastre della presenza più o meno abbondante di melanina nel derma. Alla luce di Wood i contorni delle prime risultano più netti, tendono invece a cancellarsi nelle seconde.

Si ricorda che gli stati di iperpigmentazione melanica della pelle, diffusi o universali, sono da molti AA. distinti dai *melanodermi* e definiti come *melanodermie* (v.). Per le altre forme di melanosi generalizzate, v. MELANOSI.

Per il tumore maligno dei melanociti, v. MELANOMI.

Macchie da pigmenti di origine ematica

Le m. *emorragiche* sono dovute ad infiltrazione interstiziale nella cute di sangue stravasato. Le comuni m. emorragiche, che si riassorbono in pochi giorni, sono di grandezza e forma varie (petecchie, vibici, ecchimosi, soffusioni), di un colore che si modifica abbastanza rapidamente, per degradazione dell'emoglobina, dal rosso all'azzurro, al verdognolo e al giallastro. Riconoscono cause varie: meccaniche, parassitarie, tossiche esogene (alimenti, medicamenti, veleni di varia origine) ed endogene, «diatesiche», degenerative (ad es. porpora senile di Bateman), nervose, infettive, immunitarie, etc. (v. EMORRAGIA; EMORRAGICHE MALATTIE; PORPORE) e possono presentarsi anche come sintomo associato, necessario o facoltativo, in una serie di dermatosi (eritema nodoso, vasculiti eritemato-, papulo-, nodulo-, bolloso-, necroticoemorragiche; eritema polimorfo, vaiolo, *hydroa vacciniforme*, eruzioni bollose setticemiche, etc.).

Nell'*emosiderosi* (v.) le m. possono essere:

a) *localizzate*: specialmente per piccole emorragie subentranti, *per rexin* o *per diapedesin*, per lo più in relazione a fatti di endo- e perivasculite, di capillarite e pericapillarite, talora coesistenti con fenomeni degenerativi

Fig. 3. Abbondante deposito di pigmento emosiderinico (in nero) nel derma medio e profondo in un caso di angiodermite pigmentaria e purpurica in fase di sclerosi. (*Osservazione Baccaredda-Boy*).

del connettivo, si hanno, con predilezione agli arti inferiori, m. persistenti di colore dal giallo-ocra al brunoseppia, violetto-ardesiaco o nerastro, per pigmentazione emosiderinica del derma (fig. 3), comuni nel cosiddetto complesso varicoso e costituenti il quadro essenziale delle porpore croniche localizzate (dermite pigmentaria purpurica di Favre e Chaix, dermite lichenoide purpurica e pigmentata di Gougerot e Blum, *purpura anularis teleangiectodes* di Majocchi, dermite pigmentaria progressiva di Schamberg, porpora senile) e riscontrabili anche in altre malattie (angioendotelioma di Kaposi, etc.); una pigmentazione emosiderinica nero-bluastra è stata osservata in corrispondenza degli esiti cicatriziali di una grave acne volgare;

b) *sistemiche* (da politrasfusioni, etc.).

Il colore giallastro dell'*ittero* è dovuto alla presenza nel derma di bilirubina; se è presente anche biliverdina si ha una sfumatura verdastra.

Discromie da altri pigmenti endogeni

Nella *ocronosi* il deposito nei macrofagi e nell'endotelio dei capillari dermici di un pigmento (derivato dall'ac. omogentisico, al cui livello si arresta, per difetto enzimatico genetico, l'ossidazione della tirosina e della fenilalanina) provoca una pomellatura brunastra, talora a *vespertilio*, del viso. La classica colorazione azzurro-nerastra di alcune regioni cutanee (oltreché delle sclere) è dovuta al trasparire dei depositi di pigmento presenti nelle cartilagini dell'orecchio e del naso e nei tendini estensori della mano, coperti da cute sottile. Alle regioni ascellari il colore bruniccio dipende dal deposito del pigmento nelle cellule dei gomitoli sudoriferi.

Ad un accumulo di *lipofucsina* nei lisosomi degli istiociti e delle cellule endoteliali dei capillari del derma è dovuta la pigmentazione ardesiaca che si manifesta tardivamente, al viso ed in altre regioni cutanee fotoesposte (oltre che nella porzione inferiore delle cornee) in conseguenza di trattamenti protratti con amiodarone cloridrato, farmaco che ha largo impiego nelle aritmie e nella insufficienza coronarica (Carlesimo *et al.*).

La persistente colorazione bruno-rossastra che si manifesta, specie nelle aree esposte, negli hanseniani trattati con clofazimina (Lamprene®) sembra dovuta, almeno in

parte, alla presenza, nei macrofagi dermici, di un pigmento di natura lipidica.

Macchie vascolari

Le m. vascolari sono dovute a iperplasia e/o dilatazione persistente della rete vasale dermica; sono di colore roseo, rosso-vivo, rosso-cupo o violaceo, e scompaiono incompletamente (angiomi) o del tutto (teleangettasie) con la vitropressione (v. ANGIOMI; TELEANGETTASIE).

Bibliografia

Bleehen S. S., Ebling F. J. G., *Disorder of Skin Colour*, in Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, II, 1979, Blackwell, Oxford.
Carlesimo O. A. *et al.*, *Giorn. Ital. Dermatol. Minerva Dermatol.*, 1979, **114**, 23.
Demis D. J., *Abnormality of Pigmentation*, in *Clinical Dermatology*, II, sect. II, 1976, Harper & Row, Hagerstown.
Ment L. *et al.*, *Arch. Dermatol.*, 1978, **114**, 1043.
Ortonne J. P., *Dyschromies*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 1978, 12280 A-1Q, Paris.
Ronald J. *et al.*, *Int. J. Dermatol.*, 1979, **18**, 636.
Rower J. M. *et al.*, *Arch. Dermatol.*, 1978, **114**, 98.
Sorber A. J. *et al.*, *Arch. Dermatol.*, 1978, **114**, 439.

ALDO BACCAREDDA-BOY

MACELLO E MACELLAZIONE

F. *abattoir et abatage*. - I. *slaughter and slaughtering*. - T. *Schlachthaus und Schlachten*. - S. *matadero y matanza*.

SOMMARIO

Definizione

Il *macello*, detto anche mattatoio o ammazzatoio, è lo stabilimento nel quale vengono abbattuti gli animali le cui carni sono destinate al consumo alimentare umano.

Tipi di macello

Il macello può essere a gestione pubblica o privata; attualmente, in Europa, si accentua la tendenza verso una gestione mista con la partecipazione, oltre che dei Comuni e di altri Enti locali, anche delle cooperative della produzione e della distribuzione.

Nella costruzione di un macello si deve dare un'importanza rilevante alla scelta dell'area e all'ubicazione di questa, sia in rapporto al rifornimento degli animali che alla distribuzione delle carni; l'ubicazione deve pure assicurare un facile deflusso delle acque di rifiuto e l'impianto di depuratori.

Per quanto riguarda i criteri di costruzione, il macello può essere sviluppato in senso *orizzontale*, come è il caso di quei macelli dove tutte le operazioni si svolgono su uno stesso piano, o in senso *verticale*, a più piani, in ognuno dei quali vengono effettuate determinate operazioni.

Nei macelli di grande importanza, che sorgono nelle principali città e nei centri più ricchi dal punto di vista zootecnico, si hanno numerosi reparti che possono distinguersi in due categorie: *principali* e *complementari*.

Sono *reparti principali*: le stalle di sosta per le singole specie animali; le sale di macellazione, distinte anch'esse per specie animali; la tripperia; il frigorifero; il reparto sanitario per la sosta e la macellazione degli animali malati, o sospetti di forme infettive; le sale di vendita delle carni foranee; i locali per il trattamento delle carni da vendersi condizionatamente; gli uffici: [illegible] per gli accertamenti diagnostici; i locali pe[illegible]ali; il reparto per la distruzione e denaturazione delle carni e dei visceri sequestrati.

Sono *reparti complementari*: i magazzini di deposito delle pelli, dei grassi, dei crini, corna, unghie; i locali per la fusione dei grassi, quelli per la lavorazione del sangue, per la raccolta e preparazione delle ghiandole.

Le strutture del macello hanno subito una notevole evoluzione negli ultimi tempi, in seguito al passaggio dalla macellazione nei cosiddetti *campi di morte* (v. sotto) alla lavorazione in linee meccanizzate. Tale trasformazione consente una notevole riduzione di spazio riservato ai processi di macellazione veri e propri, mentre vengono sempre più sviluppati i reparti per il disossamento e la lavorazione delle carni e dei sottoprodotti.

Macello per bovini, equini, ovini

Nei paesi di oltre oceano si è data la preferenza alla costruzione di tipo *verticale* che facilita, oltre tutto, la soluzione di taluni problemi igienici giacché consente la separazione netta dei reparti cosiddetti *puliti* (lavorazione della carcassa), che occupano i piani superiori, da quelli *sporchi* (tripperia, etc.) che vengono sistemati al piano terra.

In Europa le costruzioni più recenti sono di tipo *orizzontale*; la separazione fra i due settori (*sporco-pulito*) viene egualmente assicurata attraverso scivoli meccanizzati che convogliano le parti stomacali e intestinali nell'apposita tripperia, separata dalle corsie di macellazione.

Superato ormai il criterio dei *campi di morte* singoli, in cui l'animale viene abbattuto, scuoiato ed eviscerato nello stesso recinto di macellazione, i moderni impianti sono provvisti di guidovie aeree in cui le carcasse, spinte a mano o trascinate per via meccanica, seguono un ritmo di lavorazione continua.

Al termine di questa lavorazione, le carcasse sono sottoposte a doccia e, quindi, vengono immesse in tunnel di raffreddamento rapido a circolazione forzata di aria, per un tempo variabile dalle 12 alle 36 h, in rapporto alla temperatura, alla velocità dell'aria e al grado igrometrico (*frigoriferi di preraffreddamento*).

Completato il raffreddamento, le carni, ridotte prima in mezzene e poi in quarti, vengono immesse in celle a temperatura oscillante fra 0 e 4 °C, per il processo della cosiddetta frollatura e in attesa di essere avviate al consumo (*frigoriferi di deposito*). Un moderno macello deve anche essere dotato di tunnel per la congelazione a bassa temperatura (−35/−50 °C) e di celle per la conservazione delle carni congelate (−18 °C). I frigoriferi debbono essere attrezzati con guidovie aeree raccordate al macello e al laboratorio di disossamento e di sezionatura.

I locali del *laboratorio di sezionamento* e *di preconfezione* sono dotati di un sistema di raffreddamento che permette di mantenere costantemente le carni ad una temperatura interna inferiore o uguale a 7 °C e provvisti di dispositivi che assicurano aerazione e illuminazione adeguate.

Parallelamente alla catena di lavorazione delle carcasse, scorre un nastro trasportatore che riceve i visceri man mano che vengono staccati dal corpo dell'animale e li trasporta nella *tripperia*. In tale reparto vengono svuotati, puliti e lavorati stomaci e intestini, nonché depilate teste e zampe; nei moderni mattatoi queste lavorazioni vengono eseguite con apposite macchine.

Altri macelli

1. *Macello per suini*. – Oltre alla guidovia a catena per l'abbattimento e la lavorazione, è anche provvisto di vasche e macchinari per la scottatura e la depilazione della

carcassa, operazioni, queste, sostituite, nei modernissimi macelli dell'Europa settentrionale, dalla cosiddetta *sauna*; tale sistema offre vantaggi igienici (eliminazione della carica microbica propria della vasca di scottatura) ed economici (risparmio di mano d'opera). Completa i reparti la tripperia, generalmente provvista di una budelleria meccanizzata.

2. *Macello per il pollame.* – È costituito dai locali per la visita *ante mortem* degli animali e per il ricovero dei volatili malati o sospetti, da un impianto per le operazioni di stordimento e di dissanguamento e, quindi, da attrezzature per la scottatura, la deplumazione (automatica) e l'eviscerazione delle carcasse.

Nei moderni macelli per il pollame il processo di lavorazione a catena comprende anche la cernita automatica dei prodotti rispetto al peso, la riduzione delle carcasse in *busti*, cioè prive di zampe, teste e colli, nonché la loro preconfezione in apposito *film* con targatura del prezzo al dettaglio. Altri reparti sono riservati al disossamento e alla confezione di particolari tagli: petto, coscia, arrotolati misti, etc.

Una delle operazioni più importanti nella macellazione del pollame riguarda la refrigerazione, che può avvenire in cilindri ruotanti raffreddati a 0 °C con acqua e ghiaccio, o in vasche di acqua a bassa temperatura, o in appositi tunnel ad aria fredda; quest'ultimo sistema è il più idoneo dal lato igienico-sanitario.

I macelli, a qualsiasi specie animale destinati, devono avere pareti di materiali facilmente lavabili (marmo, ceramica, etc.) e pavimenti antisdrucciolo.

Anche le attrezzature (tavoli, nastri trasportatori, etc.) devono essere costruite in materiali facilmente lavabili e disinfettabili; l'acqua deve essere potabile e a pressione. I macelli devono essere dotati, inoltre, di spogliatoi, lavabi, docce e servizi igienici per il personale.

Metodi di macellazione

La *macellazione* comprende le fasi dell'uccisione degli animali e della riduzione della carcassa in quattro quarti per i bovini e gli equini, e in mezzene per i suini.

Le ulteriori fasi della preparazione dei *tagli* in porzioni e il loro preconfezionamento, secondo quanto richiesto dall'attuale tendenza della distribuzione e del consumo, avvengono nei laboratori specializzati di cui si è detto, localizzati nell'ambito del macello stesso.

I *metodi di abbattimento* più in uso sono i seguenti.

1. *Sgozzamento o giugulazione semplice.* – È conosciuto anche con il nome di metodo israelita: consiste nel recidere con una lunga e affilata lama i grossi vasi del collo in modo da provocare rapidamente la morte dell'animale senza necessità di stordirlo preventivamente con altro mezzo. Si tratta di un metodo che ha il vantaggio di lasciare nella carne una minore quantità di sangue, ma che ha sempre suscitato contrasti dal punto di vista umanitario. Mentre alcuni ritengono, infatti, che si abbia un'immediata perdita della coscienza determinata dalla pronta anemia cerebrale, altri lo sconsigliano perché la morte è lenta e apparentemente dolorosa.

Per conciliare il rispetto delle norme proprie del rito ebraico e la necessità di evitare il più possibile uno stato di sofferenza ai bovini, nei moderni mattatoi vengono impiantate particolari attrezzature chiamate *casting-pen* che consentono la giugulazione dell'animale in una posizione di riposo.

2. *Enervazione.* – Tale sistema, utilizzabile solo nei bovini, consiste nel recidere il midollo allungato, in corrispondenza del cosiddetto «nodo vitale», mediante uno stiletto che deve essere conficcato d'un colpo nello spazio fra l'osso occipitale e la prima vertebra cervicale.

È un metodo tuttora in uso, ma utilizzato soprattutto nel passato, in Spagna, in qualche macello della Francia e della Russia e in Italia, specialmente nel meridione, in particolare a Napoli, dove pare sia stato inventato, tanto che è detto anche *metodo napoletano*. Il sistema consente un eccellente dissanguamento, è pratico ed economico.

3. *Colpo sulla fronte con pistola a proiettile captivo.* – Con questo metodo, un punzone metallico, sotto l'azione di una capsula esplodente, penetra nella cavità cranica e determina l'abbattimento istantaneo dell'animale. Si consiglia di completare l'operazione introducendo nel cranio, attraverso il foro praticato dal proiettile, un filo di metallo con il quale viene ulteriormente spappolato il cervello così da arrestare i movimenti disordinati dell'animale.

Il metodo trova favorevole applicazione soprattutto in quei grandi macelli presso i quali le operazioni si susseguono rapidamente e talvolta tumultuosamente. Ha il vantaggio di essere applicabile, variando la potenza delle cartucce, a tutte le specie animali. Per contro è meno economico del precedente ed ha l'inconveniente di provocare lievi fatti di emolisi e, talvolta, congestione della milza (colpo di milza: cosiddetto *Schlachtmilz* dei tedeschi).

4. *Elettronarcosi.* – Questo metodo di stordimento elettrico trova applicazione specialmente nei suini, essendo risultato poco efficace negli altri animali.

Si usano speciali pinze costruite a forbice, portanti gli elettrodi all'estremità delle branche che si applicano dietro le orecchie dell'animale. Si usa corrente continua alla tensione di 30-40 V, interrotta 3-4000 volte al min (corrente pulsante), che in 10-15 sec provoca un'anestesia della durata di 4-5 min, entro i quali bisogna recidere i vasi del collo prima che l'animale riprenda conoscenza.

È il metodo eutanasico per eccellenza, ottimo sotto ogni riguardo; occorre solo avere l'avvertenza d'interrompere la corrente al momento opportuno, poiché un'applicazione troppo lunga provoca emorragie muscolari e sottosierose.

Legislazione sanitaria e mercantile-annonaria. Regolamentazione comunitaria (C.E.E.)

1. *Macellazione e lavorazione dei prodotti carnei.* – La materia, in Italia, è disciplinata dal Regolamento sulla vigilanza sanitaria delle carni, approvato con R. D. 20.12.1928, n. 3298.

Detto regolamento è costituito di 63 articoli raggruppati in 6 titoli. Il titolo 1° tratta dei mattatoi pubblici e privati (costruzione, direzione, ordinamento); il titolo 2°, della macellazione e dell'ispezione degli animali e delle carni nei mattatoi pubblici e privati; il titolo 3°, delle disposizioni per gli spacci di carne fresca, congelata, o comunque preparata, dei locali di deposito e dei frigoriferi; il titolo 4°, delle disposizioni per il trasporto delle carni; il titolo 5°, delle carni di bassa macelleria, spacci, deposito e trasporto; il titolo 6°, dei laboratori di carni insaccate, in scatola, etc.

La tecnica ispettiva prevede, in primo luogo, la *visita dell'animale vivo*. Questa visita clinica, integrata, all'occorrenza, da accertamenti di laboratorio, ha lo scopo: *a*) di escludere dalla macellazione gli animali infetti o sospetti di malattia: carbonchio ematico, carbonchio sintomatico ed edema maligno; *b*) di riconoscere gli animali

affetti o sospetti di morva, pleuropolmonite essudativa e peste bovina, suina, etc. e di tutte le altre malattie diffusive, per l'applicazione delle speciali norme di cui al regolamento di polizia veterinaria; *c*) di riconoscere l'eventuale esistenza di malattie non più diagnosticabili o difficilmente diagnosticabili dopo l'abbattimento (ad es., tetano, cenurosi cerebrale, reumatismo, rogna); *d*) di stabilire se esistano malattie o altre diverse cause per cui l'animale debba essere macellato d'urgenza.

L'*ispezione sanitaria delle carni* deve essere metodica, accurata e minuziosa: essa ha lo scopo principale di confermare la sanità dell'animale e di stabilire quali carni e visceri debbano ammettersi al libero consumo, quali alla bassa macelleria e quali debbano, invece, destinarsi alla distruzione.

La tecnica ispettiva varia secondo la specie animale e, per gli animali della stessa specie, anche secondo il sesso e l'età, appunto perché di diversa natura sono le malattie che colpiscono le varie specie e gli animali nelle diverse età.

Il regolamento italiano, mentre nel passato non fissava preventivamente la condotta dell'ispettore nei confronti delle singole malattie, ma disponeva, per la generalità di esse, che egli giudicasse in base al rilievo dei dati anamnestici, clinici e anatomopatologici, integrati all'occorrenza dall'esame batteriologico delle carni, ora è stato integrato mediante la modifica dell'art. 12; pertanto, il veterinario è tenuto a praticare una metodica accurata e minuziosa sui singoli organi e tessuti dell'animale abbattuto.

Norme speciali riguardano anche la cisticercosi bovina e suina, la trichinosi, la tbc, le forme leucemiche e neoplastiche, le parassitosi dei visceri, i casi di morte improvvisa per traumi e per altre diverse cause, gli avvelenamenti, gli stati di idremia e denutrizione e infine i casi in cui l'odore e il sapore delle carni risultino modificati.

2. *Lavorazione, sezionamento e preconfezione di prodotti alimentari.* – Le norme sono contemplate dalla legge 30.4.1962, n. 283, integrate dalla legge 26.2.1963, n. 341.

3. *Commercializzazione delle carni e dei prodotti derivati.* – È disciplinata dalla legge 25.3.1959, n. 125, sul commercio all'ingrosso, dalla legge 4.4.1964, n. 171, sulla vendita delle carni fresche e congelate, dalla legge 11.6.1971, n. 426, e relativi decreti di applicazione sulla disciplina del commercio; dalla legge 27.1.1968, n. 32, e relativi decreti di applicazione sulla vendita al pubblico di alimenti surgelati.

4. *Scambi delle carni fra i paesi della C.E.E.* – Le norme sanitarie sugli scambi di carni fresche fra l'Italia e gli altri paesi membri della C.E.E. sono dettate dalla legge 29.11.1971, n. 1073; le disposizioni riguardano il ciclo di abbattimento degli animali e di lavorazione delle carni, l'igiene delle persone, dei locali e delle attrezzature nonché le metodiche che il veterinario ispettore deve eseguire nella visita delle carni prima della loro ammissione al consumo.

Bibliografia

Asdrubali M., Stradelli A., *I macelli*, 1965, Edizioni Agricole, Bologna.

Il piccolo mattatoio pubblico, 1968, ASTREL, Impianti Tecnologici, Catania.

Mantovani G., *Ispezione degli alimenti di origine animale*, 1961, UTET, Torino.

Montroni L., *Lezioni di ispezione degli alimenti di origine animale*, 1949, Libr. Universitaria, Bologna.

Patrizi F., Ciani G., *Gli alimenti di origine animale*, 1950, Ist. Ed. Cisalpino, Milano.

OSVALDO MASSI

MACERAZIONE

F. *macération*. - I. *maceration*. - T. *Maceration*. - S. *maceración*.

Nel Medioevo si otteneva una rapida macerazione dello scheletro umano per mezzo della lessatura della salma, quando questa doveva essere trasportata, per il seppellimento, in una località lontana, o quando si volevano evitare ai marmi del sepolcro i danni che produce la putrefazione del cadavere.

Con la pratica della m. in acqua le ossa perdono le parti molli in modo che ne risulta facilitata la preparazione finale a scopo di studio (imbiancamento mediante immersione rapida in una soluzione diluita di cloruro di calcio ed esposizione al sole). La m. può essere fatta per riscaldamento moderato a bagnomaria, o a freddo.

La m. a bagnomaria si ottiene immergendo le ossa in acqua, in grandi vasi di maiolica; questi, a loro volta, vengono posti in un bacino in ferro, per metà pieno d'acqua, che viene riscaldato in modo moderato. Dopo un soggiorno di qualche settimana le ossa vengono lavate in acqua corrente e accuratamente pulite dai resti dei legamenti e da altre parti molli. Le ossa sono in seguito trattate con una soluzione leggera di cloruro di calcio per 5 o 10 min, a seconda della loro grandezza, e quindi poste a seccare, preferibilmente al sole.

Nei paesi del Mediterraneo, nei mesi estivi, disponendo di una serra, la m. può essere fatta in acqua fredda, utilizzando il calore naturale del sole, che si concentra nella serra, dove la temperatura può innalzarsi oltre i 50 °C. Con questa tecnica, pratica ed efficiente, lo scheletro di un pesce è macerato in 1 settimana, quello di un cane in ca. 3 settimane e le ossa umane possono essere macerate in 1 mese.

CARLO MAXIA

MACLEOD, SINDROME DI

(*Sin.*: sindrome di Swyer-James).

La sindrome di Macleod è una forma di enfisema polmonare monolaterale, non bolloso, descritta per la prima volta da Swyer e James (1953) e, successivamente, da Macleod (1954) che ne delineò le caratteristiche clinico-radiologiche.

La malattia, riscontrata nella maggior parte dei casi in soggetti adulti, tra il 2° e il 4° decennio, è stata descritta anche in bambini (Swyer e coll.).

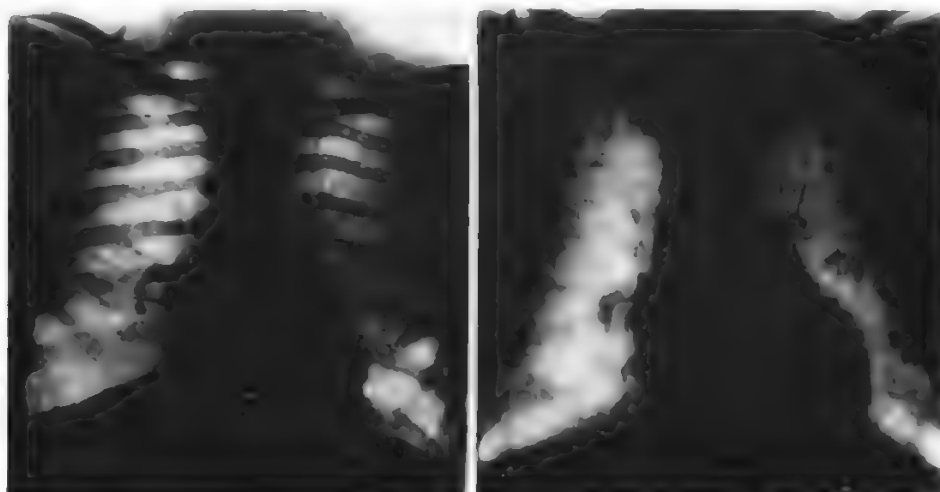
Un'attenta indagine anamnestica mette in luce quasi sempre una storia di ripetute infezioni delle vie respiratorie iniziatasi nell'infanzia.

Etiologia

Secondo alcuni AA. l'alterazione del parenchima sarebbe la conseguenza di un'ipoplasia congenita dell'arteria polmonare. L'opinione oggi più accettata è quella che considera questa sindrome come l'esito di una serie di ripetute infezioni delle vie respiratorie che, sin dall'infanzia, abbiano provocato un danneggiamento del polmone, obliterandone diffusamente i passaggi d'aria distali e ostacolandone lo sviluppo (Reid e Simon, 1962; Spencer, 1968). La circolazione arteriosa polmonare si adatta alla richiesta di ossigeno; la ridotta vascolarizzazione osservata in questi casi è probabilmente secondaria alla scarsa funzionalità polmonare (Macleod, 1954).

Anatomia patologica

Macroscopicamente il polmone è pallido e voluminoso. La struttura polmonare è paragonabile ad una finissima schiuma di

Fig. 1. S. di M. *A sinistra*: il polmone destro mostra una netta ipertrasparenza con notevole rarefazione della trama. *A destra*: nello stesso caso, alla tomografia si mette in evidenza una netta ipoplasia del sistema arterioso polmonare del lato affetto. (*Osservazione E. Salomoni*).

plastica fortemente crepitante; generalmente le bolle di enfisema sono scarse o assenti del tutto (Spencer, 1968).

Microscopicamente un gran numero di piccoli bronchi e di bronchioli appare obliterato da pregresse alterazioni flogistiche. Gli alveoli, congesti, sono aerati dalla ventilazione collaterale e si presentano sovradistesi, fungendo da tessuto occupante spazio per compenso. Significativa è l'assenza di alterazioni enfisematose a tipo distruttivo. Questa caratteristica consente, secondo Spencer, una netta differenziazione dal cosiddetto *vanishing lung* o *soufflé lung* che deriva da un grave, localizzato enfisema panacinare.

Sintomatologia

Ad eccezione di pochi casi, in cui l'alterazione polmonare può costituire un reperto radiologico occasionale, i pazienti soffrono di dispnea da sforzo, da lieve a molto grave; la dispnea s'instaura in genere lentamente, nell'arco di molti anni, peggiorando di tanto in tanto, in occasione dei frequenti episodi a tipo bronchitico acuto.

Diagnosi

È essenzialmente basata sul reperto dell'*esame radiologico*. Il radiogramma inspiratorio posteroanteriore mostra, monolateralmente, una netta ipertrasparenza polmonare con notevole rarefazione della trama (fig. 1, *a sinistra*).

La differente radiotrasparenza tra i due polmoni si accentua nel radiogramma eseguito in espirazione, perché solo il polmone sano diviene più opaco. L'immagine ilare del lato affetto è nettamente più piccola della controlaterale per il rimpicciolimento dell'ombra vascolare; ciò è chiaramente evidenziato dalla tomografia (fig. 1, *a destra*) e ancor più dallo studio angiografico, che dimostra un'ipoplasia della corrispondente arteria polmonare e un'estesa obliterazione dei suoi più piccoli rami periferici.

L'ombra cardiomediastinica può essere centrale, ma spesso appare spostata verso il lato affetto.

Questo riscontro, molto significativo, si associa all'osservazione radioscopica di un movimento pendolare del mediastino verso il centro, o addirittura verso il lato sano, nel corso dell'espirazione.

La *broncografia* dimostra una normale pervietà e una normale topografia dei bronchi principali, lobari e segmentari, che non mostrano deviazioni o affastellamenti, mentre colpisce il mancato riempimento dei rami più distali e l'assente o scarsa inondazione alveolare.

Nella maggior parte dei casi di s. di M. il polmone è colpito nella sua interezza, ma non sono rare forme di interessamento parziale (ca. 1/3 dei casi secondo Brocard e Gallonedec).

Occasionalmente l'affezione può essere bilaterale.

La *broncoscopia* fornisce costantemente reperti normali.

Diagnosi differenziale

La s. di M. deve essere innanzitutto differenziata da un enfisema ostruttivo da blocco parziale di un grosso bronco.

Il problema è sicuramente risolvibile con un esame broncoscopico e broncografico.

Un adeguato studio radiografico consente, inoltre, di escludere l'ipotesi di un pneumotorace, di un grossolano enfisema bolloso, di una cisti aerea e di un enfisema compensatorio.

Nei rari casi di interessamento polmonare bilaterale può essere difficile differenziare l'affezione dal più comune enfisema centrolobulare o panacinare.

Cenni di terapia

La terapia della s. di M. è prevalentemente basata su provvedimenti di ordine sintomatico. Particolare cura deve essere rivolta al trattamento delle infezioni bronchiali ricorrenti le quali, quando siano molto frequenti e gravi, possono costituire un'indicazione alla terapia chirurgica.

Bibliografia

Brocard H., Gallonedec C., *Rev. Tuberc. Pneumol.*, 1964, **28**, 666.
Macleod W. M., *Thorax*, 1954, **9**, 147.
Reid L., Simon G., *Thorax*, 1962, **17**, 230.
Spencer H., *Pathology of the Lung*, 1968, Pergamon, Oxford.
Swyer P. R., James G. C. W., *Thorax*, 1953, **8**, 133.

ANGELO FANUCCI

MACROCHEILITI: V. LINGUA; MELKERSSON-ROSENTHAL, MALATTIA DI.

MACROGENITOSOMIA

F. *macrogénitosomie*. - I. *macrogenitosomia*. - T. *Makrogenitosomie*. - S. *macrogénitosomía*.

S'intende per macrogenitosomia l'eccessivo sviluppo delle dimensioni corporee associato a ipertrofia degli organi genitali. Quando la m. si osserva in età prepubere si parla di m. precoce.

MACROGENITOSOMIA

Il termine viene spesso usato impropriamente per indicare una forma di pubertà precoce isosessuale. Si parla così di *m. precoce epifisaria* (sindrome di Pellizzi), che colpisce generalmente maschi prepuberi, caratterizzata da ipertensione endocranica e pubertà precoce, e dovuta a tumori epifisari (v. EPIFISI); di *m. precoce surrenalica*, forma che rientra nelle sindromi adrenogenitali (v. ADRENOGENITALE SINDROME). Un'ultima forma di m. legata a tumori funzionanti delle gonadi è la cosiddetta *m. ipergenitalica primitiva*.

La patogenesi e la sintomatologia delle sindromi nel corso delle quali si osserva il sintomo di m. sono descritte nelle voci: ADRENOGENITALE SINDROME (I, 719); EPIFISI (V, 2386); IPERGONADISMO E IPOGONADISMO; IPOFISI; PUBERTÀ.

RED.

MACROGLOBULINEMIA

Sin.: malattia di Waldenström; macroglobulinemia di Waldenström; immunocitoma IgM. - F. *macroglobulinémie*. - I. *macroglobulinemia*. - T. *Makroglobulinämie*. - S. *macroglobulinemia*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

La macroglobulinemia è un linfoma non-Hodgkin (v. LINFOMI), che si manifesta di solito in persone di età avanzata; è caratterizzata dalla proliferazione sistemica, progressiva e invasiva di un tessuto costituito da linfociti B in scarsa evoluzione plasmacellulare. Nelle più moderne classificazioni istologiche (Lukes e Collins, 1974; Lennert e coll., 1975) trova posto fra gli immunocitomi B a «linfociti plasmocitoidi» (v. LINFOMI). Si manifesta con adenomegalia, splenomegalia, astenia, anemia, moderato deperimento. Si accompagna, nella quasi totalità dei casi, con marcata iperdisprotidemia macroglobulinica, la quale condiziona le manifestazioni emorragiche, mucose e cutanee, che si riscontrano con grande frequenza e la cosiddetta «sindrome da iperviscosità».

L'affezione fu individuata nel 1944 da Waldenström nel grande gruppo delle malattie immunoproliferative; è meno frequente (ca. 1:10) del plasmocitoma (v.). È incerta una preferenza per il sesso maschile; sono stati segnalati parecchi casi di familiarità della forma o di presenza, in familiari, di altre gammapatie. In molti casi sono state individuate anomalie cromosomiche, senza però caratteri di specificità. Per quanto, come abbiamo già detto, la malattia venga scoperta in soggetti oltre la cinquantina, si ritiene che esista una fase, notevolmente lunga, in cui la proliferazione linfatica e la macroglobulina (Mg) sierica non sono ancora tali da provocare sintomi clinici. La diffusione routinaria degli esami elettroforetici permette di evidenziare casualmente tali situazioni. Il mancato aumento nel tempo della Mg, la sua bassa concentrazione nel siero, l'assenza di segni clinici possono far parlare di m. «benigna» o asintomatica.

Sintomatologia

Sintomatologia clinica

L'inizio è subdolo, con *astenia*, *pallore*, *anoressia* progressivi. Con notevole frequenza l'inizio può essere segnato da *emorragie* prevalentemente mucose (nasale e gengivale), ma anche al fondo dell'occhio e più raramente cutanee (micropetecchie). Tali emorragie sono spesso di modesta entità ma possono anche essere gravi, profuse e difficilmente arrestabili. Un sintomo quasi costante è l'*adenomegalia* diffusa; le dimensioni delle linfoghiandole colpite sono varie, ma non superano in genere quelle di un uovo di piccione; le localizzazioni alle linfoghiandole profonde che diano segni clinici sono rare, anche se all'esame istologico tutto l'apparato linfatico è interessato. Le ghiandole non sono dolenti, sono spostabili sui piani profondi, non prendono aderenza con la cute e non tendono a confluire fra loro o a rammollirsi.

L'adenomegalia può subire notevoli oscillazioni spontanee ma, nel complesso, è lentamente progressiva.

Assai spesso coesiste *splenomegalia*, di modeste dimensioni, indolente. Possibile, ma più rara, moderata *epatomegalia*. Lo *stato generale di nutrizione* non è di regola molto compromesso, neanche negli stadi avanzati della malattia; i tessuti del corpo possono mostrare un certo grado di imbibizione che può giungere fino allo schietto *edema* declive. Non esiste di regola una sintomatologia *dolorosa*; in alcuni casi sono però possibili violenti dolori periarticolari e tendinei. La *febbre* può mancare o limitarsi a periodi di febbricola irregolare.

Semeiotica radiologica

In questa malattia non esistono, di regola, alterazioni radiologiche dello scheletro, malgrado l'invasione del midollo da parte del tessuto linfatico proliferante. Talvolta è presente *decalcificazione* diffusa, superiore a quella spiegabile con l'età del paziente; in alcuni casi sono state descritte lesioni osteolitiche simili a quelle del plasmocitoma, ma si tratta di evenienze del tutto eccezionali.

Esame emocromocitometrico

L'*anemia*, che inizialmente può anche mancare, si manifesta prima o poi durante il decorso della malattia, raggiungendo gradi più o meno marcati; in genere è di tipo normocromico. Il comportamento dei leucociti è irregolare: più spesso è stata segnalata *leucocitosi* discreta, con linfocitosi più o meno marcata. È stata segnalata una paS-positività in un numero elevato (più del 15-20%) dei linfociti circolanti. Possibile ma non frequente, il riscontro in circolo di qualche metamielocito o di qualche plasmacellula.

Midollo osseo

L'estrazione di materiale midollare dallo sterno è in genere molto difficile, per cui spesso la puntura può rimanere «bianca». Nel poco materiale esaminabile, fa spicco, di regola, un significativo aumento della *quota linfatica*. Si tratta di linfociti non molto grandi, con scarso citoplasma tenuemente basofilo, cromatina densa, senza nucleoli evidenti. Si trovano però anche forme nettamente più grandi, talvolta nucleolate e, in numero più o meno elevato, tipiche plasmacellule.

Il microscopio elettronico conferma la natura linfocitaria degli elementi e permette di vedere il progressivo aumento dell'ergastoplasma ruvido nelle forme più grandi (forme di passaggio), fino alle tipiche plasmacellule.

L'immunofluorescenza dimostra la presenza della IgM monoclonale nelle plasmacellule e negli elementi linfatici più grandi (fig. 1).

Accanto agli elementi linfatici, ma in misura infinitamente minore, va ricordata la presenza di *mastcellule* dei tessuti, piuttosto grandi e variamente infarcite di grosse

Fig. 1. M. di Waldenström. La colorazione con un antisiero anti-IgM coniugato con isotiocianato di fluoresceina evidenzia alcuni linfociti e linfoblasti con un'intensa fluorescenza citoplasmatica, nonché un voluminoso elemento a morfologia «intermedia». (*Osservazione Marmont e Damasio*).

granulazioni scure; tale reperto non è però costante né specifico. Il normale tessuto midollare può essere presente, senza particolari atipie; in alcuni casi è stata segnalata moderata eosinofilia.

Modificazioni del metabolismo proteico

Sono particolarmente importanti, tanto che da esse Waldenström partì per l'individuazione della nuova forma morbosa; sono caratterizzate dall'aumento spiccato o spiccatissimo delle proteine plasmatiche totali, dovuto all'aumento di una IgM monoclonale (*iperdisprotidemia*).

Tale aumento si manifesta all'elettroforesi del siero, con un tracciato tipo mieloma, in cui il picco monoclonale migra in zona γ o in zona β o fra le due (fig. 2). Le albumine possono essere ridotte; ridotta pure, quando è visibile, l'onda delle γ-globuline normali.

L'*ultracentrifuga* (fig. 3) dimostra la costante di sedimentazione 19-20 S propria di queste molecole proteiche dall'elevatissimo p. m. (ca. 900.000-1.000.000, molecole «milionarie»), peso dovuto alla struttura della macroglobulina, pentamero del monomero 7S. In alcuni casi (piuttosto rari) è stata segnalata la presenza di IgM in forma monomerica. Ma l'individuazione della proteina anomala oggi si compie molto più facilmente con l'*immunoelettroforesi*, che ne dimostra anche la monoclonalità (cioè la presenza di un solo tipo di catene leggere, o k o λ; in questa situazione morbosa è stata segnalata una frequenza nettamente maggiore per le forme k).

Per il forte squilibrio albumine-globuline a favore di queste ultime, la VES può raggiungere valori assai elevati e le prove di labilità colloidale raggiungono intensa positività. Fra queste, la *prova di Sia* (precipitazione della Mg in H_2O bidistillata) è particolarmente utile, sia come conferma immediata al sospetto diagnostico, sia come semplice metodica per la separazione di gran parte della Mg. L'iperdisprotidemia condiziona anche l'aumento della viscosità ematica (per l'elevata viscosità intrinseca della molecola pentamerica), che in questa malattia può raggiungere valori elevatissimi, tali da determinare una vera *sindrome da iperviscosità*, dovuta alle conseguenze del rallentato circolo capillare. Tale sindrome comporta: disturbi oculari (diminuzione della vista fino alla cecità, distensione e tortuosità a *collana di salsicce* dei vasi retinici, *fundus paraproteinaemicus*); emorragie, che aggravano l'anemia; disturbi neurologici (cefalea, convulsioni, neuriti, etc.); disturbi cardiovascolari (insufficienza cardiaca congestizia, aumento della volemia).

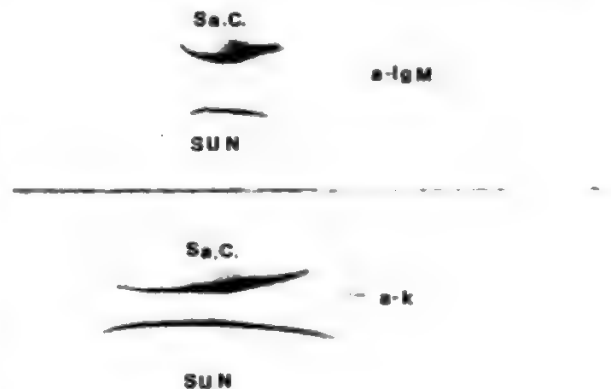
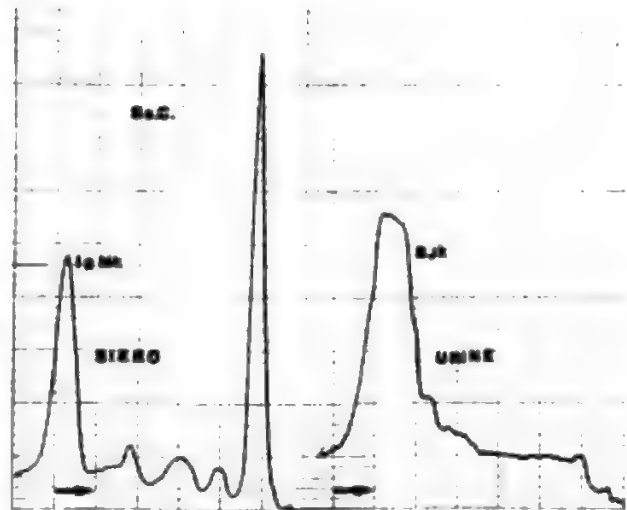



Fig. 2. *In alto*: elettroforesi del siero di sangue e delle urine in un caso di m.; *in basso*: immunoelettroforesi del siero: Sa.C.) siero del paziente; SUN) siero umano normale; IgMk) picco monoclonale relativo ad IgM a catene k; BJk proteine di Bence Jones a catene k; a-IgM) siero anti-IgM; a-k) siero anti-k.

Con notevole frequenza si può riscontrare la presenza di *crioglobuline*, cioè di globuline sieriche capaci di precipitare, reversibilmente, per azione del freddo. Si tratta, più spesso, di crioglobulinemia mista IgM-IgG, in cui l'IgM monoclonale è in funzione di anticorpo e l'IgG policlonale in funzione di antigene. La crioglobulinemia può provocare disturbi vascolari da freddo, tipo Raynaud o occlusioni vascolari (da microtrombizzazione di criopreci-

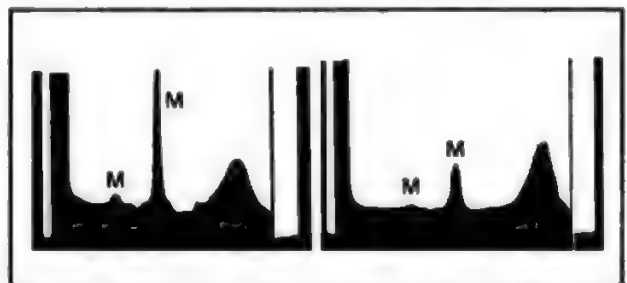



Fig. 3. Frazioni macroglobuliniche (M) del siero, messe in evidenza con l'ultracentrifuga, in 2 casi di m. di Waldenström.

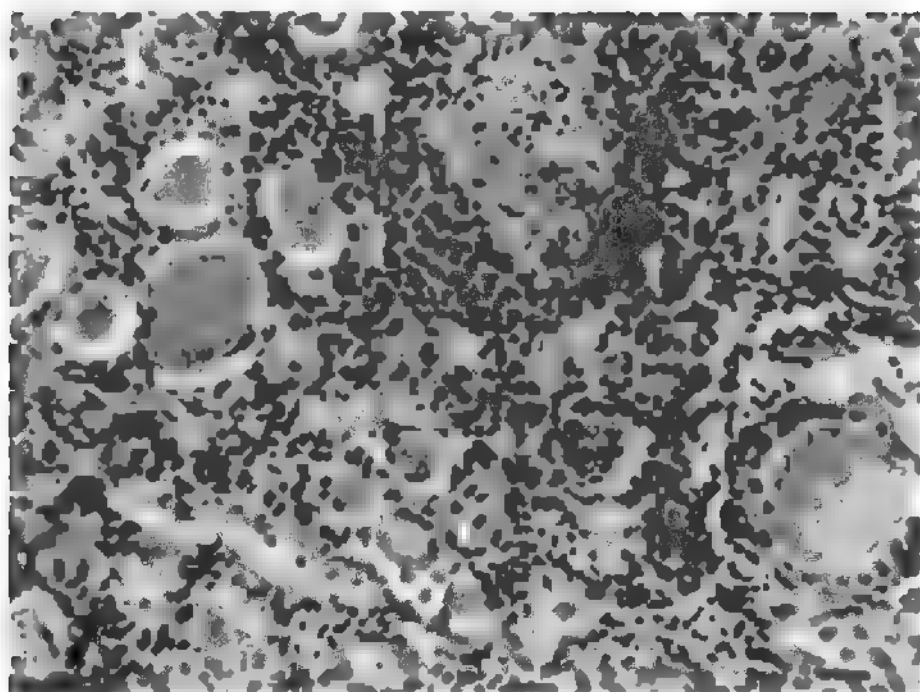



Fig. 4. Infiltrazione linfatica del rene; presenza di cilindri proteici nel lume tubulare.

pitati) fino alla gangrena; essa contribuisce inoltre al manifestarsi di porpora emorragica. Possibile anche la presenza di agglutinine da freddo. Come nel mieloma, è possibile la proteinuria di Bence Jones, anche se un po' meno frequente. La IgM monoclonale si può ritrovare anche nella saliva, nel liquido cefalorachidiano, nel liquido di edema e di bolla.

Anatomia patologica

È dominata dalla diffusione del tessuto linfatico anche ad organi extralinfatici (fig. 4); non è facile quindi la diagnosi differenziale con la leucemia linfatica cronica. La tecnica dell'immunofluorescenza può dimostrare le IgM nelle plasmacellule e in molti elementi linfatici, specie in quelli più grandi; questi ultimi, come abbiamo già detto, al microscopio elettronico mostrano una struttura intermedia fra quella del linfocito (con pochissimo ergastoplasma ruvido) e quella della plasmacellula (ricchissima di ergastoplasma ruvido). Si ritiene che questi elementi e le plasmacellule che ne derivano siano i produttori della Mg.

Da ricordare le possibili infiltrazioni di materiale ialino nelle pareti dei vasi, nelle pareti alveolari polmonari, nei tessuti, nei tubuli renali (fig. 4). Però l'amiloidosi è assai meno frequente che nel plasmocitoma, con preferenza per i parenchimi.

Complicanze e associazioni

Le *manifestazioni emorragiche*, che, come abbiamo visto, sono presenti con notevole frequenza (dal 70 al 90% dei casi) possono assumere talvolta l'aspetto di gravi complicanze. Per lo più interessano le mucose, specie nasale (epistassi spontanee o conseguenti al soffiarsi il naso) e orale (gengivorragie spontanee o da spazzolino, emorragie da estrazioni dentarie). Anche le emorragie retiniche sono di notevole frequenza: i vasi retinici appaiono tortuosi, dilatati, con numerose piccole soffusioni emorragiche perivasali (che, insieme al turgore della papilla, contribuiscono a formare il cosiddetto *fundus paraproteinaemicus*). Meno frequenti le emorragie cutanee (micropetecchie, ecchimosi), le meno- e metrorragie; rare le gastro- ed enterorragie che non sono quasi mai dovute a vera trombocitopenia grave (evenienza eccezionale) ma sono riportabili alla disprotidemia macroglobulinica, che può, rivestendo le piastrine con un mantello proteico, impedirne l'adesività od ostacolare la liberazione dei fattori endopiastrinici.

La Mg può anche interferire con il processo coagulativo formando complessi con vari fattori della coagulazione e ostacolando la trasformazione del fibrinogeno in fibrina; anche l'iperviscosità che provoca stasi nei capillari, le cui pareti possono essere fragilizzate da infiltrazione proteica, può contribuire all'insorgenza e al prolungarsi delle emorragie. È da tener presente che, anche in assenza di emorragie, l'emostasi appare quasi sempre più o meno seriamente disturbata, sia nel settore piastrinico che in quello vascolare o plasmatico.

Notevole allarme aveva provocato la segnalazione di possibili gravi incidenti, in corso di uro- o colangiografie, per l'uso di mezzo di contrasto iodato iniettato in vena. Ulteriori ricerche, *in vitro* e *in vivo*, hanno molto ridimensionato tali pericoli. Comunque, è sempre consigliabile far precedere queste indagini radiologiche da una semplice prova *in vitro*, che dimostri la non comparsa di fenomeni di gelificazione della Mg ad opera del mezzo iodato.

Disturbi neurologici (mieliti, radicoliti, neuriti, ad es. dell'acustico) sono possibili con discreta frequenza e spiegabili più che con una diretta invasione del tessuto nervoso, per altro possibile, con disturbi di nutrizione dovuti all'iperviscosità ematica; in casi rari si può giungere al cosiddetto «coma paraproteinemico», da disturbi d'irrorazione cerebrale.

Affezioni *broncopneumoniche* possono insorgere con notevole frequenza, facilitate sia dall'accumulo a livello alveolare e bronchiale di materiale proteico (pneumoprotidosi), sia dalla diminuzione delle normali immunoglobuline; piuttosto frequente anche l'infezione tubercolare.

L'associazione con secchezza delle mucose, specie orale e oculare a tipo *sindrome di Sjögren* è stata segnalata con notevole frequenza; delle possibili associazioni con

TAB. I. DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA PLASMOCITOMA, MALATTIA DI WALDENSTRÖM E LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

	Plasmocitoma	Malattia di Waldenström	Leucemia linfatica
Cellularità midollare	+++	+±−	+±−
Erosioni ossee	++±	±−−	eccez.
Adenosplenomegalia	eccez.	+++	+++
Tessuto plasmacellulare	+++	+−−	−−−
Tessuto linfatico	+−−	+++	+++
Disprotidemia monoclonale	IgG-A-D-E	IgM	eccez.
Bence Jones urinaria	++−	+±−	eccez.
Emorragie	+±−	++±	±−−

neoplasie maligne, discreta frequenza sembra avere quella con il carcinoma vescicale.

Decorso e prognosi

Il decorso è cronico, di parecchi anni, con periodi, anche lunghi, di miglioramento o di stasi; l'esito però è sempre infausto. Il decesso può essere determinato da infezioni intercorrenti (specie broncopolmonari), emorragie, anemia grave, coma paraproteinemico.

Diagnosi

Si basa sul quadro clinico, sull'iperdisprotidemia monoclonale macroglobulinica, sulla dimostrazione del tessuto linfatico-plasmacellulare. La diagnosi differenziale con il plasmocitoma da un lato e con la leucemia linfatica dall'altro si fonda sui criteri riportati nella tab. I.

Terapia

La terapia anticellula linfatica è basata attualmente sull'uso di clorambucile (Leukeran®) per bocca, alla dose di 5-10 mg al giorno, per cicli di 10, 20 giorni, ripetibili. L'efficacia di altri alchilanti quali la ciclofosfamide (Endoxan®) o il melphalan (Alkeran®) sembra essere un po' inferiore, certo non superiore a quella del clorambucile.

Il prednisone, specie se a dosi piuttosto elevate ma rapidamente decrescenti (75 mg per 5 giorni, 50 mg per 5 giorni; 25 mg per 10 giorni), può di per sé provocare una rapida diminuzione dell'adeno- e splenomegalia, con conseguente calo della frazione macroglobulinica e miglioramento di tutta la sintomatologia, compresa quella emorragica. La sua associazione, a dosi più basse (20-40 mg al giorno), agli alchilanti ne migliora l'efficacia e la tollerabilità.

La *sindrome da iperviscosità* che, come abbiamo visto, è particolarmente frequente e grave nella malattia di Waldenström trae netto, anche se temporaneo, beneficio da ripetute *plasmaferesi* (v.). Tentativi terapeutici con agenti sulfidril-riducenti quali la penicillamina, non sono ancora usciti dall'ambito sperimentale.

Bibliografia

Bergsagel D. E., in Williams W. J., Beutler E. *et al.* eds., *Hematology*, 1977, 2 ed., McGraw-Hill, New York, p. 1126.
Brouet J. C., *Rev. Prat.*, 1979, **29**, 317.
Dammacco F., Valente A. *et al.*, *Haematologica*, 1977, **62**, 279.
Di Guglielmo R., Guidi G., Vercelti D., *Haematologica*, 1979, **64** (suppl.), 62.
Di Guglielmo R., Ruggieri P., *Atti XIV Congr. Naz. Soc. Ital. Ematol.*, 1956, Emes, Roma.
Marmont A., Damasio E., *La Ricerca*, 1969, **9**, 60.

RENATO DI GUGLIELMO

MACROLIDI

F. *macrolides.* - I. *macrolides.* - T. *Makroliden.* - S. *macrolidos.*

Con il termine *macrolidi* si indica un gruppo di sostanze organiche naturali, costituite da prodotti del metabolismo di varie specie di *Streptomyces*, la cui struttura presenta un anello lattonico a molti termini, variamente sostituito.

Questo anello è, di solito, unito ad un residuo di un aminozucchero (*micaminoso, desosamina*).

L'importanza dei m. sta nel fatto che alcuni di essi presentano spiccate proprietà antibatteriche mentre altri sono molto attivi contro funghi e lieviti patogeni.

Riportiamo i principali m. conosciuti:

picromicina	$C_{28}H_{43}NO_8$
metimicina	$C_{25}H_{43}NO_7$
neometimicina	$C_{25}H_{43}NO_7$
pimaricina	$C_{33}H_{47}NO_{13}$
oleandomicina	$C_{35}H_{63}NO_{12}$
lucensomicina	$C_{36}H_{53}NO_{13}$
eritromicina	$C_{37}H_{67}NO_{13}$
magnamicina	$C_{42}H_{67}NO_{16}$
spiramicina I	$C_{43}H_{74}N_2O_{14}$

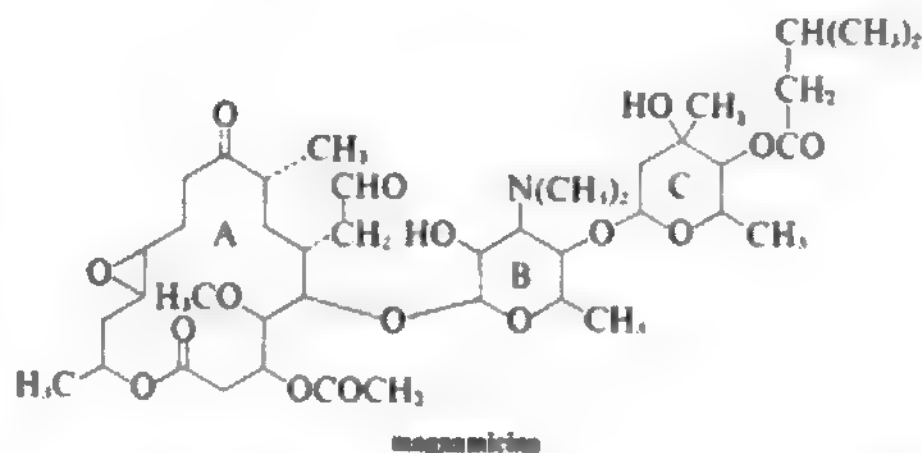
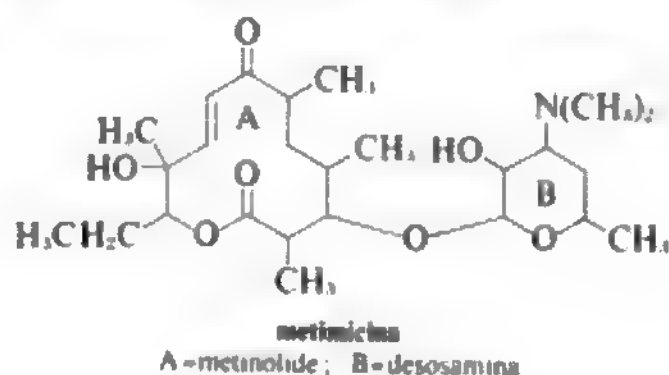
I m. si possono suddividere in:

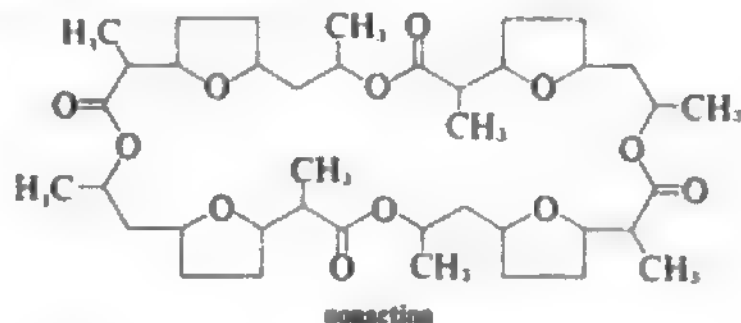
1) m. propriamente detti: questi sono costituiti da anelli a 12 e più termini di atomi di carbonio alifatici e di un atomo di ossigeno.

Quale esempio si riportano le strutture della *metimicina* e della *magnamicina.*

La metimicina è uno dei m. più semplici. La sua struttura si può considerare costituita da due parti: un anello lattonico, il *metinolide*, e un aminozucchero, la *desosamina.* Uno dei più complessi m. è invece la *magnamicina*, che è costituita da un anello lattonico ed ha due molecole di zuccheri, il *micaminoso*, aminozucchero, e il *micaroso*, zucchero esterificato da un radicale propionico;

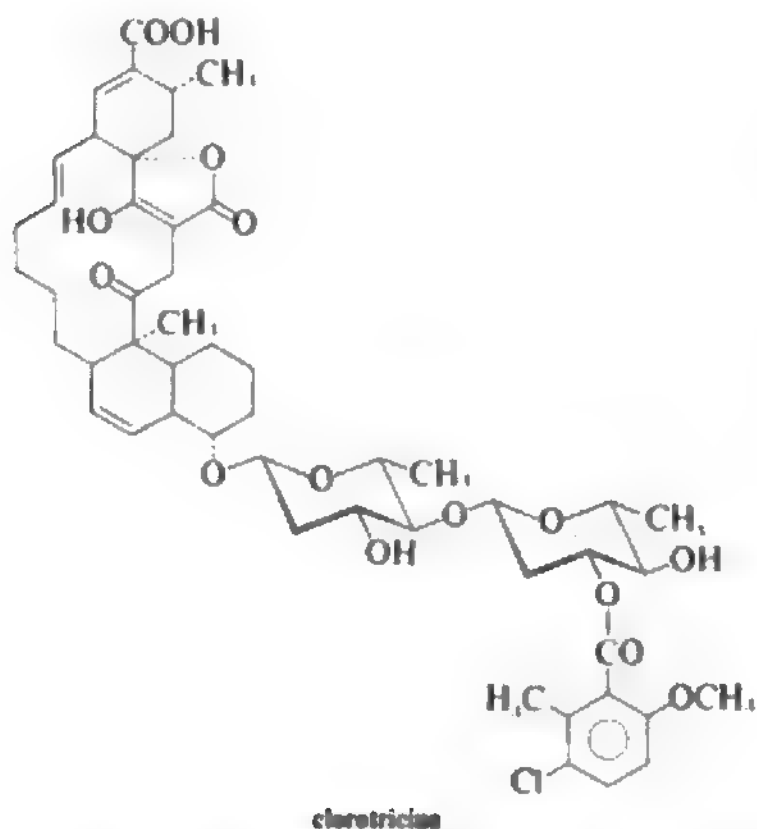
metimicina
A=metinolide; B=desosamina

magnamicina

2) macrotetrolidi: sono costituiti da un grande ciclo formato da 4 unità a 7 termini (ac. nonactinico), riuniti tra loro da gruppi lattonici. L'esempio più noto di questo gruppo è la *nonactina.*

nonactina

A seconda della natura dell'unità si hanno diversi altri composti. Queste sostanze hanno un elevato potere antibiotico legato alla loro grande capacità di dare complessi con i metalli;

3) m. contenenti nel ciclo altri sistemi.

A questo gruppo appartiene la clorotricina, un antibiotico clorurato che contiene nel ciclo lattonico ben due sistemi aliciclici.

clorotricina

Per quanto riguarda la biogenesi di questi composti si suppone che essi prendano origine dall'unione di *n* molecole di ac. propionico (*propionate rule*), in analogia a quanto avviene per altre sostanze naturali che vengono sintetizzate a partire dall'ac. acetico (*acetate rule*).

V. anche: ANTIBIOTICI (II, 160); ERITROMICINA (VI, 97); OLEANDOMICINA; SPIRAMICINA.

Bibliografia

Beck J., Gerlach H. *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1962, **45**, 621.
Brink N. G., Harman R. E., *Q. Rev. Biol.*, 1958, **12**, 94.
Brufani M. *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1972, **55**, 2329.
Djerassi C., Halpern A., *Tetrahedron*, 1958, **3**, 255; 389.
Muntwyler R., Keller-Schierlein W., *Helv. Chim. Acta*, 1972, **55**, 2071.
Woodward R. B., *The Structure and Biogenesis of Macrolides*, 1957, Stoll Festschrift, Basel, p. 524.

GIOVANNI BATTISTA MARINI BETTOLO

MACROMOLECOLE

F. *macromolécules.* - I. *macromolecules.* - T. *Makromoleküle.* - S. *macromoléculas.*

Si definiscono macromolecole le molecole caratterizzate da un p. m. superiore a 10^3, ma generalmente compreso tra 10^4 e 10^7; esse presentano proprietà chimicofisiche particolari che dipendono appunto dalle loro dimensioni.

Dato che la chimica delle m., costituisce oggi, per metodologie e tecniche, un settore a sé nella chimica, è opportuno approfondire le differenze sostanziali tra molecole e m.

Secondo la definizione generalmente accettata la molecola è la più piccola parte della sostanza che presenta tutte le sue proprietà. La molecola è costituita dall'unione di due o più atomi per mezzo di legami covalenti (v. LEGAMI CHIMICI); sono così molecole: la molecola di idrogeno (H_2) composta da due atomi, la molecola di cloruro mercurico ($HgCl_2$) con tre atomi; di glicoso ($C_6H_{12}O_6$) con 24 atomi; di colesterolo ($C_{27}H_{46}O$) con 74 atomi.

Se si sommano i pesi dei vari atomi costituenti queste molecole si hanno dei valori solo raramente superiori a 1000.

Queste sostanze sono solubili in acqua o nei solventi organici per dare soluzioni vere, cristallizzano facilmente, e fondono in modo netto.

Qualora il p. m. superi il valore di 1500-2000, si hanno sostanze che si sciolgono in acqua o nei solventi organici per dare soluzioni colloidali.

A queste sostanze si dà l'attributo di macromolecolari per distinguerle da quelle che hanno molecole piccole e dalle quali si differenziano soprattutto per le proprietà dovute ai fattori di massa, d'ingombro e di forma, che vengono esaltate dalle loro dimensioni.

La possibilità di formare m. è legata alla capacità di taluni atomi di formare facilmente più legami covalenti tra loro e con altri atomi. Questa proprietà si ritrova tra gli elementi del IV gruppo e in particolare nel carbonio e nel silicio.

Sappiamo che il carbonio può dare origine a veri *cristalli* che costituiscono m. sia nella sua simmetria tetraedrica (diamante) che nella sua simmetria trigonale (strato di grafite). Anche il silicio è capace di dare cristalli macromolecolari, ed egualmente la silice (SiO_2) e il carburo di silicio (SiC).

Queste m. inorganiche, sebbene oggi abbiano assunto grande importanza tecnologica e pratica (cellule fotoelettriche, transistori e termistori), non costituiscono lo scopo di questa trattazione: sarà stato sufficiente avere accennato alla loro esistenza. Qui si tratterà delle m., soprattutto quelle di interesse biologico, costituite da derivati del carbonio e che d'ora innanzi indicheremo semplicemente con il termine m.

Per accennare alla loro importanza basta ricordare che i costituenti essenziali della materia vivente sono sostanze macromolecolari, dalle proteine agli acidi nucleici, ai materiali di sostegno: scleroproteine, cellulosa e lignina; ai materiali di riserva: glicogeno, amido, etc.; a sostanze biologicamente attive: enzimi, ormoni proteici, etc.

Metodologia per lo studio delle sostanze macromolecolari

Il maggiore ostacolo per lo studio delle m. è stato costituito per lungo tempo dalla difficoltà di separarle e di ottenerle allo stato puro. Esse, infatti, oltre ad essere spesso mescolate con sostanze a basso p. m., raramente sono costituite da un singolo individuo chimico, ma quasi sempre da miscele omologhe di sostanze a diverso p. m. e sono difficilmente separabili.

Le prime ricerche sulle m. risalgono al secolo scorso, quando i metodi di separazione erano basati sulla dialisi, per allontanare piccole molecole ed elettroliti, e su metodi di precipitazione frazionata dalle soluzioni (con solventi, soluzioni saline di diverse concentrazioni, etc.).

Sugli individui chimici così purificati si procedeva quindi a demolire la m. o per idrolisi chimica o per idrolisi enzimatica, per riconoscere i costituenti dai quali era possibile risalire alla struttura della m.

Così, ad es., Emil Fischer, nel 1885, stabilì che per idrolisi blanda di sostanze proteiche si ottenevano delle sostanze denominate polipeptidi, che dimostrò essere costituite da più aminoacidi uniti tra loro, mentre per idrolisi più energica si ottenevano aminoacidi diversi.

Anche nel caso dei poliosi, il Fischer applicò il metodo dell'idrolisi, e dalla natura dei prodotti d'idrolisi ipotizzò le loro molecole come costituite dal concatenamento di varie unità di monosi.

Egualmente per il caucciù (v. GOMMA NATURALE) Harries, nel 1895, poté dimostrare che per pirolisi dava l'isoprene e, in base a tali dati, risalì alla struttura di questo polimero naturale.

Si deve all'introduzione di nuovi metodi chimicofisici per lo studio delle strutture, ma, prima ancora, alla messa a punto di efficaci mezzi di separazione, lo sviluppo attuale delle nostre conoscenze sulle m.

Tra i metodi di frazionamento che hanno avuto maggiore importanza vi è l'*ultracentrifugazione* (v. CENTRIFUGAZIONE) sviluppata da T. Svedberg nel 1920-24. Mediante l'applicazione di una forza centrifuga, di un valore molte volte quello della forza

di gravità, ad una soluzione di sostanze macromolecolari, è possibile ottenere una sedimentazione diversa in funzione della natura delle sostanze (oltre al p. m., possono su tale sedimentazione influire altri fattori, come la forma delle molecole e talvolta le possibili aggregazioni).

L'ultracentrifugazione ha oggi acquistato importanza fondamentale nella *caratterizzazione analitica* e nella *separazione preparativa* di m. soprattutto nel campo di m. proteiche d'interesse biologico.

L'*elettroforesi* (v.), sviluppata da A. Tiselius nel 1930, si applica a tutte le molecole che possono assumere in soluzione una carica elettrica: ad es., soluzioni colloidali, soluzioni proteiche, soluzioni di poliosi complessati con borati, etc.

L'elettroforesi, sia in fase libera che su supporto (carta, agar, poliacrilamide, etc.) consente la separazione preparativa ma soprattutto la caratterizzazione analitica di m.

Nel caso di m. proteiche, la sensibilità del metodo può venire esaltata se si utilizzano sistemi di rivelazione basati su reazioni immunologiche (v. IMMUNOELETTROFORESI).

La *dialisi* e l'*elettrodialisi* consentono di purificare le m. da elettroliti e molecole piccole.

Un moderno metodo, risultato semplice ed efficace, consente la purificazione e il frazionamento di m. Esso è basato sul principio dei setacci molecolari ed è noto comunemente con il nome di *gel-filtrazione* (v. CROMATOGRAFIA).

Impiegando materiale opportunamente preparato, che si dispone in una colonna, è possibile, facendo passare attraverso tale colonna una soluzione di sostanze a diverso p. m., trattenere sulla colonna stessa le sostanze in ragione inversa del loro p. m. Così vengono eluite prima le sostanze a p. m. più elevato e per ultimi gli elettroliti.

Disponendo di materiale di supporto diverso, è possibile, specie nel caso di proteine, separare sostanze con piccole differenze di p. m., e talvolta anche, usando diverse colonne, risalire alla determinazione dei vari p. m.

Ai metodi di separazione e frazionamento fanno riscontro i metodi per la determinazione delle strutture delle m.: i più importanti sono basati sulla determinazione della viscosità di soluzioni e sulla diffrazione dei raggi X.

L'*analisi di diffrazione dei raggi X* (v. STRUTTURISTICA), applicata allo studio di m., ha permesso di chiarire la disposizione spaziale di polimeri artificiali e di stabilire le relazioni tra conformazione e proprietà di numerosi materiali, ad es. nel caso di fibre cellulosiche, di polimeri isopropilenici, etc. In questo caso, risultando queste sostanze ripetizioni di unità fondamentali eguali, la soluzione tecnica è risultata facilitata. Molto più complessa l'applicazione di queste metodologie allo studio di molecole proteiche, quali la mioglobina e l'emoglobina, realizzata dal Perutz e che ha consentito di stabilire la sequenza di aminoacidi nella m. proteica e anche di stabilirne la disposizione spaziale e la posizione del gruppo prostetico (eme). Con questo metodo si può stabilire la struttura terziaria ed eventualmente, studiando l'associazione di m., la struttura quaternaria.

La *viscosità delle soluzioni* di sostanze macromolecolari è risultata di grande importanza per studiare la natura e la forma delle m. Dallo studio del comportamento delle soluzioni di sostanze macromolecolari si è sviluppata una particolare disciplina, la *reologia*, che permette di risalire dai dati sperimentali alla forma e alle proprietà delle sostanze stesse (chiarendo ad es., se si tratta di m. filiformi o globulari).

Importante dato per lo studio delle m. è la determinazione del p. m.; oltre ai metodi sopraccennati (ultracentrifugazione, elettroforesi, gel-filtrazione) vanno ricordati i metodi *osmometrici*, che assicurano una notevole precisione.

Classificazione

Le m. esistenti in natura e che presentano interesse biologico, come si è visto, sono i poliosi, i polipreni e le proteine, oltre ad altri prodotti di condensazione (lignine, etc.).

Sul modello di queste sono state preparate per sintesi, su scala industriale, sostanze analoghe largamente entrate nell'uso, ad es. le cellulose modificate (rayon), gomme sintetiche (buna), poliamidi (nailon).

Oltre a queste, indipendentemente dal modello naturale, sono state preparate anche m. che sono oggi largamente impiegate nelle più diverse applicazioni: materie plastiche e fibre artificiali (politeni, polisopropileni, resine viniliche, acriliche, ureiche, fenoliche, politeni fluorurati) (v. POLIMERI).

Alcune di queste sostanze hanno acquistato importanza in medicina e in chirurgia per la loro notevole resistenza ai solventi e agli acidi come materiali per protesi (resine acriliche, teflon) e come contenitori.

Costituzione e struttura delle macromolecole

Le m., come si è visto, risultano dalla combinazione di un numero molto elevato di atomi di carbonio, a loro volta uniti con atomi di altri elementi, generalmente idrogeno, ossigeno, azoto, solfo, alogeni. La disposizione di questi atomi, o gruppi di atomi, nella m. può rispondere alla ripetizione modulare di un determinato numero di *unità* o *residui*, oppure alla combinazione di un certo numero di unità o residui diversi.

Ad es., nel caso della cellulosa e del caucciù si ha la ripetizione rispettivamente di un numero *n* di unità glicidiche o isopreniche. Lo stesso avviene per m. di sintesi come politeni, polisopropileni, etc.

In questo caso si ha una m. che si può considerare *polimero* di *n* unità o residui che si chiamano *monomeri*.

I monomeri possono dare origine ai polimeri o per semplice spostamento di legami, come nel caso dei polipreni dall'isoprene (polimerizzazione), oppure per eliminazione di molecole di acqua o ammoniaca, etc.

Questi meccanismi si verificano anche in natura. Così l'amido e il glicogeno si formano dal glicoso attraverso una serie di complessi meccanismi enzimatici. Molti microrganismi in coltura hanno la capacità di formare dal glicoso dei poliosi: ad es. i destrani.

Un secondo tipo di m. si ha quando si combinano tra loro più monomeri diversi. Ad es., nel caso di m. naturali le proteine risultano dall'unione di ca. 20 aminoacidi diversi; taluni poliosi da monosi e acidi uronici diversi. Anche tra le m. artificiali si possono avere polimeri misti.

Nelle unità monomere e nei residui costituenti le m. possono trovarsi gruppi funzionali attivi e capaci di reagire ulteriormente.

Fig. 1. Struttura lineare, in prospettiva tridimensionale, dell'α-elica di una catena polipeptidica. L'elica è mantenuta rigida dal legame a idrogeno (linee nere tratteggiate) fra l'idrogeno unito all'azoto in ogni unità e l'ossigeno unito a un carbonio della terza unità successiva nella catena. La linea colorata rappresenta le spire dell'elica. (*Da Natta*).

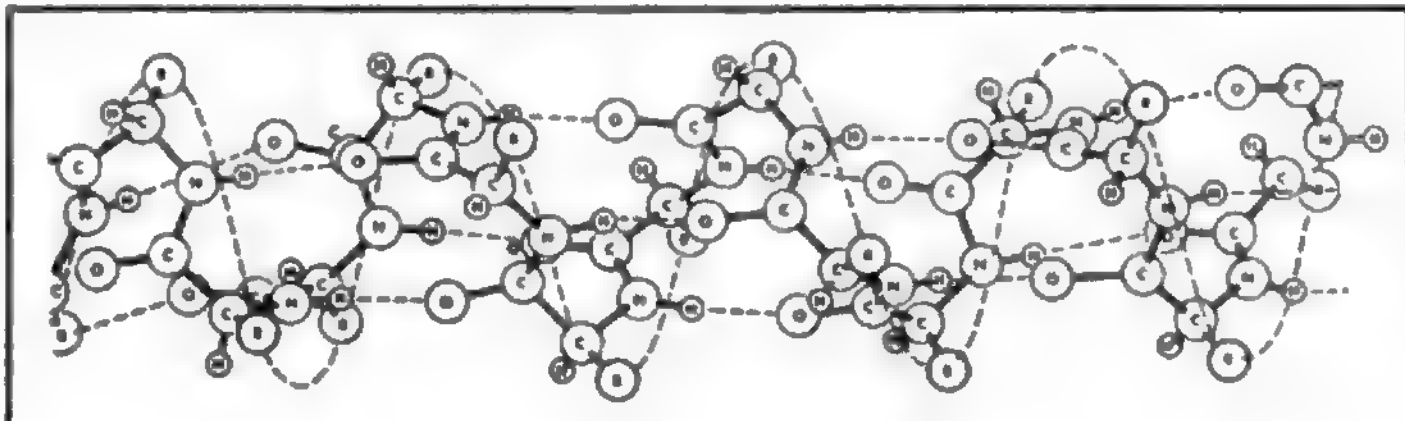
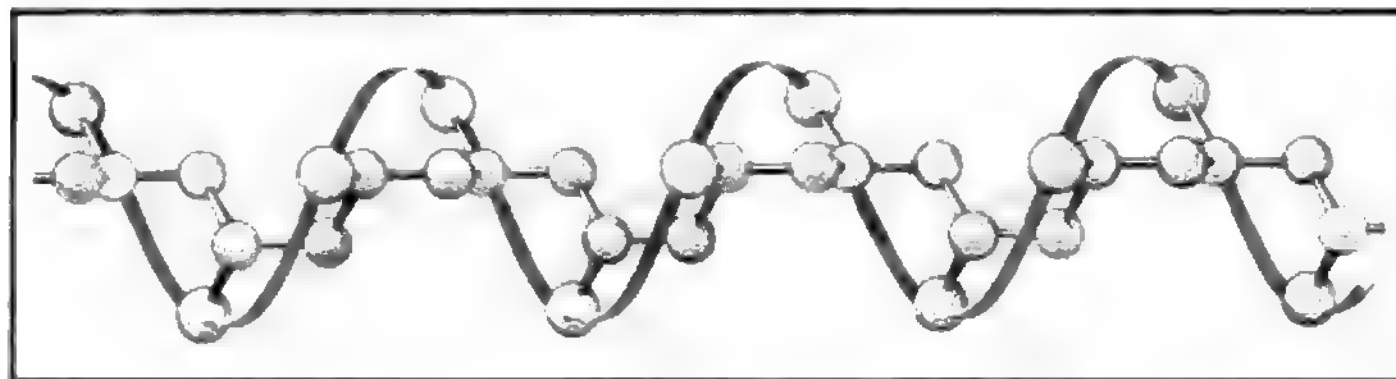



Fig. 2. Catena isotattica di polipropilene. I gruppi laterali CH_3 (palline toccate dal nastro colorato) sono disposti a elica attorno alla catena centrale. Questa molecola forma fibre cristalline. (*Da Natta*).

Ad es., una polimerizzazione tra un derivato etilenico e il vinilbenzolo (stirolo) porta ad una resina stirolica a m. lineare (1); se invece si usa il divinilbenzolo, il doppio gruppo funzionale porta alla saldatura tra due catene parallele (*cross-linking*) con formazione di una *struttura bidimensionale* (2).

1) $CH{=}CH_2$ (R) $CH{=}CH_2$ (R) $CH_2{=}CH$ (C_6H_5)

↓

$-CH-CH_2-CH-CH_2-CH_2-CH-$ (R, R, C_6H_5)

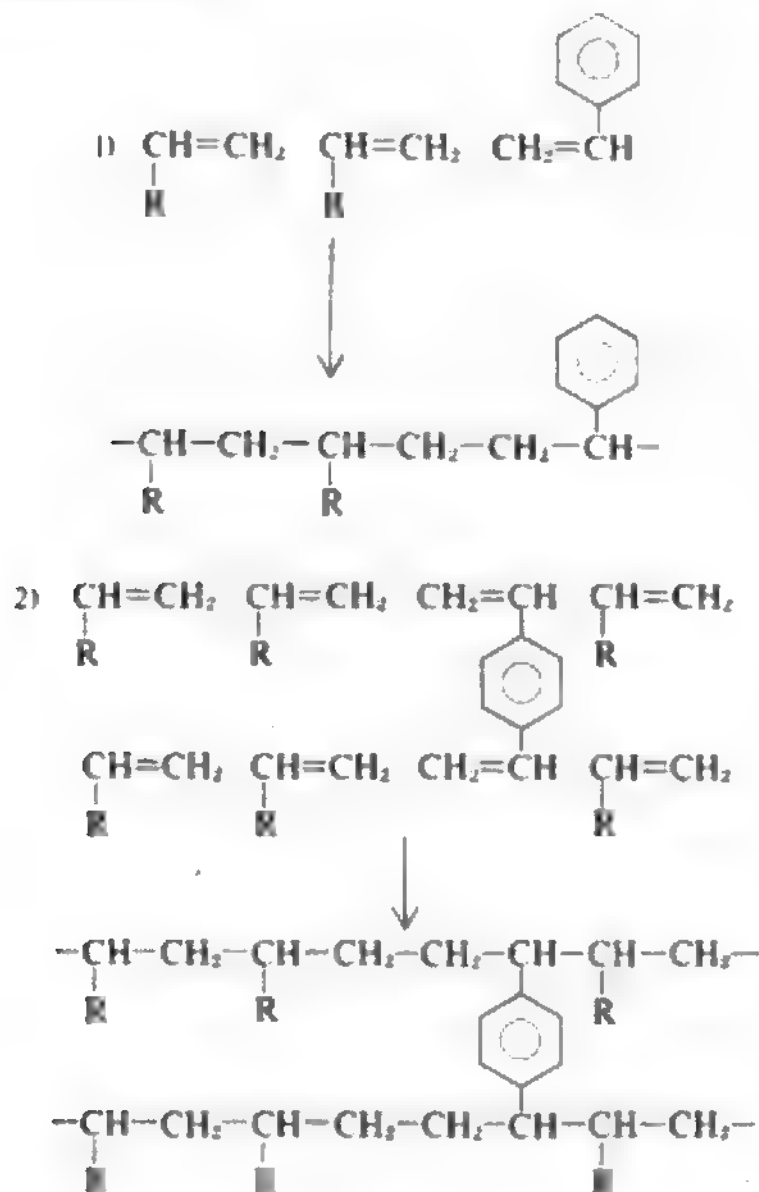
2) $CH{=}CH_2$ (R) $CH{=}CH_2$ (R) $CH_2{=}CH$ — C_6H_4 — $CH_2{=}CH$ $CH{=}CH_2$ (R)

$CH{=}CH_2$ (R) $CH{=}CH_2$ (R) $CH{=}CH_2$ (R)

↓

$-CH-CH_2-CH-CH_2-CH_2-CH-CH-CH_2-$ (R, R, R)

C_6H_4

$-CH-CH_2-CH-CH_2-CH_2-CH-CH-CH_2-$ (R, R, R)

In taluni casi, impiegando molecole con più gruppi funzionali, si hanno *strutture tridimensionali* che conferiscono alle sostanze particolare compattezza (ad es., il trattamento del caucciù con solfo [vulcanizzazione] modifica profondamente le proprietà del primo).

Nel caso delle molecole naturali la presenza di gruppi —SH, ad es. residui cisteinici in una proteina, consente la formazione, per ossidazione, con altri gruppi —SH, di legami —S—S—.

L'interazione tra gruppi =NH e =CO, dovuta a legami a idrogeno (v. LEGAME A IDROGENO), consente la stabilizzazione in determinate forme o conformazioni delle strutture di sostanze proteiche (fig. 1).

La disposizione spaziale delle molecole, il fattore sterico, che ha così grande importanza per determinare le proprietà anche in molecole semplici, ad es., nel caso dell'acqua, del glicoso, etc., assume un'importanza del tutto particolare nelle m. Infatti, a seconda della disposizione spaziale, a parità di p. m., si possono avere sostanze solubili come l'amiloso o insolubili come la cellulosa; la prima dà soluzioni colloidali, la seconda non si scioglie in acqua e presenta struttura fibrosa; ambedue sono costituite da residui di glicoso e differiscono solo per il modo in cui queste unità di glicoso stanno unite tra loro nello spazio, in quanto nell'amiloso si ha un legame α-glicosidico e nella cellulosa un legame β-glicosidico.

Nel caso di m. proteiche, a seconda della disposizione che le catene polipeptidiche assumono nello spazio si hanno proteine globulari, solubili in acqua e nelle soluzioni saline, o proteine insolubili come le cheratine e l'osseina (capelli, unghie, ossa, etc.).

Anche nelle m. di sintesi si possono avere proprietà completamente diverse dipendenti dalla disposizione spaziale delle diverse unità lungo l'asse della molecola (polimeri isotattici [fig. 2] e sindiotattici) oltre che per la presenza di legami trasversali (*cross-linking*).

Per queste ragioni le m. vanno considerate nello spazio in tre dimensioni. Si comprende anche, così, come diverse disposizioni spaziali possano dare, anche per composizioni molto simili, un elevato numero di strutture possibili.

La stabilità delle disposizioni spaziali è legata, come si è visto, a vari fattori: alla possibilità di rotazione sui legami carbonio-carbonio, agli angoli di valenza obbligati, alla presenza di legami secondari (—S—S—, legame a idrogeno).

Nelle m. si esaltano infatti talune proprietà steriche delle molecole semplici: così, quando vari aminoacidi si concatenano per formare una catena proteica, si vede che per soddisfare l'angolo di valenza dell'atomo di carbonio tetraedrico la m. assume preferenzialmente una struttura elicoidale. Questa, a sua volta può venire stabilizzata da legami a idrogeno tra gruppi =NH e =CO.

È talvolta possibile, agendo cautamente su questi legami, ad es. con soluzioni di tensioattivi o di urea 6 *M* rompere i legami a idrogeno, come pure, riducendo gruppi —S—S— modificare la forma della m., salvo nuovamente stabilizzarla con un procedimento inverso.

Il fattore sterico è importante. Se nelle m. di sintesi esso è legato alle loro proprietà tecnologiche, che ne fanno o delle fibre tessili o delle materie plastiche dotate di varie proprietà, nel caso di m. naturali di interesse biologico è determinante per la loro funzione.

Oggi, infatti, non è possibile interpretare esattamente i meccanismi biochimici a livello molecolare, la funzione e la specificità di enzimi, la natura dei siti attivi dei recettori dei farmaci, cioè di gran parte della biologia molecolare, senza la conoscenza della forma delle m.

Riassumendo: come le molecole sono formate dall'unione di più atomi, eguali tra loro o no, così le m. possono considerarsi costituite dall'unione di più molecole, o residui, eguali tra loro o no, che si riuniscono per dare origine ad edifici macromolecolari di struttura e proprietà diverse.

Per trattazioni particolareggiate di m. specifiche, si rimanda alle relative voci, quali: AMIDO (I, 1432); DESTRANO (IV, 2271); EPARINA (V, 2288); GLICOGENO (VII, 367); GOMMA NATURALE (VII, 535); INSULINA (VII, 2063); MUCINE; MUCOIDI; MUCOPOLISACCARIDI; NUCLEICI ACIDI; POLIMERI; PROTEINE; RESINE A SCAMBIO IONICO.

Bibliografia

Butler G. B., O'Driscoll K. F., *Reviews in Macromolecular Chemistry*, I-V, 1967-1970, Dekker, New York.
Natta G., *Come si fabbricano le molecole giganti*, in *Molecole Giganti*, 1967, Zanichelli, Bologna.

GIOVANNI BATTISTA MARINI BETTOLO

MACROPSIA E MICROPSIA

F. *macropsie et micropsie*. - I. *macropsia and micropsia*. - T. *Makropsie und Mikropsie*. - S. *macropsia y micropsia*.

La macropsia e la micropsia rappresentano un fenomeno di errata valutazione delle dimensioni degli oggetti, che vengono percepiti rispettivamente più grandi o più piccoli. Possono essere espressione di una malattia della coroide e della retina oppure di alterazioni dell'accomodazione o, più raramente, essere di origine neuropsichica. La micropsia è più frequente della macropsia.

Nelle malattie infiammatorie corioretiniche, l'edema flogistico può provocare un addensamento e un ravvicinamento dei fotocettori, con conseguente macropsia per una stimolazione di un maggior numero di coni e bastoncelli da parte di un determinato oggetto.

Più spesso, l'essudazione attraverso la membrana di Bruch raggiunge la retina determinando un allontanamento tra i singoli coni e bastoncelli e quindi una micropsia; un minor numero di fotocettori viene, infatti, stimolato da una determinata immagine, che verrà pertanto percepita più piccola. Tale fenomeno generalmente è apprezzato solo se l'area maculare è interessata dal processo flogistico. Con lo stesso meccanismo si può spiegare la micropsia presente come sintomo precoce in alcuni distacchi di retina.

Un'errata valutazione della grandezza degli oggetti si può anche avere per disturbi dell'accomodazione, nel senso di una macropsia in caso di spasmo e di una micropsia in caso d'insufficienza dell'accomodazione (v. ACCOMODAZIONE). Nello spasmo di accomodazione gli oggetti appaiono più grandi perché si ha un'illusione di distanza; infatti, essendo necessario solo un piccolo sforzo accomodativo, dato lo spasmo di base del muscolo ciliare, per focalizzare un oggetto vicino, quest'ultimo sembrerà essere a una distanza maggiore e la sua grandezza apparente a quella distanza sarà necessariamente più grande del reale. Lo spasmo di accomodazione può essere funzionale, come risposta alla fatica, o organico, per irritazione del parasimpatico.

Nelle paralisi di accomodazione (secondarie ad anomalie congenite, a farmaci o a fattori infettivi, tossici, nervosi e traumatici), invece, gli oggetti appaiono più piccoli della realtà, si ha cioè micropsia, per un'illusione negativa di distanza. Infatti per vedere distintamente l'oggetto, essendoci una paralisi accomodativa, viene fatto uno sforzo di innervazione molto maggiore, normalmente necessario per focalizzare gli oggetti posti a una distanza più ravvicinata: l'oggetto in questione pertanto verrà giudicato più vicino di dove è realmente e quindi più piccolo.

Infine, un errore di giudizio di grandezza delle immagini (macropsia o micropsia) può essere un sintomo di lesioni cerebrali dell'area temporoparietale, di agnosia stereoscopica e di allucinazioni visive (dismegalopsia), spesso segno precoce di tumori cerebrali.

La micropsia psiconeurotica, invece, rientra tra i disturbi psicogeni della percezione visiva; localizzata in una o più parti del campo visivo è caratterizzata dalla sensazione di movimento; gli oggetti cioè sembrano muoversi in distanza diventando sempre più piccoli. Secondo Lewy, tale fenomeno si ha quando l'*ego* perde il senso della propria identità.

Bibliografia

Duke Elder S., *System of Ophthalmology*, V, 1970, IX, 1966; XII, 1971, Kimpton, London.
Lewy E., *Int. J. Psychoanal.*, 35, **13**, 1954.

PAOLA PIVETTI PEZZI

MADAROSI

[ripresa modernamente dal gr. dei medici gr. *madàrosis* 'calvizie' e 'caduta delle ciglia']. - F. *madarose*. - I. *madarosis*. - T. *Madarosis*. - S. *madarosis*

Per madarosi s'intende la perdita delle ciglia dovuta a processi distruttivi dei margini palpebrali: è, soprattutto, l'esito cicatriziale di alcune forme di blefariti (v. PALPEBRA).

RED.

MADELUNG, DEFORMITÀ DI

Sin.: lussazione spontanea della mano in avanti; lussazione patologica del pugno; mano valga; nevralgia del pugno; rachitismo tardivo del pugno; sublussazione progressiva degli adolescenti; carpo curvo. - F. *malformation de Madelung*. - I. *Madelung's deformity*. - T. *Madelungsche Deformität*. - S. *deformidad de Madelung*.

È una deformità del polso causata da un disturbo di accrescimento della epifisi distale del radio. Prende il nome da Madelung che la studiò e descrisse nel 1878. Malattia spesso familiare ed ereditaria, è talvolta diagnosticata nella prima infanzia; più frequentemente si manifesta in modo completo solo all'epoca della pubertà. Colpisce particolarmente il sesso femminile.

L'affezione, per lo più bilaterale, è essenzialmente caratterizzata da una deformità dell'articolazione radiocarpica per emiatrofia della porzione interna delle epifisi distali del radio con conseguente alterazione della linea articolare, che si presenta molto obliqua in direzione lateromediale e dorsoventrale. Ne deriva che tutto il carpo, e quindi la mano, sono collocati su un piano più ventrale rispetto all'avambraccio. L'ulna, nella sua porzione distale, è abnormemente sporgente sul dorso; la diafisi radiale presenta, infine, una curvatura a largo raggio a convessità posteroesterna.

Sono state descritte, della stessa affezione, forme atipiche in cui le alterazioni radiali e ulnari sono attenuate o isolate, e infine una forma di Madelung «invertita», caratterizzata da procidenza dorsale dell'epifisi distale del radio. Nella pratica clinica è anche frequente una deformità del polso che passa sotto il nome di pseudo-Madelung. Si tratta di un'alterazione morfologica del polso che presenta talvolta un quadro clinico e radiografico simile alla deformità di Madelung, ma che se ne differenzia per la diversa etiologia. Infatti i casi di pseudo-Madelung sono secondari a lesioni di natura traumatica della cartilagine di accrescimento del radio (distacchi epifisari, fratture), infiammatoria (osteomieliti), diplasica (esostosi multiple, sindrome di Turner, mucopolisaccaridosi).

Nella d. di M. la sintomatologia, inizialmente subdola,

Fig. 1. Tipico quadro radiografico di d. di M. in un soggetto adulto. Nella proiezione anteroposteriore (*in alto*), si osserva, al polso, l'ipoplasia parziale dell'epifisi distale del radio che si manifesta con obliquità della rima articolare. La prima fila delle ossa carpali assume una disposizione ogivale; la curvatura del radio è accentuata. In proiezione laterale (*in basso*) spicca la lussazione dorsale della epifisi distale dell'ulna.

si manifesta nel periodo della tarda infanzia con dolenzia e sensazione di stanchezza riferite al polso. In seguito il polso appare aumentato di volume, per le alterazioni scheletriche che si vanno accentuando. L'asse della mano non si continua con quello dell'avambraccio, il polso assume una deformità a baionetta per la lussazione dorsale dell'epifisi distale dell'ulna e lo spostamento volare di tutto il carpo. Con il progredire degli anni la sintomatologia dolorosa si stabilizza, mentre si accentua l'impotenza funzionale della mano, soprattutto per quanto riguarda i movimenti di estensione del polso e di pronosupinazione.

Determinante per la diagnosi è il quadro radiografico (fig. 1). L'epifisi distale del radio si presenta ipoplasica nella sua porzione interna, per cui la superficie articolare radiocarpica è fortemente inclinata dall'esterno all'interno e, in minor grado, dall'alto al basso. Nei soggetti giovani si osserva in genere una marcata riduzione dell'altezza della cartilagine di accrescimento; in alcuni casi si nota una precoce fusione della metafisi con l'epifisi.

A seguito di queste alterazioni del radio, la prima fila delle ossa carpali non è più disposta con la caratteristica curvatura a largo raggio, bensì forma un'ogiva il cui apice è costituito dal semilunare che si incunea nello spazio radio-ulnare abnormemente largo. In proiezione laterale si rileva la lussazione dorsale dell'epifisi distale dell'ulna che viene così a perdere i suoi normali rapporti con il carpo. In proiezione anteroposteriore si nota che il radio è incurvato sul piano frontale; a causa di ciò vi è un allargamento dello spazio interosseo radio-ulnare.

Da un punto di vista patogenetico, in passato sono state formulate diverse ipotesi. Vi è stata una teoria nervosa e una teoria legamentoso-muscolare. Si è pensato al rachitismo, a traumi professionali ripetuti in soggetti giovani. Le attuali conoscenze sulle affezioni dello sviluppo scheletrico ci inducono a prendere in attenta considerazione i rapporti esistenti tra la discondrosteosi o malattia di Léri-Weill e la d. di M. Entrambe le forme morbose presentano un aspetto clinico e radiografico dei polsi quasi identico ed hanno in comune il fatto di colpire prevalentemente il sesso femminile e di accompagnarsi ad un deficit staturale di vario grado. A nostro avviso è quindi ragionevole ritenere che queste due affezioni debbano essere considerate come varianti cliniche di uno stesso disturbo dello sviluppo del polso, che si può manifestare sotto forma di alterazioni modeste cosiddette «dismorfie radiocubitali», in quadri di d. di M. pura, o in forme più complesse qual è la discondrosteosi. Come è noto, nella discondrosteosi è presente, oltre alla caratteristica alterazione dei polsi, anche un ipoevolutismo somatico (l'altezza dei soggetti affetti è in età adulta intorno ai 130-140 cm) più accentuato a livello dei segmenti intermedi degli arti (micromelia mesomelica).

Nel trattamento della d. di M. i mezzi incruenti (tutori, apparecchi gessati) non si sono rivelati di alcuna efficacia. Anche i risultati ottenuti chirurgicamente non sono molto confortanti in quanto nella d. di M. si determinano complesse alterazioni dei rapporti di tutti i componenti del polso, cui è possibile rimediare solo in parte con gli interventi sulle strutture scheletriche. Pur con queste limitazioni, l'intervento chirurgico correttivo è indicato nei casi più gravi con marcati disturbi estetici e deve essere eseguito ad accrescimento ultimato. L'operazione si propone essenzialmente di correggere l'orientamento anomalo dell'epifisi radiale e di eliminare l'abnorme sporgenza dell'ulna. Il primo scopo si ottiene mediante osteotomie trasversali, oblique e cuneiformi a livello delle metafisi distali del radio. Per quanto riguarda la lussazione dorsale dell'ulna, più che con osteotomie o plastiche legamentose, i migliori risultati si hanno dalla resezione sottoperiostea della meta-epifisi dell'ulna stessa. Quest'ultima soluzione chirurgica è conosciuta nella letteratura anglosassone come «intervento di Darrach».

Bibliografia

Boni M., Ceciliani L. *et al.*, *Le condro-osteodisplasie genotipiche*, in *Relaz. 55° Congr. Soc. Ital. Ortop. Traumatol.*, *Napoli*, 1970, Gaggi, Bologna.
Domenella G., Lugli T., Silva E., *Ortop. Traumatol. App. Motore*, 1967, **35**, 337.
Hoff A., *Deformità di Madelung dell'articolazione del carpo*, in Hohmann G. *et al.*, *Trattato di ortopedia*, III, 1965, Piccin, Padova, p. 504.
Lanfranchi R., Lugli T., *Acta Orthop. Ital.*, 1965, **11**, 81.
Madelung O. W., *Langebeck Arch.*, 1878, **23**, 395.

LUCIANO CECILIANI E TOMASO LUGLI

MADURELLA GENERE

Fungo patogeno dell'uomo, diffuso generalmente nelle regioni tropicali e subtropicali. Al genere *Madurella* appartengono due specie: *M. mycetomi* (Laveran) Brumpt, 1905, e *M. grisea* Mackinnon, Ferrada e Montemayor, 1948. Da alcuni AA. è considerato un genere dubbio.

V. MADUROMICOSI; MICETOMA; PIEDE DI MADURA.

ANTONIO TONOLO

MADUROMICOSI

F. *maduromycose*. - I. *Madura foot*; *maduromycosis*; *mycetoma*. - T. *Myzetom*; *Madurafuss*. - S. *maduromicosis*; *micetoma*; *enfermedad de Ballingal*; *pie de Madura*.

Il termine maduromicosi tende oggi a sostituire la designazione di piede di Madura (v.), che si riferisce a uno degli aspetti della malattia; è usato come sinonimo di micetoma (v.), termine che ha però un significato più ampio, designando una sindrome clinica ad etiologia sia batterica che fungina.

La m. è un'infezione fungina cronica, granulomatosa, del piede, raramente delle mani e di altre parti del corpo, benigna, sebbene non si risolva spontaneamente; è caratterizzata da tumefazione della parte interessata, sulla quale si aprono seni di drenaggio che emettono all'esterno pus contenente granuli.

I primi casi di m. furono segnalati in India (a Madura, onde il nome, prima di *piede di Madura*, poi di *m.*) verso la metà del secolo scorso; si tratta, in realtà, di una malattia cosmopolita, diffusa di preferenza nelle regioni tropicali e subtropicali. Colpisce più spesso l'uomo adulto, specialmente se addetto a lavori agricoli. Non è nota negli animali, né si è riusciti a riprodurla sperimentalmente in animali di laboratorio.

I miceti riportati come agenti etiologici della m. sono: *Madurella spp.*, *Allescheria boydii*, *Cephalosporium spp.*, *Phialophora jeanselmi*, *Laeptosphaeria senegalensis*. Il loro habitat naturale non è noto, ma si pensa che essi vivano allo stato saprofitico nel suolo e sulla vegetazione.

Rarissimi casi di m. risultano attribuiti, in letteratura, a specie del genere *Aspergillus* (v. ASPERGILLOSI). In proposito occorre tener presente che gli aspergilli sono molto diffusi nell'ambiente esterno e rappresentano una causa piuttosto frequente di contaminazione occasionale; essi pertanto possono essere considerati l'agente etiologico di una data lesione solamente quando si riesca a coltivarli ripetutamente da tale lesione e si siano esclusi tutti gli altri possibili agenti etiologici.

Nella sua localizzazione più frequente, la m. s'inizia sulla pianta del piede con una piccola tumefazione sottocutanea che lentamente aumenta in estensione e diminuisce di consistenza, per la formazione all'interno di pus. Questo viene drenato all'esterno attraverso tragitti fistolosi; il drenaggio, tuttavia, non è mai completo e il processo si estende in profondità nel tessuto sottocutaneo, interessando eventualmente anche l'osso e provocando aumento di volume e deformazione del piede.

Istologicamente nel tessuto sottocutaneo si ha proliferazione di un tessuto di granulazione che tende a cicatrizzare occludendo i tragitti fistolosi; ciò non limita, come già detto, l'estensione del processo, perché nuove fistole continuano ad aprirsi all'esterno.

Nel pus sono contenuti granuli di colore caratteristico, costituiti da filamenti miceliali grossolani, di spessore superiore a 1μm, articolati e settati. I granuli assumono significato diagnostico anche per la differenziazione dai micetomi ad etiologia batterica. Nella m. essi possono essere bianchi o gialli oppure neri, a seconda dell'agente etiologico in causa (ad es., *Allescheria boydii* dà granuli bianchi o gialli; *Madurella mycetomi* e *M. grisea* danno granuli neri).

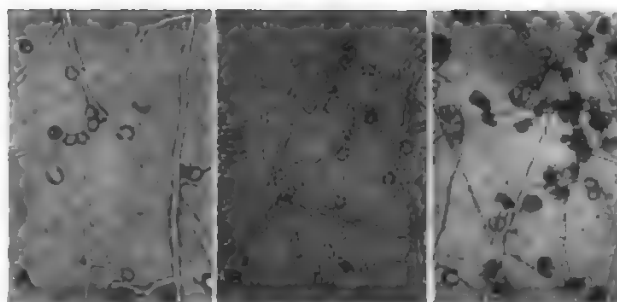



Fig. 1. *A-B-C*) Vari aspetti di colture su vetrino di *Allescheria boydii* osservate a forte ingrandimento. (*Da Moss e McQuown*).

La m. è una lesione localizzata, non accompagnata da interessamento sistemico, e per lo più indolore, a meno che non sia complicata da un'infezione batterica secondaria o da interessamento osseo. Ciò spiega come spesso il medico si trovi di fronte a una malattia in fase molto avanzata e con estesi fenomeni distruttivi ossei.

La diagnosi si basa sull'esame colturale dei granuli o dell'essudato, con identificazione microscopica dell'agente patogeno. Per la coltura si può usare terreno di Sabouraud; nelle preparazioni microscopiche si osservano ife larghe e settate, con conidi rotondi o ovali (fig. 1).

Un ausilio diagnostico è dato anche dall'esame bioptico, sulla cui opportunità, tuttavia, vi è in letteratura una certa discordanza di pareri, poiché alcuni AA. riconoscono nella biopsia una causa importante di diffusione del processo infettivo. Nel tessuto di granulazione (v. sopra) possono osservarsi i granuli, che sono colonie fungine compatte, sotto forma di un micelio con ife grosse, settate e ramificate, intersecantisi.

Per la diagnosi precoce sono stati recentemente messi a punto test sierologici, basati sull'uso delle tecniche d'immunodiffusione e di controimmunoelettroforesi (Mahgoub, 1975).

Dato il diverso intervento terapeutico richiesto, s'impone la diagnosi differenziale con il micetoma actinomicotico e, nei casi con interessamento osseo, con l'osteomielite cronica di origine batterica.

Riguardo alla terapia, una cura topica con buon drenaggio può essere utile solo a malattia incipiente; la somministrazione di antibiotici antibatterici e di sulfamidici è consigliabile per evitare le frequenti infezioni secondarie da piogeni. Una certa attività è stata attribuita al bicloruro di diamidinodifenilamina. L'anfotericina B, somministrata per via endovenosa, in alcuni casi ha provocato la remissione della malattia. Alcuni degli agenti causali della m. sono sensibili alla griseofulvina.

La terapia di scelta è chirurgica e consiste nell'asportazione del micetoma, possibile nei casi diagnosticati prima di un esteso interessamento del sottocutaneo e dell'osso. Quando la malattia è diagnosticata tardivamente e in presenza di deformazioni inabilitanti si rende necessaria l'amputazione dell'arto interessato.

Bibliografia

Burrows W., *Textbook of Microbiology*, 1979, 21 ed., Saunders, Philadelphia.

Mahgoub E. S., *Serological Diagnosis of Mycetoma*, in *Pan-American Health Organization Proc. of the 3° Int. Conf. on the Mycoses, São Paulo, Brazil, 27-29 August 1974*, Pan-Am. Health Organ. Sci. Publ. n. 304, 1975.
Moss E. S., McQuown A. L., *Atlas of Medical Micology*, 1969, 3 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Rose N. R., Friedman H., *Manual of Clinical Immunology*, 1976, American Society for Microbiology, Washington.
Wolstenholme G. E. W., Porter R., *Systemic Mycoses*, A CIBA Foundation Symposium, 1968, Churchill, London.

RED.

MAFENIDE ACETATO: V. SULFAMIDICI; USTIONI.

MAGNESIO

F *magnésium*. - I. *magnesium*. - T. *Magnesium*. - S. *magnesio*.

SOMMARIO

Chimica (col. 35). - **Biochimica** (col. 35). - **Chimica clinica** (col. 37): *Metodi di determinazione*. - **Farmacologia** (col. 38): *Impieghi clinici*.

Chimica

Elemento appartenente al II gruppo, sottogruppo A, del sistema periodico (v. ELEMENTI CHIMICI). Simbolo: Mg; n. a. 12; p. a. 24,312; *d* 1,74, a + 20 °C; p. f. + 650 °C; p. e. + 1107 °C; stato di ossidazione + 2. Isotopi naturali: ^{24}Mg (77,4%), ^{25}Mg (11,5%), ^{26}Mg (11,1%); isotopi artificiali radioattivi: ^{23}Mg (emissione di raggi β^+), ^{27}Mg (raggi β^- e γ).

Nel mondo minerale il Mg si trova salificato, prevalentemente sotto forma di composti insolubili, e cioè di *carbonati* (*magnesite*, $MgCO_3$; *dolomite*, $MgCa(CO_3)_2$) e di *silicati* (*olivina*, *amianto*, *talco*, etc.). Una certa quantità di Mg si trova anche nelle acque marine sotto forma di sali solubili (*cloruro* e *bicarbonato*). Nella litosfera il Mg è presente nella proporzione del 2,25%, nell'idrosfera dello 0,1÷0,15%.

Il Mg è un metallo bianco-argento che all'aria si riveste di uno strato aderente di ossido. Brucia all'aria con fiamma bianca, abbagliante, formando una polvere bianca, l'*ossido di Mg*, MgO. Viene attaccato dagli acidi, ma non dagli alcali. Ha energiche proprietà riducenti.

Tra i suoi composti vanno ricordati, oltre all'*ossido di Mg*, impiegato in terapia col nome di *magnesia usta* (v. sotto): l'*idrato di Mg*, $Mg(HO)_2$; il *cloruro di Mg*, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$; il *solfato di Mg*, $MgSO_4$, solubilissimo in acqua, con cui forma numerosi idrati, tra i quali il più importante è l'eptaidrato, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, conosciuto anche con il nome di *sale inglese*; il *carbonato di Mg*, $MgCO_3$; *nitrato di Mg*, $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$; il *fosfato ammonicomagnesiaco*, $Mg(NH_4)PO_4 \cdot 6H_2O$, insolubile in acqua e la cui formazione è utilizzata per l'analisi qualitativa e quantitativa del Mg. Il Mg entra, inoltre, nella costituzione di numerosi *sali doppi*, quali: la *carnallite*, $MgCl_2 \cdot KCl \cdot 6H_2O$; la *schoenite*, $MgSO_4 \cdot K_2SO_4 \cdot 6H_2O$.

Il Mg è largamente usato nella produzione di *leghe leggere*, quali: il *magnalio* (10% di Mg e 90% di alluminio), di notevole durezza, e l'*elektron* (90% di Mg e piccole quantità di altri metalli: Al, Zn, Cu, Mn).

La polvere per *lampi al Mg*, usata in fotografia, è un miscuglio di Mg e di una sostanza ossidante.

Biochimica

Il Mg è sotto molti aspetti simile al calcio, al quale si accompagna, in quantità relativamente bassa, nello scheletro. È un costituente universale dei tessuti animali e vegetali, nel metabolismo dei quali assume un ruolo regolatore.

Il corpo dell'uomo ne contiene 0,035% e quello del ratto 0,045%. Questo tenore di Mg si mantiene costante praticamente durante tutta la vita. Il tenore di Mg nei vegetali, molto variabile in funzione della concentrazione di questo elemento nel suolo, è compreso fra 40 e 500 mg per 100 g di peso secco; è più elevato nelle foglie e nel tessuto in via di differenziazione.

Questo metallo esiste nei tessuti sotto diverse forme: ioni Mg^{2+}, sali proteici di Mg nel siero sanguigno, concrezioni calcio-magnesiache (fosfati, ossalati, carbonati) nelle ossa, nei denti e in certi vegetali, sale di calcio e magnesio dell'inositoloesafosfato nei grani di cereali, clorofille dei vegetali verdi e complessi con enzimi vari. Alcune delle combinazioni organiche del Mg ricoprono un ruolo biologico specifico, ciò che spiega la necessità di un apporto nutrizionale di Mg relativamente elevato, dell'ordine di 320 mg/giorno per l'uomo.

Le più diffuse tra le combinazioni organiche del Mg nei vegetali verdi sono le clorofille, complesso magnesiaco di un raggruppamento proteico tetrapirrolico del gruppo delle porfirine. Nella struttura delle clorofille il Mg ha lo stesso ruolo del ferro nella struttura dell'emoglobina. Tuttavia non esiste alcuna relazione metabolica fra le porfirine animali e vegetali, queste ultime non potendo essere riutilizzate dagli organismi animali, che si limitano a degradarle e ad assimilarne il metallo.

Le più importanti combinazioni magnesiache sono dei costituenti di sistemi enzimatici, alcuni dei quali si ritrovano con frequenza nei tessuti animali e vegetali. In tutti questi sistemi il Mg non partecipa direttamente alla catalisi, ma fa parte della struttura di un complesso attivo sotto forma di un chelato intramolecolare, in generale proteico. Tale è il caso, ad es., del sistema che realizza la *decarbossilazione ossidativa dell'ac. piruvico* dando origine al radicale acetile, CH_3-CO-, trasportato dall'acetilcoenzima A.

A questa reazione partecipa un solo apoenzima proteico, al quale sono associati quattro coenzimi: tiamina pirofosfato, ac. lipoico, coenzima A e nicotinamideadenindinucleotide (NAD). Ciascuno di questi coenzimi catalizza una tappa della reazione. Alla prima di queste tappe partecipa la tiaminapirofosfato, combinata all'apoenzima in un complesso magnesiaco.

L'*adenosintrifosfatasi* (*ATPasi*), enzima molto diffuso nei tessuti dove catalizza il trasporto dei fosfati ($ATP + H_2O = ADP +$ ortofosfato), richiede la presenza di Mg^{2+} per esercitare la propria attività. Associata alla miosina del muscolo, svolge un ruolo molto importante nel metabolismo glicidico nel corso della contrazione delle fibre muscolari, e la sua azione, attivata da Mg^{2+}, è inibita da Ca^{2+}.

Una *ATPasi* di trasporto esistente nella parete delle emazie assicura il trasporto attivo attraverso la membrana degli ioni Na^+ e K^+ sul complesso Mg ATP^{2-}. È probabile che questo meccanismo venga utilizzato da tutte le membrane delle cellule animali.

L'*enolasi* catalizza la trasformazione di ac. 2-fosfoglicerico in ac. fosfoenolpiruvico nel corso del metabolismo del glicoso nel muscolo e nel lievito; questo enzima contiene Mg ed è inibito da ioni F^-, che formano un complesso fluoromagnesiaco inattivo.

Molte idrolasi, fra cui la *fosfatasi alcalina* (fosfomonoesterasi) delle ossa, dell'intestino, del rene, sono attivate da Mg^{2+}. Non è lo stesso per le diverse *peptidasi* animali o vegetali (intestino, batteri). Nella maggior parte di questi enzimi, il Mg^{2+} può essere sostituito da un altro metallo bivalente, i cui ioni siano ugualmente attivatori, e cioè Zn^{2+}, Mn^{2+}, Co^{2+}.

Con la sua presenza in numerosi enzimi partecipanti a dei cicli e a dei trasporti attivi che esigono un apporto di energia fornita dall'ATP, il Mg partecipa alla regolazione

di numerosi processi metabolici: ciclo citrico, glicolisi, biosintesi degli acidi grassi, dei nucleotidi purinici e pirimidinici, delle proteine. Questa regolazione è assicurata, in effetti, attraverso il grado di attivazione di numerosi enzimi in funzione della loro saturazione in Mg.

Bibliografia

Annual Reviews of Biochemistry, XIX, 1950 e segg., *Annual Reviews*, California.
Barman T. E., *Enzyme Handbook*, II, 1969, Springer, New York.
Polonovski M., Boulanger P. *et al.*, *Biochimie médicale*, III, 1971, Masson, Paris.

JEAN ROCHE

Chimica clinica

Come si è visto, il Mg esplica un ruolo essenziale in un gran numero di funzioni cellulari. Fra i cationi intracellulari è secondo per quantità solo al potassio. Un gran numero di reazioni enzimatiche dipendono o sono attivate dal Mg: la liberazione e il trasporto dei gruppi fosfatici (fosfatasi alcalina, fosfatasi acida, esochinasi, creatinfosfochinasi), la maggior parte delle reazioni ATP-dipendenti, le fosforilazioni ossidative, numerose tappe della sintesi degli acidi nucleici, l'adenilazione specifica degli aminoacidi che culmina nell'esterificazione dell'RNA di *transfer*, il mantenimento dell'integrità dei ribosomi. È dimostrato che proprio per il suo ruolo a livello di numerosi processi biochimici esso è essenziale per certi fenomeni multicellulari specializzati, quali la trasmissione dell'impulso nervoso.

La concentrazione normale del Mg del siero è molto costante ed è compresa fra 1,4 e 2,3 mEq/l (17-28 mg/l); la concentrazione negli eritrociti è fra 4,5 e 6,0 mEq/l; nel liquor fra 2,4 e 3,0 mEq/l; l'escrezione urinaria varia da 6 a 8,5 mEq/24 h. Ca. il 65% del Mg del plasma è diffusibile, il restante è legato ai protidi; come il calcio anche il Mg viene assorbito nel tratto più alto dell'intestino tenue e poco si conosce circa i fattori che regolano questo assorbimento e il mantenimento dei valori ematici.

Diminuzioni del Mg del siero si riscontrano nelle sindromi da malassorbimento, nella pancreatite acuta, nell'etilismo cronico, nell'iperaldosteronismo, nella glomerulonefrite cronica e nelle eccessive perdite urinarie di Mg. È stata descritta una sindrome denominata *tetania da deficit di magnesio*, caratterizzata da ipomagnesiemia e normocalcemia. La caduta del Mg del siero è molto spiccata (0,3-1,0 mEq/l al momento dell'accesso tetanico) e la somministrazione di solfato di Mg stronca drammaticamente la sintomatologia. Sembra che la determinazione dell'escrezione urinaria del catione risulti più indicativa, rispetto alla magnesiemia, dello stato di deplezione cellulare.

Aumenti del Mg del plasma si osservano negli stati di disidratazione, nell'acidosi grave e nel morbo di Addison. Poiché il Mg viene eliminato per filtrazione glomerulare, tutti gli stati patologici che interessano questa funzione portano ad ipermagnesiemia.

Metodi di determinazione

I metodi di determinazione del Mg sono molto numerosi. Il più rapido e accurato è la spettrofotometria ad assorbimento atomico, pur non essendo la strumentazione necessaria a portata di tutti i laboratori. La misura si attua spruzzando il campione sulla fiamma per produrre una netta e costante massa di atomi, usando come sorgente di luce una lampada che emette le linee spettrali del Mg.

Il catione può essere dosato anche in fluorometria con procedimenti sensibili e semplici, ma d'impiego poco diffuso per le difficoltà inerenti a tutte le tecniche fluorometriche; il principio è che gli ioni Mg e l'ac. 8-idrossi-5-chinolinsolfonico formano un composto chelato che è fluorescente a lunghezza d'onda compresa fra 380 e 410 nm.

I metodi complessometrici, che impiegano eriocromo, muresside e altri coloranti, sono poco usati perché di difficile attuazione.

Di più comune applicazione in chimica clinica i metodi colorimetrici, fra cui i più idonei sono quello del giallotitano e quello di Mann e Yoe.

Nel primo metodo, un filtrato aproteico viene trattato con giallo-titano in soluzione alcalina. Il colore rosso-lacca che si forma viene adsorbito sulle particelle colloidali dell'idrossido di Mg che viene portato poi in soluzione con alcol polivinilico e letto al fotometro.

Il principio del metodo di Mann e Yoe è invece il seguente: il colorante (azo-2-idrossi-3-[2,4-dimetilcarbossanilidonaftalin-1,2-idrossibenzolo]-4-solfonato di sodio) in presenza di Mg e in ambiente idroalcolico a pH alcalino, vira dal rosso all'azzurrognolo.

Reattivi: reattivo di Mann e Yoe, I mg/100 ml di alcol etilico; sodio tetraborato 52 m*M*; Mg standard 2mg/100 ml.

Procedimento: trattare 20 µl di campione e 20 µl di standard con 0,20 ml di ac. perclorico freddo. A 0,50 ml di tetraborato aggiungere 0,1 ml di filtrato e 1 ml di reattivo di Mann e Yoe. Leggere dopo 10 min a lunghezza d'onda compresa fra 480 e 520 nm contro acqua.

Bibliografia

Alcock N. W., MacIntyre I., *Methods for Estimating Magnesium in Biological Materials*, in Glick D., *Methods of Biochemical Analysis*, XIV, 1966, Interscience, New York.
Basinski D. H., *Magnesium (Titan Yellow)*, in Meites S., *Standard Methods of Clinical Chemistry*, V, 1965, Academic Press, New York.
Henry R. J., *Clinical Chemistry. Principles and Technics*, 1974, 2 ed., Hoeber-Harper & Row, New York.
Richterich R., *Chimica clinica. Teoria e pratica*, 1968, Bulzoni, Roma.
Thiers R. E., *Magnesium (Fluorometric)*, in Meites S., *Standard Methods of Clinical Chemistry*, V, 1965, Academic Press, New York.
Tietz N. W., *Fundamentals of Clinical Chemistry*, 1970, Saunders, Philadelphia.

ANGELO BURLINA

Farmacologia

La conoscenza del ruolo del Mg in molte attività cellulari ha permesso di comprenderne meglio la fisiologia, l'importanza in alcune sindromi patologiche, da carenza o da accumulo, e la farmacodinamica.

Il Mg viene assunto con gli alimenti, è assorbito nell'intestino tenue e le vitamine del gruppo D ne incrementano il transito; la sua eliminazione si attua prevalentemente per via renale attraverso un processo di ultrafiltrazione e di parziale riassorbimento tubulare.

La deficienza di Mg valutata sugli animali da laboratorio compare rapidamente con quadri di congestione dei parenchimi e successiva compromissione del S.N.C. che si manifesta con quadri convulsivi. Negli animali sottoposti a diete magnesio-prive oltre all'ipomagnesemia è possibile osservare ipofosfatemia, ipercalcemia e iperazotemia. L'ipercalcemia è probabilmente da riferire ad alterazione nella secrezione di ormone paratiroideo (Buckle *et al.*, 1969). Nei muscoli di animali sottoposti a diete carenti, assieme alla diminuzione delle concentrazioni di Mg, è possibile notare una diminuzione del potassio, la quale potrebbe essere dovuta ad una riduzione dell'attività dell'ATPasi Mg-dipendente, alla quale è deputato il compito

di concentrare contro gradiente alcuni ioni. Queste osservazioni sono state confermate da studi condotti sull'uomo: esperimenti condotti su volontari sottoposti a diete carenti di Mg hanno permesso di constatare in essi modesta ipopotassiemia, ipocalcemia e alterazioni neuromuscolari.

Anche l'aumento del Mg plasmatico può indurre quadri morbosi di entità più o meno grave. In soggetti affetti da insufficienza cronica renale e in pazienti trattati con eccessivi dosaggi di Mg è possibile rilevare sindromi interessanti il S.N.C., le placche neuromuscolari e l'apparato cardiovascolare.

Il S.N.C. è uno degli organi più sensibili all'azione farmacologica del Mg. In seguito alla somministrazione, per via parenterale, di questo elemento le funzioni sensitive, motorie e associative vengono progressivamente depresse fino al raggiungimento di una vera e propria narcosi (narcosi da Mg) seguita da paralisi respiratoria. Quando le concentrazioni di Mg superano i 4 mEq/l i riflessi tendinei sono diminuiti ed essi possono essere aboliti quando le concentrazioni raggiungono i 10 mEq/l. A questi livelli di concentrazione è possibile la paralisi respiratoria.

A livello delle giunzioni neuromuscolari il Mg può indurre quadri curarici diminuendo la sensibilità della placca all'azione dell'acetilcolina. Nello stesso tempo diminuisce l'eccitabilità del muscolo alla stimolazione elettrica.

Anche l'apparato cardiovascolare è sensibile alle variazioni delle concentrazioni del Mg. Questo elemento infatti esplica un ruolo essenziale nel fenomeno della contrazione miocardica; lo scivolamento dell'actina sulla miosina, corrispondente alla fase della contrazione, è condizionato infatti dall'attivazione di un'ATPasi da parte del Mg. Tuttavia concentrazioni al disopra della norma inducono effetti ipotensivi per vasodilatazione e quindi arresto cardiaco quando l'elemento raggiunge una concentrazione pari a 10 mEq/l.

Impieghi clinici

Il Mg è scarsamente impiegato in terapia; tuttavia il suo uso è previsto nella prevenzione dell'eclampsia, come antiacido, come farmaco purgativo, come colagogo.

Prevenzione dell'eclampsia. – Per la prevenzione della malattia eclamptica il Mg, sotto forma di solfato, viene somministrato alle pazienti in soluzione al 20% per via intramuscolare. Poiché il dosaggio varia da caso a caso, è opportuno valutare l'effetto attraverso la misurazione dei riflessi profondi tendinei in modo da discontinuare il trattamento quando questi vengono compromessi.

Azione antiacida. – Sotto forma di ossido o di carbonato, il Mg è impiegato per neutralizzare il succo gastrico acido. Si preferisce tuttavia usare l'ossido di Mg in quanto la sua combinazione con gli ioni Cl^- non porta alla formazione di ac. carbonico, il quale, distendendo le pareti gastriche, stimola la secrezione e potrebbe portare alla rottura dell'organo nei casi di avvelenamento da ac. cloridrico.

Azione purgante. – Poiché il Mg non si trasferisce dal lume intestinale nel sangue, esso, somministrato *per os*, induce nell'intestino passaggio di acqua dai liquidi interstiziali. Questa azione è stata sfruttata nel solfato di Mg (sale inglese), somministrato in dosi di 5-10 g come lassativo e di 15-30 g come catartico.

Azione colagoga. – Il Mg, introdotto sotto forma di solfato (40 ml di una soluzione al 33%), nel duodeno induce un rilassamento dello sfintere utile per la diagnostica (prova di Neltzer-Lyon).

Antagonismo con il calcio. – Uno degli aspetti più interessanti della depressione del S.N.C. e della conduzione nervosa indotta dal Mg è la possibilità di antagonizzarla completamente impiegando ioni Ca^{2+}. Conigli nei quali si induce la narcosi da Mg tornano rapidamente alla norma in seguito alla somministrazione venosa di calcio. Benché non vi sia una spiegazione attendibile di questo antagonismo, è utile ricordare i risultati della ricerca di Mazzia, il quale poté stabilire che il calcio può spiazzare il Mg dalla superficie cellulare in un rapporto da 1 a 20.

Bibliografia

Buckle R. M., Care A. B. *et al.*, *J. Endocrinol.*, 1969, **42**, 529.
Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1975, McMillan, New York.
Mazzia D., *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1940, **8**, 195.

LUCIANO RAUSA

MAGNETISMO ED ELETTROMAGNETISMO

F. *magnétisme et électromagnétisme.* - I. *magnetism and electromagnetism.* - T. *Magnetismus und Elektromagnetismus.* - S. *magnetismo y electromagnetismo.*

Magnetismo

Si deve ai Greci la scoperta che alcuni minerali di ferro provenienti da Magnesia, città della Lidia (Asia Minore), avevano la proprietà di attirare il ferro. Questa osservazione ha portato alla definizione di un gruppo di fenomeni che vanno sotto il nome di magnetismo. Se in una regione dello spazio si manifestano azioni magnetiche si dice che la stessa è sede di un campo magnetico. Un tale campo si trova, ad es., entro i campioni di magnetite ($FeO \cdot Fe_2O_3$) e si estende anche nello spazio loro circostante.

Ogni sostanza in grado di esercitare interazioni magnetiche e agente, quindi, come sorgente di un campo magnetico, prende il nome di magnete o calamita. Un ago di acciaio, posto a contatto con un pezzo di magnetite, acquista a sua volta la proprietà di attrarre pezzettini di limatura di ferro e, se viene sospeso e lasciato libero di ruotare in un piano orizzontale attorno al suo baricentro, tende ad orientarsi lungo la direzione individuata dai due poli terrestri. L'ago diventa così una bussola che, adoperata dai Cinesi nel IX-X sec. era già, nel XII sec., largamente in uso per la navigazione in occidente. Il fenomeno fu spiegato, per lungo tempo, ipotizzando l'esistenza di montagne di magnetite, prima nel Mediterraneo, poi in regioni prossime alla Groenlandia. Fu William Gilbert ad ipotizzare per primo, nel «De magnete» (1600), che fosse la terra stessa a comportarsi come un gigantesco magnete, ritenendola però, erroneamente, costituita da magnetite. Va comunque precisato che ancor oggi non esiste una soddisfacente teoria del m. terrestre.

Un ago magnetizzato rivolge verso il polo nord terrestre sempre la stessa estremità; a questa si è dato convenzionalmente il nome di polo nord del magnete, mentre l'altra, coerentemente, prende il nome di polo sud del magnete. Poiché l'ago di una bussola non è sottoposto ad una forza che tende a spostarlo, ma piuttosto ad una coppia di forze che tende a farlo ruotare, Gilbert fu portato, giustamente, a concludere che i poli di un magnete devono possedere una uguale «quantità di m.», nel senso che la forza esercitata dalla terra su essi risulta essere uguale, anche se di verso opposto. Sempre a Gilbert si deve l'osservazione che, contrariamente a quanto accade per i corpi elettricamente carichi, in cui la carica presenta un'unica polarità (positiva o negativa), ogni magnete presenta sempre, contemporaneamente, i due poli oppo-

sti, che risultano, quindi, inseparabili. Se si spezza un magnete in due parti, si formano altri due poli di natura opposta, in modo da dare origine a due magneti più piccoli, ma completi. Questo processo di suddivisione può continuare indefinitamente e dà sempre origine a nuovi magneti dotati dei due poli opposti. Se ne deve dedurre che non esistono in natura poli magnetici isolati, fatto che differenzia radicalmente i poli magnetici dalle cariche elettriche. Lo studio quantitativo delle forze che si esercitano fra poli magnetici, come nel caso delle cariche elettriche, si deve a Coulomb. Prima facile constatazione è che i poli omonimi si respingono, mentre quelli di nome opposto si attraggono. Pur tenendo conto dell'inesistenza di poli isolati, si può verificare, mediante aghi magnetizzati tanto lunghi da potersi trascurare gli effetti dei poli lontani rispetto alla forza che si esercita fra poli vicini, che fra due magneti si esercita una forza inversamente proporzionale al quadrato della loro distanza (legge di Coulomb).

In ogni punto dello spazio la direzione del campo magnetico coincide con quella assunta da un piccolissimo ago magnetico, che prende anche il nome di polo magnetico. Per convenzione, si assume come verso del campo quello che va dal polo sud al polo nord dell'ago. Si definiscono linee del campo magnetico quelle che hanno, in ogni punto, la tangente geometrica coincidente con la direzione assunta nello stesso punto da un dipolo magnetico. A sua volta, un dipolo magnetico crea nello spazio circostante un campo magnetico le cui linee hanno l'andamento mostrato in fig. 1, *a*. La fig. 1, *b* mostra, invece, l'andamento delle linee del campo prodotte da una lamina magnetica, equivalente ad un dipolo corto e largo.

I primi studi effettuati sul fenomeni elettrici e magnetici in uno spirito scientifico moderno s'iniziano con l'invenzione della pila, dovuta a Volta, alla fine del XVIII sec. Questo dispositivo, fornendo una corrente elettrica per periodi relativamente lunghi, permise infatti per la prima volta una seria sperimentazione nel campo dell'elettricità e del m.

Nel 1820 il fisico danese Oersted scoprì un fenomeno del tutto inatteso, rivelando la stretta connessione esistente fra corrente elettrica e m. Nel suo famoso esperimento, Oersted osservò che un ago magnetico, di quelli normalmente usati nella costruzione delle bussole, risentiva fortemente dell'essere o meno avvicinato ad un filo percorso da corrente; segno evidente che la corrente stessa generava, nello spazio circostante, una situazione analoga a quella che si realizza nelle vicinanze dei poli magnetici di una calamita, generava, cioè, un campo magnetico.

Poco dopo, Ampère riusciva a mettere in forma quantitativa la relazione esistente fra correnti e campi magnetici, dimostrando che una corrente circolante in un filo conduttore circolare (spira) produce una forza magnetica esattamente dello stesso carattere di quella prodotta da un equivalente magnete permanente di ferro (principio di equivalenza di Ampère). Questo portò anzi Ampère a ipotizzare, contro il parere di molti suoi contemporanei, che il fenomeno del m. presentato in natura da alcuni materiali fosse proprio da ricollegare a correnti elettriche microscopiche circolanti al loro interno. Ampère dimostrò anche che fra due fili conduttori percorsi da corrente si esercitano le stesse interazioni che si svolgono fra due calamite.

Fig. 1. *a*) Andamento delle linee del campo magnetico generato, nello spazio circostante, da un dipolo magnetico; *b*) andamento delle linee del campo magnetico generato, nello spazio circostante, da un lamina magnetica.

Fig. 2. Spira, percorsa da corrente, che risente delle azioni di un campo magnetico. Il circuito è sollecitato da una coppia di rotazione. Per la spiegazione v. testo.

Per quanto detto in precedenza, ad una spira percorsa da corrente si deve ritenere associato un campo magnetico avente distribuzione uguale a quella che si può osservare in tutti i punti esterni alla lamina magnetica equivalente. È a questo campo magnetico prodotto dalla corrente che devono essere ricollegate le azioni magnetiche di questa.

L'intensità del campo magnetico prodotto dalla corrente che passa in un circuito è in ogni caso proporzionale all'intensità della corrente; dipende, inoltre, dalla forma e dalle dimensioni del circuito e dalla posizione, rispetto a questo, dei punti in cui si considera il campo.

Il campo magnetico circostante ad una corrente rettilinea indefinita è circolare, con le linee di forza concentriche alla corrente stessa: l'intensità del campo è direttamente proporzionale alla corrente e inversamente proporzionale alla distanza dal filo.

Una regola dovuta ad Ampère stabilisce che un osservatore, disposto lungo il conduttore in modo che la corrente (positiva) gli entri dai piedi e gli esca dalla testa (corrente personificata), vede un ago magnetico, inizialmente parallelo alla corrente, deviare col polo nord alla sua sinistra. Così sono dirette anche le linee di forza circolari del campo magnetico. Nel caso di una spira si può dire, invece, che, se ad un osservatore essa appare percorsa dalla corrente nel senso delle lancette dell'orologio, ciò significa che all'osservatore è rivolta la faccia corrispondente al polo magnetico sud.

Di grande interesse tecnologico è il caso dell'azione meccanica di cui risente un circuito di area S, percorso dalla corrente i, quando si trovi immerso in un campo magnetico di intensità H (fig. 2). Il circuito è sollecitato in tal caso da una coppia di rotazione il cui momento è direttamente proporzionale ad S, H, i e a sen α, essendo α l'angolo che la normale n al circuito forma con la direzione del campo. Un'azione di tal genere è utilizzata nei galvanometri e in tutti i misuratori di corrente e di potenziale del tipo a bobina mobile.

Attraverso l'azione dei rispettivi campi magnetici si spiega anche quella che, in determinate condizioni, si manifesta tra due circuiti percorsi da corrente elettrica (azioni elettrodinamiche). In ultima analisi si giunge alla fondamentale osservazione per cui un campo magnetico è prodotto soltanto da cariche elettriche in movimento (correnti) e solo su queste può esercitare una forza.

La grandezza fisica «campo magnetico» viene definita operativamente (cioè mediante un ben definito procedimento per la sua misura) proprio attraverso l'azione che

2

1

3

1 forza
2 campo
3 corrente

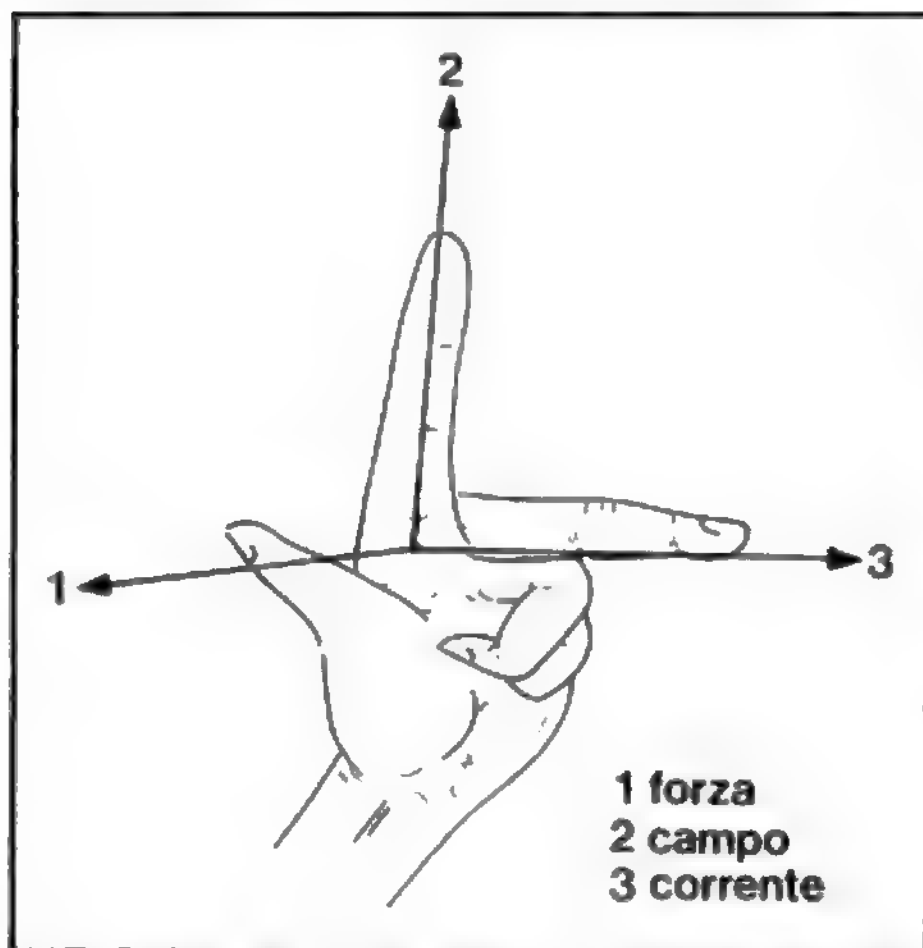



Fig. 3. Regola della «mano sinistra», per l'individuazione della direzione e verso della forza che si esercita su un filo, percorso da corrente, posto in un campo d'induzione magnetica.

il campo magnetico stesso esercita su un filo percorso da corrente. A questa grandezza si è dato il nome di «induzione magnetica».

Se un tratto di filo di lunghezza l, percorso dalla corrente i, viene posto in un campo di induzione magnetica B, e α è l'angolo formato fra la direzione di l e quella di B, B eserciterà su questo una forza F il cui modulo è dato dalla relazione

$$F = B\, i\, l \quad \text{sen}\, \alpha$$

La direzione di F è sempre perpendicolare al piano contenente B e l, il verso è dato dalla cosiddetta regola della «mano sinistra», mostrata in fig. 3.

Nel sistema internazionale, B si misura in newton/A/m; a questa unità si è dato il nome di tesla (T). Un'altra unità di misura molto usata è il gauss (G), legata alla prima dalla relazione $1\text{T} = 10^4\text{G}$. 1 tesla equivale anche a 1 weber/m².

Quanto è stato detto in precedenza è rigorosamente valido solo nel vuoto o nell'aria, poiché l'induzione magnetica e le sue proprietà si modificano in misura anche considerevole quando la regione sede delle manifestazioni magnetiche è occupata da un mezzo materiale. Si consideri in una regione vuota, o in aria, un lungo circuito ottenuto dalla successione di un gran numero di spire una affiancata all'altra (solenoide). Se il solenoide è costituito da N spire e presenta una lunghezza L, quando è percorso dalla corrente costante i è presente, in un suo punto interno posto in prossimità dell'asse e lontano dagli estremi, un valore di induzione magnetica dato dalla relazione

$$B_0 = \mu_0 \frac{Ni}{L}$$

in cui la quantità μ_0, nota con il nome di permeabilità magnetica del vuoto, ha il valore di $12{,}56 \cdot 10^{-7} \frac{\text{weber}}{\text{mA}}$.

Se si ripete una misura di B dopo che il solenoide è stato invece riempito con un cilindro realizzato con una sostanza omogenea e isotropa (rame, ferro, etc.), a parità di punto e di corrente circolante si misura il nuovo valore

$$B = \mu \frac{Ni}{L} = \mu_r \mu_0 \frac{Ni}{L} = \mu_r B_0$$

La costante di proporzionalità μ_r dipende dalla natura del mezzo usato e prende il nome di permeabilità magnetica relativa del mezzo (chiaramente per il vuoto o per l'aria $\mu_r = 1$). Per la maggior parte dei mezzi materiali il valore di μ_r è poco diverso da 1, tanto che normalmente si pone

$$\mu_r = 1 + \chi$$

dove la lettera χ, detta suscettività magnetica del mezzo, può assumere un valore positivo o negativo a seconda della sostanza adoperata.

Hanno $\chi > 0$ e $\mu_r > 1$ i corpi paramagnetici, cioè quelli che in un campo magnetico si magnetizzano concordemente al campo stesso e che, quindi, in un campo non uniforme, tendono a spostarsi verso i campi più intensi.

Hanno $\chi < 0$ e $\mu_r < 1$ i corpi diamagnetici, cioè quelli che si magnetizzano in senso inverso al campo e che in un campo non uniforme tendono a spostarsi verso i campi meno intensi.

Riportiamo sotto i valori della suscettività magnetica (χ) di alcuni elementi a 18 °C.

Paramagnetici		Diamagnetici	
Alluminio	$\chi = + 0{,}65 \cdot 10^{-6}$	Bismuto	$\chi = - 1{,}35 \cdot 10^{-6}$
Cerio	$\chi = + 15{,}00 \cdot 10^{-6}$	Cadmio	$\chi = - 0{,}18 \cdot 10^{-6}$
Tungsteno	$\chi = + 0{,}28 \cdot 10^{-6}$	Rame	$\chi = - 0{,}086 \cdot 10^{-6}$
Ossigeno	$\chi = + 2{,}1 \cdot 10^{-6}$	Idrogeno	$\chi = - 1{,}97 \cdot 10^{-6}$

Il ferro, il cobalto, il nichel e diverse loro leghe dovrebbero essere considerati sostanze paramagnetiche; ma verificandosi una fenomenologia molto diversa da quella descritta in precedenza, si preferisce assegnare loro una denominazione diversa (sostanze ferromagnetiche). In queste sostanze la suscettività è positiva, ma raggiunge valori estremamente elevati, dell'ordine di 10^4, fortemente dipendenti però, in maniera piuttosto complicata, dal valore del campo in cui risultano immerse. Caratteristiche delle sostanze ferromagnetiche sono l'esistenza di un ciclo di isteresi e il fatto che, se la loro temperatura viene portata al disopra di un valore critico (temperatura di Curie), subiscono una transizione ad una fase paramagnetica, con valori di χ bruscamente più bassi. Le temperature di Curie di Fe, Co e Ni sono, rispettivamente, 770, 1075 e 365 °C.

Lo studio delle conseguenze di un'esposizione acuta a campi magnetici di elevata intensità è stato effettuato sostanzialmente in connessione con il fenomeno dei fosfeni magnetici, riportati per la prima volta da D'Arsonval. Recentemente Barlow *et al.*, hanno descritto la produzione di fosfeni per effetto di un campo magnetico compreso fra 400 e 900 G, alla frequenza di 10-90 Hz. Gli stessi AA. affermano di non avere rilevato differenze nella soglia del fenomeno legate alla chiusura o meno degli occhi da parte dei soggetti esposti. Gibson e Marony hanno analizzato nell'uomo l'effetto di un'esposizione di tutto il corpo sulle funzioni cognitive e psicomotorie; dopo esposizioni di 24 h a campi di 1 G, alla frequenza di 45 Hz, i soggetti hanno mostrato alterazioni nella memoria a tempi brevi e nella capacità di eseguire addizioni velocemente.

Bassett *et al.* hanno investigato gli effetti di un campo

magnetico sull'organizzazione e sulla forza del processo di riparazione che si realizza durante la risoluzione di una frattura ossea. Applicando su cani sottoposti a osteotomia fibulare un campo magnetico pulsato, ripetitivo alla frequenza di 65 Hz, con valore di picco di molti gauss, si è riscontrata un'evidente accelerazione dei tempi di risoluzione. In studi successivi lo stesso tipo di campo magnetico è stato applicato a pazienti sofferenti di pseudartrosi, ottenendo marcati risultati positivi: in pazienti esposti per 12-16 h al giorno lungo un arco di 3-6 mesi si è riscontrato, nel 73-76% dei casi, un successo nell'indurre una nuova crescita ossea.

Non esiste oggi una teoria che permetta di fornire indicazioni precise sulla natura dell'interazione che s'instaura tra i campi magnetici applicati e i sistemi biologici esposti: si può però tassativamente escludere la possibilità che la fenomenologia osservata sia da mettere in relazione con uno sviluppo di calore all'interno dei tessuti susseguente all'esposizione al campo magnetico stesso. Pur attraverso l'adozione di ipotesi semplificative, si può giungere ad escludere qualunque tipo di riscaldamento tessutale, almeno fino a campi dell'ordine dei 200 G. Un'analisi dello scambio energetico che s'instaura fra il sistema biologico e il campo magnetico esterno porta a concludere che il ruolo del campo è piuttosto quello di perturbare il sistema biologico o di innescarvi qualche processo, costringendolo a passare da uno stato ad un altro; da questo punto di vista il modo d'agire del campo, fino a frequenze del centinaio di hertz, è più simile a quello di un farmaco o di una droga che a quello tipico delle radiazioni ionizzanti.

Elettromagnetismo

Se un magnete viene rapidamente avvicinato ad una spira, realizzata con materiale conduttore e posta in serie con un misuratore di corrente (galvanometro), si osserva una rapida deflessione dell'ago mobile; ancora una deflessione, ma nel verso opposto, si ha quando lo stesso magnete viene, invece, rapidamente allontanato. Fenomeni analoghi si evidenziano quando il magnete è tenuto fisso, mentre si avvicina o allontana la spira stessa. Se ne conclude che il moto relativo fra un campo magnetico e un circuito induce in quest'ultimo una forza elettromotrice. Questo fenomeno prende il nome di induzione elettromagnetica. Lo stesso effetto è ottenibile muovendo una spira rispetto ad un'altra percorsa da corrente: per il principio di equivalenza di Ampère, esposto in precedenza, la spira percorsa da corrente si comporta infatti come un magnete. Il fenomeno si evidenzia anche se le spire rimangono ferme, ma viene variato il valore della corrente circolante nella spira connessa al generatore. Per comprendere in un'unica legge i vari casi esposti in precedenza è necessario introdurre il concetto di flusso dell'induzione magnetica concatenato con un circuito. Se S è l'area totale di un circuito immerso in un campo di induzione magnetica B formante un angolo ϑ con la direzione della normale alla superficie contenente il circuito stesso, si definisce flusso istantaneo di induzione magnetica la quantità

$$\Phi\ (B) = B\ S\ \cos\vartheta$$

L'unità di misura del flusso Φ è il weber e ciò spiega perché B sia anche esprimibile in weber/m².

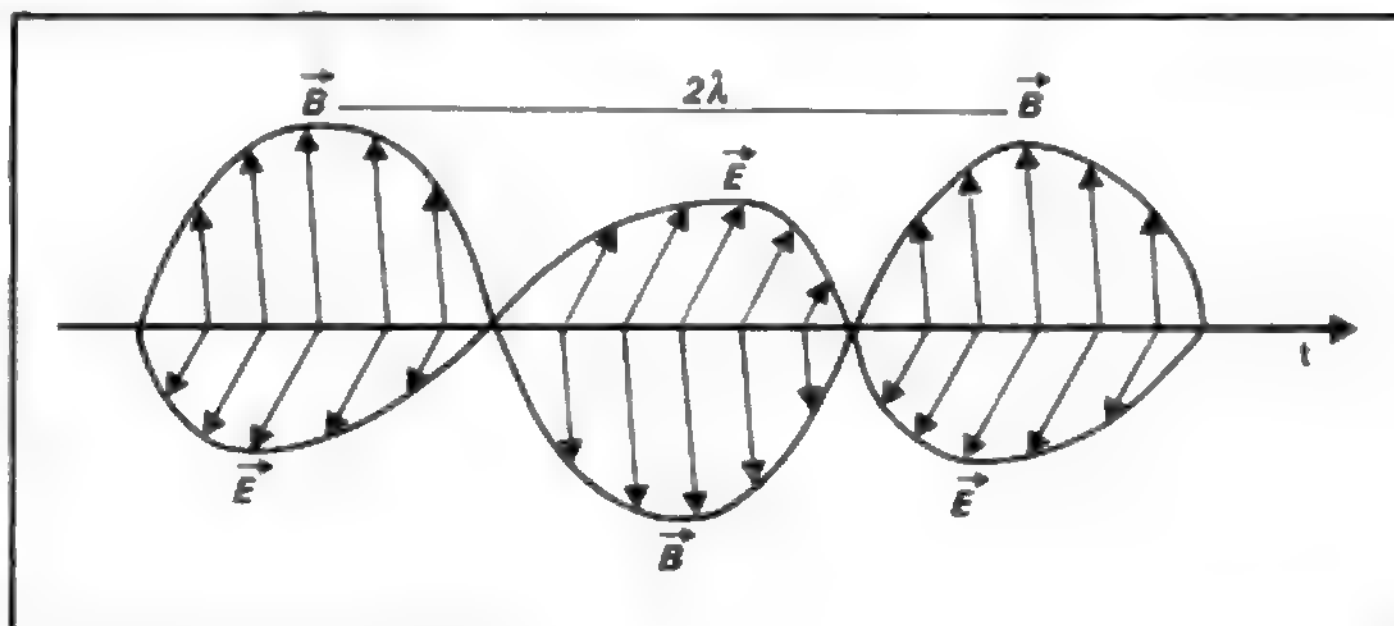
L'espressione di Φ mostra chiaramente che tanto una variazione di B quanto quella della superficie S, così come una variazione di ϑ, si riflettono in una variazione del flusso concatenato con il circuito. Faraday, in una sintesi teorica di grande importanza, ha per primo proposto di far derivare da un unico principio i diversi modi di generare una corrente indotta descritti in precedenza, attribuendo la causa dell'induzione elettromagnetica alla variazione $\Delta\Phi$ del flusso del vettore induzione magnetica B concatenato con il circuito dato. Si deve a Neumann l'espressione quantitativa della legge di Faraday, che porta a concludere essere l'intensità della forza elettromotrice indotta uguale alla variazione subita dal flusso nell'unità di tempo. La forza elettromotrice è diretta (legge di Lenz) in modo tale che la corrente che da essa può prendere origine si oppone, col suo flusso magnetico, alla variazione di flusso che l'ha generata. In definitiva la legge dell'induzione elettromagnetica si può scrivere come:

$$V_{ind} = -\frac{\Delta\Phi}{\Delta t}$$

e prende il nome, nella sua completezza, di legge di Faraday-Neumann e Lenz. Da questa legge si ricava che la variazione di flusso magnetico di 1 weber che avvenga in 1 sec, dà luogo ad una tensione indotta di 1 volt.

La limitatezza delle conoscenze matematiche non permise a Faraday di porre in una forma analitica, e quindi quantitativa, i risultati delle sue osservazioni sulla connessione esistente fra campi elettrici e magnetici. Si deve al genio matematico di J. C. Maxwell la formulazione di quelle famose equazioni del campo elettromagnetico che, ponendo in forma quantitativa i risultati delle esperienze di Faraday, sono oggi il punto di partenza di ogni moderna discussione sui fenomeni elettromagnetici.

Le equazioni di Maxwell permisero di prevedere un fenomeno completamente nuovo, cioè la propagazione di radiazione elettromagnetica nel vuoto. Le equazioni per-

Fig. 4. Dipendenza temporale dell'ampiezza del campo elettrico e dell'induzione magnetica in un'onda elettromagnetica piana armonica. Per la spiegazione v. testo.

mettono di dedurre infatti che se si è in grado di costringere un oggetto carico elettricamente a vibrare a frequenze molto elevate (cosa che equivale a creare un annesso campo magnetico rapidamente variabile), parte dell'energia del campo circostante alla carica in movimento si allontana da questa, sotto forma di un'onda elettromagnetica.

Le stesse equazioni portano a prevedere però che, contrariamente a quanto avviene per le onde sonore, questo nuovo tipo di onde ha la capacità di propagarsi nello spazio vuoto, nel vuoto assoluto. Maxwell fu anche in grado di valutare il valore della velocità a cui questa propagazione avviene, trovando il valore di ca. 300.000 km/sec. L'identità di questo valore con quello sperimentale ottenuto per la velocità di propagazione della luce fu poi il primo passo verso l'identificazione della radiazione luminosa in un particolare tipo di radiazione elettromagnetica di opportuna frequenza, portando l'ottica a diventare un capitolo dell'elettromagnetismo.

In realtà, molti degli scienziati contemporanei a Maxwell erano portati a non credere a queste previsioni teoriche, almeno fino a ché, nel 1880, Hertz non riuscì a verificare sperimentalmente l'esistenza di quanto previsto da Maxwell, ponendo le premesse alla scoperta di Marconi.

Hertz fu anche in grado di verificare sperimentalmente l'eguaglianza fra il valore della velocità di propagazione della luce e quello delle onde elettromagnetiche. Questa idea della propagazione nel vuoto contrastava fortemente con il modello meccanico di Newton di cui erano permeati i fisici di quel periodo. L'idea di qualcosa che oscillasse nel vuoto fu respinta, e si ipotizzò quindi l'esistenza di un mezzo, l'etere, invisibile e permeante di sé tutto lo spazio e i corpi, capace di propagare le oscillazioni elettromagnetiche così come l'atmosfera propaga quelle sonore. Le proprietà che si dovevano postulare per l'etere divennero però ben presto così strane da diventare tanto difficili ad immaginarsi quanto lo erano le stesse onde di Maxwell. Spetterà ad Einstein, nella sua teoria della relatività, la completa eliminazione del concetto di etere dalla fisica.

In fig. 4 è rappresentata un'onda elettromagnetica piana armonica, in cui sia il campo elettrico E che l'induzione magnetica B variano con legge sinusoidale; E e B risultano fra loro perpendicolari ed entrambi perpendicolari alla direzione di propagazione dell'onda. La minima distanza λ di due punti dell'asse di propagazione ai quali corrisponde, in un dato istante, il medesimo valore di E (o di B) prende il nome di lunghezza d'onda. La lunghezza d'onda della radiazione è legata alla sua frequenza f dalla relazione

$$\lambda \cdot f = c$$

essendo $c \simeq 300.000$ km/sec la velocità della luce nel vuoto. Lo spettro delle radiazioni elettromagnetiche è estremamente esteso: si va dalle radioonde, con λ di centinaia o migliaia di km, fino ai raggi γ più energetici ($\lambda \leq 10^{-17}$ cm) della radiazione cosmica. Esso si suddivide grosso modo in intervalli che differiscono essenzialmente per le modalità di produzione e di rivelazione; una possibile classificazione è mostrata nella tavola seguente.

Regioni dello spettro elettromagnetico	*Intervallo di lunghezza d'onda*
radioonde	10^{7} m $> \lambda > 10^{-1}$ m
microonde	10^{-1} m $> \lambda > 10^{-3}$ m
raggi I.R.	10^{-3} m $> \lambda > 10^{-7}$ m
luce visibile	$4 \cdot 10^{-7}$ m $> \lambda > 7 \cdot 10^{-7}$ m
raggi U.V.	$7 \cdot 10^{-7}$ m $> \lambda > 10^{-10}$ m
raggi X	10^{-10} m $> \lambda > 10^{-13}$ m
raggi γ	10^{-13} m $> \lambda$

Lo spettro elettromagnetico trova oggi vaste applicazioni in campo medico, sia in diagnostica che in terapia. Si pensi ai vari processi di diatermia (Marconi- e radarterapia) comprendenti l'uso di radiofrequenze e microonde, agli effetti dell'esposizione a raggi I.R. e U.V., alla roentgengrafia in diagnostica, alle applicazioni che i raggi γ trovano nell'ambito della medicina nucleare.

Bibliografia

Armstrong R. L., King J. D., *The Electromagnetism Interaction*, 1973, Prentice Hall, Englewood Cliffs.
Marino A. A., Becker R. O., *Physiol. Chem. Phys.*, 1977, 9, 131.
Perucca E., *Fisica generale e sperimentale*, 1973, UTET, Torino.

MARTINO GRANDOLFO

MAGNETOCARDIOGRAFIA

F. *magneto-cardiographie*. - I. *magnetocardiography*. - T. *Magnetokardiographie*. - S. *magnetocardiografía*.

La magnetocardiografia è una metodica di studio della funzione cardiaca di recente applicazione, che si avvale della misurazione e della registrazione grafica, ottenute con tecniche particolari, del campo magnetico generato dall'attività elettrica del cuore.

Negli ultimi quindici anni, in stretta connessione con lo sviluppo delle tecniche di misurazione dei campi magnetici di debolissima intensità, si è potuto effettuare uno studio dettagliato dei livelli di campo magnetico associati alle attività fisiologiche del corpo umano. È stato così possibile ottenere, sia in campo fisiologico sia in campo clinico, utili informazioni, complementari a quelle fornite dalle tecniche tradizionali (Baule e McFee, 1963).

Il campo magnetico esistente nelle immediate vicinanze del corpo umano presenta valori bassissimi, dell'ordine del milionesimo di gauss (mentre, ad es., il campo magnetico terrestre è di qualche decimo di gauss) e viene generato attraverso due meccanismi distinti (Cohen, 1975). Il *primo meccanismo* è legato alle correnti ioniche determinate dall'attività del cuore e dell'encefalo, che possono essere rispettivamente evidenziate attraverso l'ECG e l'EEG. Queste correnti generano i campi magnetici presenti attorno al torace e al cranio che, se opportunamente registrati, permettono di ottenere un magnetocardiogramma (MCG) e un magnetoencefalogramma (MEG). Il *secondo meccanismo* è legato alla presenza nei polmoni, nello stomaco o in altri organi, di particelle ferromagnetiche: queste particelle, una volta magnetizzate dall'esterno, danno luogo ad una magnetizzazione residua dimostrabile con i moderni mezzi di rilevazione.

Le maggiori difficoltà che s'incontrano nella misurazione dei campi magnetici suddetti sono legate alla necessità di discriminare i livelli di campo d'interesse fisiologico da quelli, molto grandi, che costituiscono il fondo presente nell'ambiente in cui la misurazione stessa viene effettuata. Questo problema viene risolto o effettuando le misurazioni all'interno di una camera ben schermata dai campi magnetici esterni o, più semplicemente, servendosi di opportune bobine di *pick-up*, sensibili solo ai campi vicini, da accoppiare a magnetometri superconduttori (Barbanera *et al.*, 1978).

In diversi laboratori di ricerca avanzata si studiano oggi i MCG ottenuti sia da soggetti sani sia da malati. In generale si determina la distribuzione sul corpo del campo magnetico generato dall'attività elettrica cardiaca e si costruisce la mappa magnetocardiografica della zona interessata. Si tenta quindi di ricavare, attraverso un'analisi globale della distribuzione spaziale dei fenomeni magnetici, tutte quelle informazioni sul funzionamento del cuore che in un tradizionale ECG non sono contenute o lo sono in forma non evidente. Nella fig. 1 è mostrato un tipico MCG ottenuto da un soggetto supino (a), confrontato con un tracciato elettrocardiografico registrato contemporaneamente (b). Nella fig. 2 è possibile invece

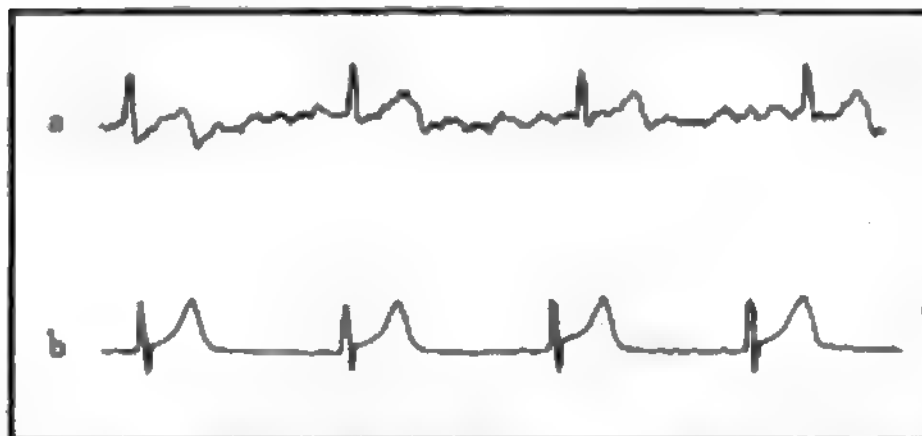



Fig. 1. *a*) Magnetocardiogramma tipico di un soggetto normale in posizione supina; *b*) tracciato elettrocardiografico registrato contemporaneamente. (*Da Cohen*).

osservare i diversi aspetti che assume il segnale magnetocardiografico a seconda della zona di torace che viene esplorata. Le determinazioni a cui si riferiscono i tracciati della figura sono state effettuate a distanza di 5 cm l'una dall'altra, ciascuna per la durata di 100 msec, in corrispondenza del complesso QRS dell'ECG. È anche schematicamente raffigurato il profilo cardiaco, quale è stato possibile evidenziare, contemporaneamente, mediante raggi X. Il segnale massimo si ha proprio in corrispondenza del cuore, a riprova del fatto che l'apparato di misura risponde in maniera relativamente intensa a quei circuiti di corrente che ci si aspetta essere predominanti nella massa di sangue presente nel cuore, e ai quali l'ECG è invece relativamente insensibile.

Le possibili applicazioni cliniche e, in particolare, diagnostiche della m. non sono state ancora esplorate completamente. A tutt'oggi la tipica eventualità in cui essa presenta indubbi e notevoli vantaggi nei confronti della elettrocardiografia è costituita dallo studio del cuore fetale. Un altro aspetto interessante della m. consiste nella

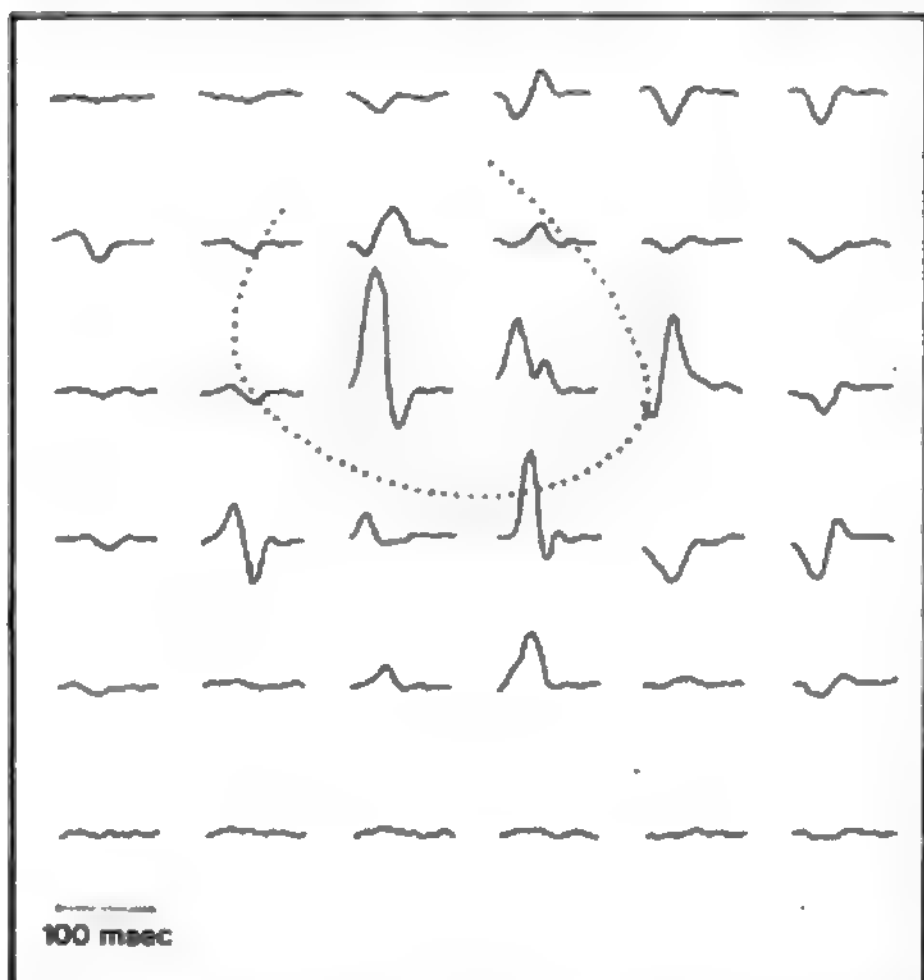



Fig. 2. Diversi aspetti del magnetocardiogramma ottenuto da vari punti del torace. Per la spiegazione v. testo. (*Da Barbanera et al.*).

possibilità che essa offre di rilevare campi magnetici stazionari, legati a correnti continue. Allo stato attuale delle conoscenze infatti si ritiene che una corrente continua possa essere generata dal cuore solo in presenza di qualche lesione, ad es. di un infarto del miocardio. Le ricerche in corso, molto promettenti, sono volte a valutare la possibilità di effettuare una diagnosi precoce dell'infarto del miocardio proprio attraverso la rilevazione del debolissimo campo magnetico stazionario generato dalle correnti continue circolanti in un cuore in cui sia presente un danno ischemico.

Bibliografia

Barbanera S. *et al.*, *J. Phys. E Sci. Instrum.*, 1978, **11**, 297.
Baule G. M., McFee R., *Am. Heart J.*, 1963, **66**, 95.
Cohen D., *IEEE TransMagnetics*, 1975, MAG-11, 694.
Tripp J. H., *Theory of Magnetocardiogram*, in Ghista D. N., *Theoretical Foundations of Cardiovascular Process*, 1979, Karger, Basel, p. 29.

MARTINO GRANDOLFO

MAGNETOENCEFALOGRAFIA

F. *magneto-encéphalographie.* - I. *magnetoencephalography.* - T. *Magnetoenzephalographie.* - S. *magnetoencefalografía.*

Le correnti ioniche che, una volta generate dall'encefalo, possono essere evidenziate attraverso l'EEG, generano, attorno al cranio, campi magnetici di debolissima intensità che, se opportunamente rilevati attraverso le sensibilissime tecniche di misura sviluppate negli ultimi anni (v. MAGNETOCARDIOGRAFIA), permettono di ottenere un magnetoencefalogramma (MEG).

Le ricerche in questo campo, non ancora giunte a conclusioni definitive, sono volte ad analizzare in frequenza e in fase i MEG ottenuti, in modo da evidenziare tutte quelle informazioni non contenute negli EEG convenzionali. Sulla base di queste analisi si stanno evidenziando differenze fra MEG e EEG che a una visione superficiale non erano inizialmente apparse. Si stanno attualmente eseguendo anche analisi quantitative dei segnali ottenuti, che risultano di profondo interesse scientifico, poiché attraverso le ampiezze dei segnali, suscettibili di valutazione mediante calcoli basati sui diversi modelli di EEG, si pensa di poter eseguire uno studio discriminante fra i vari modelli interpretativi degli EEG proposti dalla moderna elettroneurofisiologia.

Bibliografia

Cohen D., *Science*, 1972, **175**, 664.
Cohen D., *Proc. IEEE Trans. Magnetics*, 1975, MAG-11, 694.

MARTINO GRANDOLFO

MAGREZZE

F. *maigreurs.* - I. *leannesses.* - T. *Magerkeiten.* - S. *flaquezas.*

SOMMARIO

MAGREZZE

Definizione

La magrezza è una condizione patologica caratterizzata da una diminuzione del peso corporeo oltre i limiti fisiologici. Essa si realizza in gran parte a spese delle riserve adipose, che si riducono fin quasi alla scomparsa, ma anche con l'interessamento trofico di altri organi o tessuti e in particolare di quello connettivo, muscolare e osseo, sì da assumere il carattere di vera e propria malattia.

Questa concezione della m. «come vero stato morboso» era stata espressa da Galdi e coll. fin dal 1936 ed è stata di recente riconfermata alla luce delle più recenti conoscenze di fisiopatologia e clinica del tessuto adiposo. Si comprende pertanto come non bastino la perdita di peso e la riduzione delle riserve adipose a far diagnosticare una m. Molto spesso il persistere anche a lungo di queste condizioni può realizzare un semplice dimagramento, che, se anche notevole, può non condurre allo stato di vera m.

Stabilito così che il concetto di m. è prevalentemente clinico, può tuttavia riuscire utile, ai fini pratici, conoscere di quanto il peso «reale» di un soggetto si discosti da quello «ideale», cioè da quel peso che consente al soggetto una più lunga sopravvivenza nell'ambiente in cui egli vive e opera. Per questo, nel calcolare il peso «ideale», bisogna tener conto di numerosi fattori quali l'età, il sesso, la razza e le abitudini di vita.

Nella letteratura medica sono reperibili numerose formule volta a volta impiegate per calcolare il peso «ideale». Alcune, più vecchie e semplici, tengono conto solo del peso e dell'altezza (Broca, Lorentz); altre, più recenti e complesse, sono integrate da altri indici antropometrici (Vague). Con questi risultati sono state approntate delle tabelle i cui valori sono abbastanza attendibili e, in linea di massima, concordanti con quelli ottenibili con indagini più sofisticate (tecniche radioisotopiche, determinazione della densità corporea).

Stabilito che la m. è una vera malattia trofica generale, resta da stabilire quali siano i meccanismi fisiopatologici attraverso i quali si passa da una condizione di normalità a quella di m. Tale problema resta tanto più difficile da risolvere, perché non sempre è possibile stabilire quando la riduzione delle riserve adipose e la perdita di peso cessino di essere un fenomeno fisiologico e debbano considerarsi uno stato patologico.

D'altra parte, se di molte m. è possibile riconoscere facilmente le cause, altre m., a volte, non sono riconducibili ad alcun motivo apprezzabile.

Patogenesi e classificazione

La m. si realizza per una discrepanza fra le entrate e le uscite del bilancio energetico, sì che questo, non più in equilibrio, diviene negativo. Una tale situazione si realizza quando l'alimentazione non è caloricamente sufficiente a compensare il dispendio energetico, o quando questo è di gran lunga superiore agli introiti alimentari.

La presenza di un bilancio energetico negativo è evidente nelle fasi dinamiche della malattia; una volta raggiunto stabilmente lo stato di m., può ristabilirsi un certo equilibrio tra le entrate e i consumi. Pertanto, sotto il profilo patogenetico, la m. può prodursi attraverso queste vie fondamentali:

1) deficiente apporto di alimenti;
2) insufficiente digestione o difetto di assorbimento intestinale;
3) perdita per vie naturali di substrati nutritivi;
4) mancata utilizzazione di alimenti o eccessivo dispendio energetico.

Questi momenti patogenetici possono essere operanti singolarmente; in alcuni casi, però, le cause della m. sono più di una, e allora il quadro clinico e il decorso della malattia risultano aggravati.

Accertate le vie patogenetiche attraverso le quali si produce la m., resta da ricercarne l'etiologia. E allora, nella ricerca dei fattori etiologici, ci rendiamo conto come in molte m. non sia riconoscibile alcuna causa apparente della perdita di peso e della riduzione delle riserve adipose. Si tratta, in tali casi, di soggetti nei quali la m. data dalla nascita e permane per tutta la vita; insorge per motivi costituzionali e talora ereditari, scarsamente influenzati da fattori esogeni, e per il mancato riconoscimento di una causa evidente viene comunemente definita primitiva.

A differenza di quanto avviene in questa m. cosiddetta primitiva, la maggior parte delle altre m. è riferibile a cause ben precise, e, per questo, vengono definite m. secondarie e come tali considerate a parte. A rigore, queste m. potrebbero essere definite anche sintomatiche in quanto rappresentano il sintomo, molto spesso più appariscente, di malattie ad etiologia ben definita.

Uno dei più importanti fattori etiologici della m. è l'insufficiente alimentazione, che può essere parziale o totale, volontaria od obbligata. Quest'ultima, in particolare, è responsabile di quelle gravi m. registrate in corso di carestie e di guerre; tristemente famose sono rimaste le m. dei campi di concentramento dell'ultimo conflitto mondiale e quelle, purtroppo attuali, che si riscontrano presso popolazioni dei paesi in via di sviluppo. In queste ultime condizioni, al deficit proteico-calorico si aggiunge spesso quello di vitamine e minerali, cosicché si producono quei gravi stati di denutrizione che sconfinano nel marasma e si associano spesso a edemi (edemi da fame).

Oltre che per ipoalimentazione obbligata, può prodursi una m. per una volontaria limitazione alimentare, come accade in tutte quelle persone che per motivi estetici, religiosi, sociali, osservano una dieta cronicamente insufficiente.

Un altro importante fattore etiologico di m. interessa il sistema nervoso; in tale caso può trattarsi di semplici cause psichiche o di vere alterazioni organiche. È noto infatti che nelle sindromi depressive, nella schizofrenia, si ha un'insufficiente alimentazione; ma repulsione per il cibo si può verificare anche per un'alterazione dell'equilibrio tra senso di fame e senso di sazietà, condizione che trova momenti favorevoli in particolari situazioni ambientali e sociali. Tali motivi conflittuali su base psichica, spesso favoriti da situazioni familiari, si riscontrano più spesso in giovani donne, nelle quali provocano la m. da anoressia mentale (v. ANORESSIA MENTALE).

Alterazioni della lipogenesi e della lipolisi possono verificarsi in settori circoscritti o diffusi dell'organismo per alterazioni del sistema nervoso periferico, tanto da favorire la comparsa di m. circoscritte o «lipodistrofie atrofiche», di cui sarà trattato a parte (v. LIPODISTROFIA).

Una ridotta alimentazione può inoltre imputarsi a malattie organiche dell'apparato digerente, siano esse a carico della bocca, dell'esofago, dello stomaco o dell'intestino, del pancreas o del fegato. Queste malattie, a parte che possono anche rappresentare un ostacolo meccanico al transito degli alimenti, si associano ad insufficiente secrezione gastrica, intestinale, pancreatica ed epatica, per cui ne risultano alterati i processi di digestione e di assorbimento intestinale.

Un malassorbimento intestinale degli alimenti può essere conseguenza di accelerato transito intestinale (resezioni gastrointestinali, fistole) o di alterazioni strutturali ed enzimatiche dell'epitelio intestinale come nelle sindromi proteinodisperdenti (v. GASTROENTEROPATIE PROTEINODISPERDENTI).

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE MAGREZZE

Magrezza primitiva o costituzionale

Magrezza secondaria:
- anoressia nervosa o mentale;
- malattie endocrine;
- morbo di Simmonds;
- ipoalimentazione obbligata;
- malattie dell'apparato digerente;
- malattie infettive acute e croniche; parassitosi;
- collagenopatie;
- stati tossici;
- neoplasie;
- cardiopatie croniche

Magrezze lipodistrofiche:
- forme diffuse;
- forme circoscritte

Anche alcune malattie endocrine possono costituire un'importante causa di m. sia che in esse si realizzi un eccessivo dispendio energetico, sia che non consentano un'adeguata utilizzazione dei principi alimentari.

Sempre in base ai meccanismi patogenetici ricordati, si possono individuare tanti altri fattori che possono portare ad una m. Ricordiamo tra questi le malattie infettive, acute o croniche, le collagenopatie, le malattie neoplastiche e gli stati tossici, le parassitosi, nonché lo scompenso cardiaco cronico.

Dopo quanto abbiamo detto sull'etiopatogenesi delle m., ci sembra logico tentare una loro classificazione. Tenuto conto di quanto abbiamo esposto, ci pare che fra alcuni criteri classificativi seguiti dai vari AA., quello etiologico sia il più semplice e che meglio si presti ad un chiaro inquadramento nosografico delle varie m. (tab. I).

Magrezza costituzionale

Sotto questa definizione si sogliono raggruppare tutte quelle m. nelle quali non è riconoscibile un preciso movente etiologico; sono presenti quasi sempre fin dalla nascita e permangono per tutta la vita, hanno spesso carattere familiare e insorgono per predisposizione costituzionale.

La sintomatologia clinica si riassume tutta nella diminuzione delle riserve adipose e del peso corporeo, fenomeni che risultano non imputabili ad alcuna causa apprezzabile. Pertanto in essa è difficile riconoscere una fase dinamica della perdita di peso: i magri costituzionali si comportano come soggetti normali, si sentono bene, svolgono un'attività fisica normale, hanno un comportamento psicoaffettivo e sociale ben equilibrato. Sotto questo profilo la m. costituzionale va considerata una condizione fisiologica.

Le m. costituzionali si riscontrano più spesso nei soggetti longilinei che nei brevilinei; la semeiologia fisica, e in particolare gli atteggiamenti dinamico-funzionali, hanno dimostrato che si possono distinguere due varietà di m.: quella stenica e quella ipostenica.

Nel magro costituzionale stenico la riduzione del tessuto adiposo prevale su quella del tessuto muscolare e la struttura scheletrica è regolare. Si tratta, in genere, di soggetti che non lamentano alcun disturbo, sono dinamici e vivaci. In qualche caso questo dinamismo e vivacità possono associarsi ad eretismo psichico e irritabilità. Tali aspetti, quando sono congiunti a lucidità oculare, piccoli tremori, vampate di calore, sono espressione di labilità neurovegetativa, e pur restando sempre nell'ambito della costituzione, concretizzano quegli atteggiamenti che Pende definì tipici del «temperamento ipertiroideo».

Il ricambio glicidico, sia in condizioni basali che alle prove dinamiche, ha svolgimento normale, e così pure quello protidico. Anche il metabolismo dei lipidi non si discosta dalla norma.

Lo studio endocrino non ha rivelato alterazioni delle funzioni tiroidea, surrenale e gonadica. Anche l'ipofisi ha una funzione normale, se si esclude l'eccesso di ormone somatotropo in circolo, analogamente a quanto si è riscontrato in altre forme di m.

Nei magri costituzionali ipostenici la diminuzione del grasso si associa a quella del tessuto muscolare e a una evidente gracilità della struttura scheletrica, che peraltro ha come caratteristica il torace di tipo stilleriano (v. COSTITUZIONE) e la prominenza della mandibola.

A differenza dei magri costituzionali stenici, gli astenici sono meno vivaci, denunciano una facile stancabilità, hanno tendenza alla malinconia e agli stati depressivi. Anche l'impronta neurovegetativa è caratteristica: l'appetito è scarso, le digestioni laboriose, vi è tendenza alla stipsi.

Il quadro metabolico dimostra un normale comportamento del ricambio glicidico, lipidico e protidico e prevale una lieve tendenza alla ritenzione idrica. Le indagini ormonali non hanno svelato alterazioni endocrine.

Come risulta dai rilievi clinicofunzionali ed endocrinometabolici, la m. costituzionale va intesa come uno stato fisiologico, ma in essa il fattore costituzionale ha il valore di una predisposizione ad andare incontro a diverse malattie.

Questo può verificarsi quando, per le cause più varie, vengono a modificarsi in senso patologico gli atteggiamenti endocrino-metabolici già insiti nella costituzione. La varietà stenica matura con più frequenza una patologia tiroidea, spesso in occasioni di eventi fisiologici (pubertà, gravidanze, menopausa) o per *noxae* patogene lievi, che restano senza effetti nel soggetto normale.

La varietà astenica sfocia in una patologia diversa, con prevalenza di turbe digestive secondarie alla gastrectasia e gastroptosi, di disturbi vascolari (ipotensione arteriosa, acrocianosi). Non raramente questa m. si accentua dopo la gravidanza (m. del *post partum*).

Una specifica terapia delle m. costituzionali non esiste, essendo a tutti nota la refrattarietà di questi pazienti ad ogni tentativo terapeutico. Tuttavia, pur con le limitazioni imposte dal caso, bisogna tentare sempre d'instaurare una rieducazione alimentare, con un'alimentazione in cui il valore calorico sia superiore al dispendio energetico, che sia ben equilibrata nei suoi componenti e adeguatamente distribuita nella giornata.

Magrezza da anoressia mentale

La m. da anoressia mentale rappresenta un'entità nosografica ben definita e conosciuta da tempo. È caratteristica delle giovani adolescenti (fig. 1, *a sinistra*), per quanto si riscontri anche nei maschi, specie in bambini e vecchi. L'età preferita è fra i 15 e i 30 anni, ma può riscontrarsi in tutte le età. In genere, le pazienti colpite appartengono alla costituzione astenica confermando una certa predisposizione ad ammalarsi di anoressia mentale. Qualche volta la malattia esordisce con l'amenorrea che precede la m., la quale ultima, a malattia conclamata, è tanto pronunciata che in un primo tempo veniva identificata con la cachessia ipofisaria di Simmonds; le differenze cliniche, metaboliche ed endocrine hanno in seguito consentito una netta differenziazione fra le due malattie.

Nell'anoressia nervosa, infatti, la cute non è pallida e secca come negli ipopituitarici, manca la caduta dei peli e si riscontra, anzi, una certa ipertricosi; peraltro mancano in queste pazienti anche l'astenia e l'adinamia. Esse si manifestano vivaci, svolgono una discreta attività fisica, sono resistenti al freddo.

Le più moderne vedute psicodinamiche fanno considerare l'anoressia nervosa una malattia primitivamente psichica, che solo nel successivo decorso è complicata da alterazioni endocrino-metaboliche.

La trattazione dei meccanismi psicodinamici dell'anoressia nervosa è svolta sotto l'esponente ANORESSIA MENTALE.

Il quadro metabolico nelle forme gravi e avanzate dimostra ipoglicemia a digiuno, buona tolleranza alle prove di carico, normale sensibilità all'insulina; il ricambio protidico, studiato anche con albumina radioiodata, è normale in ogni suo aspetto; solo nelle forme protratte di denutrizione si raggiungono quadri di ipoprotidemia tali da favorire la comparsa di edemi. Il ricambio lipidico si caratterizza per ipercolesterolemia associata ad un aumento dei NEFA.

L'aspetto endocrino è dominato da ipopituitarismo, che inizialmente è parziale e interessa il settore gonadotropo, verosimilmente per mancato stimolo ipotalamico. L'insufficienza gonadotropa comporta ipoovarismo e ame-

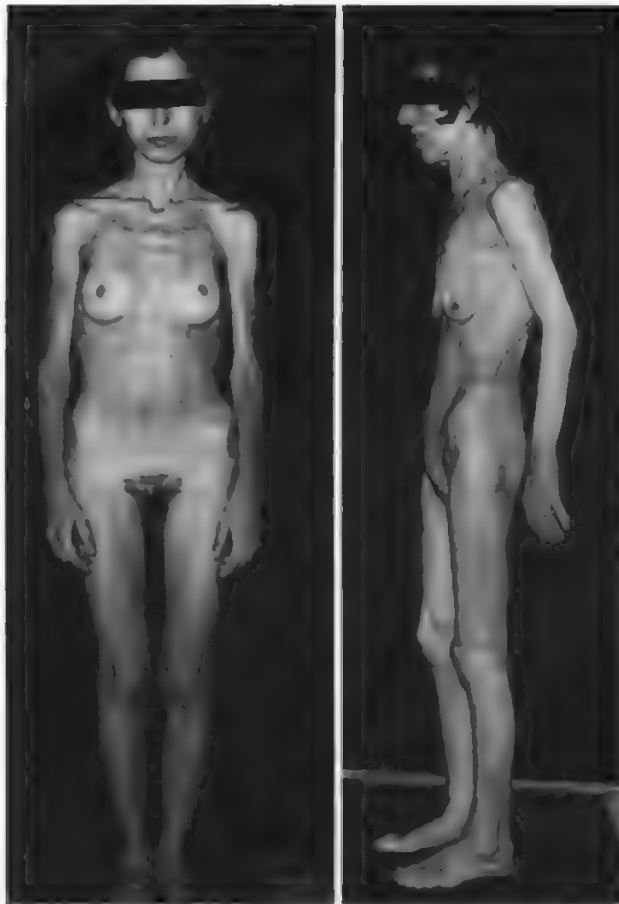



Fig. 1. *A sinistra*: m. da anoressia mentale. Si noti la caratteristica conservazione del tessuto mammario. *A destra*: m. da tirotossicosi: si noti l'atrofia dei muscoli della radice degli arti. (*Osservazione Ciampalini*).

norrea, riduzione degli estrogeni e del progesterone e involuzione dei caratteri sessuali secondari. Solo nelle forme ingravescenti all'insufficienza gonadotropa si associano quella tirotropa e quella corticotropa, mentre fra gli ormoni ipofisari il somatotropo — al pari di quanto avviene in altre forme di m. — è elevato in condizione basale e dopo stimolazione.

Per quanto riguarda il corticosurrene si assiste alla scomparsa della ritmicità circadiana della secrezione cortisolica ACTH-dipendente. Ciò sembra verificarsi per un adattamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene alle ridotte esigenze metaboliche. L'ipofunzione avviene a spese della quota «impulsiva», mentre normale resta la funzione «di base».

Anche la funzione tiròidea conferma l'adeguamento della ghiandola alle ridotte esigenze metaboliche, di cui fanno fede i bassi valori di ormoni tiroidei circolanti.

Per quanto riguarda la terapia dell'anoressia nervosa, riguardo all'alimentazione, basta attenersi a quelle regole generali enunciate per le m. costituzionali. La terapia medicamentosa si avvale, nei casi più gravi, dell'infusione di plasma, aminoacidi, glicoso, vitamine, specie del gruppo B. Utili vantaggi possono ottenersi con piccole dosi di cortisonici, per brevi cicli intermittenti. Gli anabolizzanti, specie nelle ragazze, vanno usati con molta cautela per gli effetti virilizzanti che possono produrre. La somministrazione di ormoni femminili per ricostruire il ciclo mensile può offrire qualche vantaggio solo sotto il profilo psicologico.

È noto però che il trattamento dietetico e quello medicamentoso non sono sufficienti da soli a restituire uno stato di salute alla malata. Ad essi va sempre affiancato il trattamento psicoterapico, che tiene conto dei fattori ambientali, sociali e di tutti quegli altri che spesso esistono in ambito familiare. V. ANORESSIA MENTALE.

Magrezze nelle malattie endocrine

È nota da tempo l'importanza che gli ormoni hanno nella regolazione dei processi di lipogenesi e di lipolisi. Fra quelli ad azione lipogenetica primeggia l'insulina, mentre hanno azione lipolitica gli ormoni tiroidei, l'adrenalina, la noradrenalina, il somatotropo e il glucagone. Ne consegue, pertanto, che gli squilibri endocrini possono alterare i rapporti fra entità della lipogenesi e adipolisi e possa prodursi una m. anche in alcune endocrinopatie. Fra queste vanno ricordati anzitutto l'ipertiroidismo, il morbo di Addison, il diabete mellito e infine la m. simmondsiana.

Di un certo interesse sono anche le m. che si osservano in alcune sindromi con insufficienza plurighiandolare, quali la sindrome di Falta, la sindrome di Pellizzi, la progeria o sindrome di Hutchinson-Gilford.

Magrezza nell'ipertiroidismo

In tutti gli stati di ipertiroidismo la perdita di peso corporeo e la riduzione delle riserve adipose sono il frutto dell'iperattività tiroidea, che comporta una permanenza in circolo sia di ormoni tiroidei che di altri ad azione lipolitica. L'eccesso di T3 e T4 determina dissociazione fra ossidazioni e fosforilazioni, con esasperazione dei processi metabolici e aumento della dispersione di calore. In tali condizioni l'organismo — per le sue esigenze vitali — attinge prima alle riserve glicogeniche e, in una fase successiva, a quelle lipidiche e protidiche (v. IPERTIROIDISMI E IPOTIROIDISMI).

Per quanto sia chiaro che alla base di questa m. vi è un'iperattività tiroidea, spesso non vi è rapporto fra grado di iperfunzione e gravità della m. stessa. Questo forse perché, oltre all'eccesso di ormoni tiroidei, altri momenti patogenetici possono concorrere ad accentuare la perdita di peso (trattasi il più spesso di disturbi gastroenterici con ridotto assorbimento intestinale).

La m. dell'ipertiroideo si realizza attraverso una fase dinamica; la perdita di peso è rapida e si associa a tutti i sintomi dell'ipertiroidismo (esoftalmo, tremori, tachicardia, eccitabilità, cute calda coperta di sudore). Nelle forme più gravi si ha compromissione del tessuto muscolare, specie di quello localizzato alla radice degli arti (fig. 1, *a destra*) (miopatia tirotossica) e notevole accentuazione dell'astenia e dell'adinamia. Questa m. si produce nonostante una maggiore introduzione di alimenti; l'appetito è conservato e talvolta esaltato.

La terapia è in ogni caso quella antitiroidea e sedativa, la quale consente un rapido miglioramento tanto delle condizioni generali quanto dei sintomi dell'ipertiroidismo.

Magrezza nell'iposurrenalismo

La m. dell'iposurrenalismo cronico era più frequente in passato che non oggi, per le migliorate possibilità diagnostiche del presente e per la possibilità di una terapia adeguata.

La m. addisoniana interessa tutto l'organismo ed è

tanto più evidente quanto più grave è l'insufficienza surrenalica; il suo riconoscimento è facilitato dalla presenza dei classici sintomi del morbo di Addison (astenia, adinamia, ipotensione arteriosa, melanodermia). V. ADDISON, MORBO DI; IPERSURRENALISMO E IPOSURRENALISMO.

Nelle forme iniziali e più lievi sarà necessario, per il riconoscimento dell'etiologia della m., far ricorso ad indagini metaboliche e ormonali.

La carenza ormonale non può essere considerata l'unico motivo patogenetico della m. addisoniana. Ma essa, oltre ad agire con meccanismi metabolici, determina anoressia e nausea, talvolta anche vomito, disturbi digestivi e deficit di assorbimento intestinale, specie nelle forme autoimmuni nelle quali è presente una gastrite atrofica. La terapia è quella del morbo di Addison. V. IPERSURRENALISMO E IPOSURRENALISMO.

Magrezza nel diabete mellito

Un'altra m. endocrina è quella che si riscontra nel diabete mellito, specie in quello giovanile, dovuto a deficit di azione insulinica. Anche la m. del diabetico ha inizio con una fase dinamica nella quale il bilancio energetico è negativo nonostante l'iperfagia e l'aumentata introduzione di alimenti.

In questa fase le riserve di glicogeno sono le prime ad essere utilizzate e, una volta esaurite queste, l'organismo attinge poi, per le sue esigenze metaboliche, ai depositi di grasso e infine al patrimonio proteico. Nelle forme gravi e protratte che vanno incontro alla chetoacidosi, la m. può essere più appariscente per concomitanti alterazioni del ricambio idrico e salino, alterazioni che sfociano in gravi stati di disidratazione.

La m. diabetica è dovuta alla mancata utilizzazione del glicoso per mancata azione insulinica. Da ciò derivano l'iperglicemia e la glicosuria, con la quale viene perduta una notevole quantità di materiale energetico.

La mobilizzazione dei grassi di deposito, nel diabete mellito, oltre che dal deficit di insulina, può essere favorita da ormoni controinsulari (ACTH, cortisone, HGH, ormoni tiroidei, catecolamine), i quali favoriscono anche la neoglicogenesi protidica. I NEFA liberati vengono usati a scopo energetico e nella loro degradazione metabolica possono dar luogo a corpi chetonici. Ma, oltre alle cause prima ricordate, la m. diabetica può essere aggravata da un'errata alimentazione. Spesso, per correggere gli squilibri metabolici, si somministrano diete così povere di glicidi e di calorie da costituire un aggravio di una già manifesta magrezza.

Magrezza negli ipopituitarismi

La m. simmondsiana è una grave malattia cachettica che, nella descrizione dell'A., esordì dopo un parto con febbre, astenia, adinamia e perdita di coscienza. Poiché all'autopsia fu riscontrata atrofia dell'ipofisi, tutta la sintomatologia, e in particolare la m., fu attribuita all'insufficienza della ghiandola e la malattia fu definita «cachessia ipofisaria». Tale impostazione appariva giustificata dal venir meno, oltre che della funzione ipofisaria, di quella di tutte le ghiandole satelliti, con relativi sintomi di ipotiroidismo, iposurrenalismo, ipogonadismo; anche il quadro metabolico sembrava favorire tale interpretazione.

Il concetto di m. endocrina ipofisaria sembrò meno valido dopo che Sheehan descrisse casi di necrosi acute ipofisarie *post partum*, nei quali anche lo studio funzionale denunciava l'esistenza di un ipopituitarismo: in questi pazienti, però, non vi era m., anzi i depositi adiposi risultavano quasi sempre conservati e talora accentuati. Ciò stava ad indicare che non basta l'insufficienza ipofisaria a produrre la m., ma che per modificare l'assunzione degli alimenti è necessaria la sofferenza di quelle strutture ipotalamiche (centri della sazietà e della facilitazione alimentare). E infatti, cachessia si riscontra in quelle malattie flogistiche, neoplastiche, traumatiche che hanno alterato tali nuclei ipotalamici e che possono determinare l'insufficienza ipofisaria.

È stato infatti documentato che la liberazione degli ormoni ipofisari è sotto il diretto controllo di neurosecreti (*releasing factors*) che vengono prodotti a livello ipotalamico, e che una loro difettosa secrezione può riflettersi sul livello funzionale ipofisario. D'altra parte, anche una lesione ipofisaria può modificare l'integrità anatomofunzionale ipotalamica e creare condizioni che favoriscono la m. (V. IPERPITUITARISMO E IPOPITUITARISMO). La terapia può essere etiologica, con rimozione delle cause organiche; quella patogenetica va impostata seguendo le linee terapeutiche delle m. in genere.

Magrezza da ipoalimentazione obbligata

La m. da ipoalimentazione obbligata è quella conosciuta da più lungo tempo. Presentatasi nel corso di carestie, epidemie, guerre, era comune nei campi di concentramento durante l'ultimo conflitto ed è purtroppo presente ancora presso vaste popolazioni di paesi in via di sviluppo. In questi casi, oltre a fattori razziali e ambientali, sono il tipo, la durata, l'entità della denutrizione, nonché l'età in cui essa si produce, a definire il quadro clinico della malattia. Nell'infanzia e nell'adolescenza sono manifesti il deficit staturale e quello psichico. Se sono concomitanti carenze vitaminiche, possono associarvisi nevriti e polinevriti (Vit. B), emorragie (Vit. K), scorbuto (Vit. C), sindromi pellagroidi (Vit. PP).

Nei denutriti si riduce sia il consumo di base che quello adattativo, con conseguente minore dispendio energetico nella termoregolazione: si spiegano l'ipotermia, le torpide reazioni a vari stimoli e il torpore psichico.

L'aspetto metabolico si caratterizza per l'ipoglicemia e per l'ipoprotidemia. Finché vi sono riserve adipose da utilizzare, sono elevati i NEFA e i trigliceridi circolanti, mentre diminuiscono il colesterolo e i fosfolipidi. Vi è spesso un aumento dei corpi chetonici.

Tra gli ormoni si ha aumento di ACTH, di TSH con buona risposta al TSH-RH, nonché, come in altri tipi di m., di HGH. La produzione di gonadotropine è ridotta, quella di LH più di quella di FSH, con conseguente involuzione delle gonadi e quindi amenorrea nella donna e impotenza e sterilità nell'uomo.

Nella m. da fame la perdita di peso avviene progressivamente e raggiunge gradi elevati di cachessia; in questa fase il paziente è amimico, apatico, ipotermico, ipoteso. L'adinamia è talmente marcata che difficilmente riesce a mantenere la stazione eretta. L'aspetto è emaciato, la cute è secca, i capelli radi e distrofici e sono evidenti le sporgenze ossee. Ad una fase iniziale di stipsi può seguire uno stato diarroico, spesso così imponente da aggravare lo stato cachettico. Vi è intensa decalcificazione con conseguenti dolori ossei (osteopatia da fame). A questa sintomatologia possono associarsi edemi in conseguenza dell'ipoprotidemia.

Aspetti clinici particolari presentano alcuni quadri di denutrizione, nei quali, più che l'apporto calorico, fa difetto quello proteico. È il caso del kwashiorkor (v.) che colpisce bambini i quali presentano deficit staturale, atrofia muscolare, discromie cutanee ed edemi, epato- e splenomegalia.

Con il ricostruirsi di un'alimentazione adeguata la m. da fame può guarire rapidamente; ma se il paziente ha perduto più del 40% del peso corporeo ideale la prognosi rimane infausta.

La terapia è prevalentemente alimentare e deve tenere conto dei deficit alimentari che hanno agito nel tempo. Essa deve attuarsi gradualmente ed essere ben equilibrata nei suoi componenti e ben distribuita nelle varie ore della giornata. Alla terapia alimentare si possono associare, specie nella fase iniziale, farmaci favorenti l'appetito e la digestione degli alimenti, nonché vitaminici.

La guarigione a volte è completa, altre solo parziale e il paziente continuerà a lamentarsi di disturbi neurovegetativi come conseguenza delle sofferenze subite.

V. anche: MALNUTRIZIONI.

Magrezze nelle malattie dell'apparato digerente

Queste m. sono secondarie a malattie dell'apparato digerente, le quali, sotto il profilo fisiopatologico, possono prodursi per una delle seguenti vie patogenetiche:

1) diminuita possibilità di alimentazione;
2) diminuzione della digeribilità dei cibi;
3) riduzione dell'assorbimento intestinale o perdita attraverso l'intestino di substrati nutritivi.

Ma, indipendentemente dalle possibilità patogenetiche, nell'inquadramento di queste m. prevale il concetto etiologico. Si parla pertanto di m. secondarie a malattie gastroduodenali (ulcera peptica, gastrectomia, gastroptosi) o intestinali (sindromi da malassorbimento, colite ulcerosa) e malattie pancreatiche ed epatobiliari.

La sintomatologia clinica è diversa a seconda della malattia fondamentale che ha prodotto la m. e di conseguenza cambia anche il quadro bioumorale ed endocrinometabolico. Una descrizione dettagliata di ognuna di queste m. esula dalla nostra trattazione.

Rimane inteso che la terapia di queste m. s'identifica con quella della malattia fondamentale, coadiuvata da tutti quei provvedimenti terapeutici che abbiamo elencato nella cura delle m. in genere.

Magrezza nelle malattie infettive

Finora abbiamo descritto più ampiamente i quadri di m. meglio definiti; tuttavia, nell'ambito della patologia umana, si ritrovano numerose altre m. alle quali accenneremo brevemente.

Fra queste assumono un'importanza particolare quelle che si manifestano in corso di malattie infettive, sia ad andamento acuto che cronico. I meccanismi attraverso i quali si produce la m. sono, in parte, l'anoressia, determinata dallo stato tossico, la dispersione di calore, se la malattia ha un andamento febbrile, disturbi della digestione e dell'assorbimento, specie se l'infezione ha sede intestinale. Tali forme erano molto più frequenti in epoca preantibiotica, quando il loro decorso era più grave e protratto.

Nelle malattie infettive croniche la m. va ricondotta, oltre che allo stato tossico, alla denutrizione protratta e allo stress continuato nel tempo. Ciò comporta un esaurimento funzionale del corticosurrene, che però concorre solo parzialmente alla genesi della m.

Magrezza nelle collagenopatie

Anche nelle collagenopatie sono riscontrabili quadri di m. che si realizzano per quelle stesse cause che abbiamo visto operanti nelle malattie infettive. Quelle che rivestono maggiore importanza clinica sono l'eritemato-viscerite maligna e la sclerodermia, nelle quali, alla produzione della m., può concorrere anche una partecipazione endocrina rappresentata dall'insufficienza corticosurrenalica.

Magrezza negli stati tossici

Anche gli stati tossici possono, a lungo andare, sfociare in una m. Fra questi si ritrovano intossicazioni professionali (da ossido di carbonio, da piombo, da arsenico e da benzolo), nelle quali la riduzione del peso e delle riserve di grasso si produce a seguito di un'insufficiente alimentazione conseguente all'anoressia, alla nausea e talvolta anche al vomito che vi si associa. La partecipazione endocrina è poco rilevante e tutt'al più limitata ad una relativa insufficienza corticosurrenalica.

Fra le tossicosi voluttuarie vanno ricordati l'alcolismo cronico e le tossicosi da stupefacenti. In ambedue queste condizioni la m. è conseguente alla cronica iponutrizione che si attua sia per la mancanza di appetito, sia a seguito della cattiva digestione e al ridotto assorbimento intestinale. In tutte queste m. la terapia resta quella della malattia che l'ha provocata: nei tossicomani è strettamente dipendente dalla guarigione della tossicosi.

Magrezze neoplastiche

Un altro capitolo ben distinto è quello delle m. che insorgono in corso di neoplasie di qualsiasi organo. Indipendentemente dalla localizzazione, tutti i tumori portano ad uno stato di denutrizione sia in seguito al persistere dello stato tossico con conseguente anoressia, sia perché la lesione organica ostacola i processi di digestione e di assorbimento intestinale, oppure determina perdita di materiale plastico per vie naturali. In questi casi non è riconoscibile una patogenesi endocrina della m., essendo l'unico deficit endocrino costante uno stato di ipocorticosurrenalismo secondario allo stato tossico e allo stress cronico.

Magrezza nelle cardiopatie

Anche nei cardiopatici, specie in quelli con scompenso cronico, si può instaurare una m. La sua insorgenza è spesso graduale e raggiunge i gradi elevati nelle fasi più avanzate della malattia. Il bilancio energetico negativo si produce in questi malati per la riduzione dell'apporto alimentare in quanto spesso essi vengono sottoposti a diete il cui contenuto calorico non arriva a coprire il dispendio energetico. Non sono da trascurare peraltro deficit digestivi e di assorbimento, essendo questi pazienti portatori di fegato da stasi e di insufficienza pancreatica.

Magrezze lipodistrofiche

Separatamente dalle m. primitive e secondarie, finora trattate, vanno considerate le m. lipodistrofiche, le quali devono essere tenute distinte dalle prime per le caratteristiche cliniche ma soprattutto per la loro diversa etiopatogenesi; per cui si rimanda alla voce LIPODISTROFIA.

Bibliografia

Apfelbaum M., *Effects physiopathologiques des dénutritions expérimentales*, in *Les maigreurs, Relat. IX Journées de Diététique de langue française, S. Remo, 1970*, Arti Grafiche Lossidente, Roma.

Cassano C., Andreani D., *Trattato italiano di endocrinologia*, 1977, Universo, Roma.

Ciampalini L., Cassano C., *Magrezze*, in Cassano C., Andreani D., *Trattato italiano di endocrinologia*, II, 1977, Universo, Roma.

Ciampalini L., Pisano L., *Classificazione etiopatogenetica delle magrezze*, in *Les maigreurs, Relat. IX Journées de Diététique de langue française, S. Remo, 1970*, Arti Grafiche Lossidente, Roma.
Codaccioni J. L., Mary Y., *Diététique des maigreurs essentielles*, in *Les maigreurs, Relat. IX Journées de Diététique de langue française, S. Remo, 1970*, Arti Grafiche Lossidente, Roma.
Coppo M., Bonati B. *et al.*, *Nutrizione e ghiandole endocrine, Relaz. IX Congr. Soc. Ital. Endocrinol., Pavia, 1973*, Pozzi, Roma.
Gaidos A., *Presse Méd.*, 1970, **78**, 319.
Galdi F., Cassano C. *et al.*, *Adiposità e magrezze patologiche, Relaz. XLII Congr. Naz. Soc. Ital. Med. Interna*, 1936, Pozzi, Roma.
Gilbert-Dreyfus, *Pathol. Biol.*, 1969, **7**, 601.
Guihard J., Tessier F. *et al.*, *Ann. Pédiatr.*, 1971, **18**, 633.
Iacono G., Di Alessandro B., Villari A., *Malattie infettive e ghiandole a secrezione interna*, 1973, Omnia Medica, Pisa.
Palazzoli Selvini M., *L'anoressia mentale*, 1973, Feltrinelli, Milano.
Patrono V., *Endocrinologia per la clinica*, 1972, Pensiero Scientifico, Roma.
Tronchetti F., *Actual. Endocrinol. Nutr.*, 1966, ser. 9.
Tronchetti F., Marescotti V., *Gli ipopituitarismi anteriori parziali, Relaz. VIII Congr. Naz. Soc. Ital. Endocrinol., Napoli, 1959*, Pacini-Mariotti, Pisa.
Vague J., Boyer J. *et al.*, *Adipo-muscular Ratio in Human Subject*, in *Physiopathology of Adipose Tissue*, I, 1969, Excerpta Medica, Amsterdam, p. 360.

CATALDO CASSANO E LUCIANO CIAMPALINI

MAIS: v. ALIMENTI (I, 1140).

MALACIA

F. *malacie*. - I. *malacia*; *softening*. - T. *Malacie*; *Erweichung*. - S. *malacia*.

Il termine *malacia* indica un fenomeno regressivo caratterizzato da diminuzione di consistenza, circoscritta o diffusa, di un parenchima, organo o tessuto, che in condizioni di normalità sia più consistente; ed è dizione che si fonda su di un esclusivo apprezzamento macroscopico palpatorio che riconosce il substrato istologico più vario, a seconda del tessuto interessato e del movente etiologico che ha determinato il fenomeno. La m. corrisponde quindi a un rammollimento in senso generico, che può avere a fondamento un infarto ischemico imbibito da trasudato, un focolaio emorragico destruente e rammolliente un tessuto, un processo flogistico notevolmente essudativo e colliquante (escluse le forme macroscopicamente suppurative), oppure può derivare da moventi meccanici altamente disintegranti l'architettonica di un parenchima molle, etc.

I fattori etiologici più vari, pertanto, possono indurre il fenomeno della m.: cause meccaniche e chimiche, disturbi di circolo, processi flogistici, fattori alimentari e genericamente dismetabolici. La m. è, cioè, il rammollimento di un tessuto, quale risultante anatomica di eventi etiologici molteplici.

Per alcune evenienze di rammollimenti il termine m. è, ormai, comunemente invalso nell'uso e definisce il processo quasi in modo patognomonico (ad es.: cheratomalacia, osteomalacia); per altre, invece, lo stesso termine è facoltativo, adoperandosi anche comunemente la dizione di rammollimento; per altri processi ancora, il cui substrato anatomico e la sintomatologia clinica sono pur quelli del rammollimento, non si usa il termine m. (ad es.: i rammollimenti ossei del rachitismo e della malattia fibrocistica di von Recklinghausen).

Le più comuni forme di m. sono:

a) il rammollimento cerebrale (*encefalomalacia*; v. ENCEFALOPATIE VASCOLARI);

b) i rammollimenti del midollo spinale (*mielomalacie spinali*; v. MIDOLLO SPINALE);

c) i rammollimenti del miocardio (*miocardiomalacie*) su base di infarto ischemico (v. INFARTO MIOCARDICO);

d) la *cheratomalacia* (rammollimento corneale), entità anatomoclinica ben definita, da avitaminosi A (v. CHERATOMALACIA);

e) l'*osteomalacia*, anch'essa entità anatomoclinica a sé (v. OSTEOMALACIA);

f) il rachitismo e, particolarmente, la *m. porotica* di von Recklinghausen del rachitismo (in tal senso il concetto e la dizione di m. possono estendersi anche a quelle evenienze nelle quali un tessuto — quello osseo nella fattispecie — non abbia mai raggiunto la consistenza normale: Bonome);

g) la morbidezza e flessibilità ossea (anch'essa osteomalacia in senso lato) della osteodistrofia fibrosa generalizzata di von Recklinghausen (v. OSTEITE FIBROCISTICA);

h) il rammollimento delle cartilagini (*condromalacia*) per cause cachettizzanti, flogistiche, meccaniche, etc.

Infine, si può osservare m. dei vari parenchimi per processi autolitici postmortali (encefalomalacia, mielomalacia spinale, miocardio-, epato-, splenomalacia cadaveriche) caratteristicamente integrati, in alcuni parenchimi, dall'azione locale o per rigurgito del contenuto gastrico (gastro-, esofago-, pneumomalacia acide).

ENRICO CHELI

MALACOCIDI

F. *molluscicides*. - I. *molluscicides*. - T. *Molluskizide*. - S. *moluscicidas*.

Si dicono malacocidi le sostanze chimiche capaci di svolgere attività tossica nei confronti dei molluschi. Come tali vengono utilizzati nella profilassi di numerose elmintiasi dell'uomo e degli animali domestici.

I molluschi sono in effetti un gruppo zoologico di rilevante interesse, diretto e indiretto, per l'uomo. Molti rappresentanti dell'ordine Gasteropodi sono infatti legati alla diffusione e distribuzione di importanti parassitosi umane e animali in quanto entrano nel ciclo biologico dei rispettivi agenti in qualità di insostituibili ospiti intermedi (v. PARASSITISMO); per quanto riguarda specificamente l'uomo, tutte quelle da Trematodi di cui è abituale o possibile ospite (v. le rispettive voci) e le angiostrongilosi (v.). La lotta contro tali elmintiasi è indirizzata verso i molluschi in quanto è stato universalmente riconosciuto che il mollusco è l'elemento del ciclo vitale del parassita su cui è più facile ed economico operare ai fini dell'interruzione del ciclo stesso; tale tipo di lotta, per la contemporanea presenza nell'ambiente di più specie di molluschi ospiti intermedi di diversi parassiti, consente inoltre spesso di operare simultaneamente contro più parassitosi sia dell'uomo che del bestiame. Tra i vari mezzi di lotta attuati o possibili contro i molluschi — lotta biologica, modificazioni dell'ambiente ottimale del mollusco, etc. (v. SCHISTOSOMIASI) — principale è tuttora, per efficacia ed economicità, appunto l'uso di m.

Secondo l'OMS un buon m. dovrebbe possedere le seguenti caratteristiche: 1) essere poco tossico per l'uomo, gli animali domestici, la selvaggina e i pesci, ma distruggere sia i molluschi che le loro uova; 2) essere attivo a bassa concentrazione; 3) essere a buon mercato; 4) essere abbastanza inoffensivo, onde poterne affidare l'impiego a personale esercitato ma poco istruito; 5) poter essere applicato mediante strumenti semplici; 6) rimanere stabile sia in magazzino che nell'habitat in cui viene applicato; 7) prestarsi a saggi di determinazione delle concentrazioni impiegate sul campo. Come la stessa OMS fa osservare, tali caratteristiche non sono simultaneamente

presenti in alcuno dei m. attualmente disponibili; ciò non toglie che un m., anche in assenza di parecchie di esse, non possa risultare eccellente nell'uso pratico.

I Gasteropodi di interesse umano sono sia d'acqua dolce o anfibi che terrestri; ai primi appartengono gli ospiti intermedi dei Trematodi, ai secondi quelli delle angiostrongilosi. Diversi saranno, correlativamente, i m. da usare. L'uso dei m. richiede in ogni caso la raccolta preventiva di una serie di elementi parte relativi al mollusco, quali la sua identificazione specifica, la conoscenza della sua biologia, ecologia, densità di popolazione e sensibilità ai vari m., parte propri dell'habitat, quali ad es. per le acque: se ferme o correnti, e in questo secondo caso a che velocità, pH, temperatura, luce, massa di vegetazione presente, etc.; né si dovrà trascurare di prendere in considerazione gli eventuali effetti negativi, oltre che sulla macrofauna e macroflora, sulla microfauna e microflora. Solo sulla base di tali elementi sarà infatti possibile scegliere il m. più adatto e stabilirne le modalità di applicazione — polverizzazioni, spandimento continuo, etc. —. L'efficacia del trattamento sarà giudicata in base al confronto tra la densità dei molluschi prima e dopo di esso.

Molti prodotti, oltre 7000 solo tra il 1946 e il 1955, sono stati presi in esame ai fini della loro eventuale utilizzazione quali m., ma relativamente assai pochi tra essi sono effettivamente entrati nell'uso. Se ne ricorderanno qui i principali tra quelli più largamente usati e risultati più efficaci.

Malacocidi contro i molluschi terrestri

Vengono utilizzati vari composti arsenicali e il solfato di potassio e alluminio. Particolare efficacia tra i primi hanno mostrato l'arseniato di calcio, usato come componente attivo in un'esca a base di crusca e melassa, e l'arsenito di sodio, usato come spray in soluzione 0,5-1%, che è però costoso e velenoso per la vegetazione. Altro prodotto molto efficace è la metaldeide, un polimero infiammabile dell'acetaldeide, velenoso per contatto e per ingestione, che viene usato sia per irrorazioni e polverizzazioni che in esche; a queste ultime, per aumentare l'azione malacocida, specie quando sia presente un'elevata umidità ambientale, si aggiunge anche arseniato di calcio o fluosilicato di alluminio.

Malacocidi contro i molluschi d'acqua dolce e anfibi

Composti a base di rame. – Il prodotto più usato sul campo è stato per molti anni il solfato di rame, letale per i molluschi alla concentrazione di 30 ppm, che è però tossico per i pesci e la vegetazione. Poiché lo studio dell'azione di vari composti di rame ha rivelato che il principio attivo era costituito dallo ione Cu^{2+}, la ricerca di nuovi m. del gruppo si è orientata, di conseguenza, verso prodotti che liberano continuativamente e lentamente tale ione per lunghi periodi. Si è ad es. visto che lo stesso solfato di rame legato a una base di gomma è capace di rilasciare ioni Cu in misura tossica per i molluschi per più di due mesi.

Frescon (N-tritilmorfolina). – È uno dei migliori m., rapidamente letale per i molluschi e scarsamente tossico per l'uomo e gli altri animali. Il suo difetto principale è di non avere effetto sulle uova dei molluschi, per cui il suo uso impone ripetute applicazioni per un notevole lasso di tempo.

Niclosamide (2',5-dicloro-4'-nitrosalicilanilide). – È il più energico m. noto, essendo risultato tossico sul campo per i molluschi e le loro uova alla concentrazione di 1 ppm, ed è in pari tempo di scarsa tossicità per l'uomo e gli animali. Ha il difetto di intasare le pompe con cui viene irrorato se usato in polvere bagnabile al 70%. Di recente sono stati introdotti concentrati liquidi del prodotto di più agevole uso.

Pentaclorofenato di sodio. – A lungo e tuttora largamente usato, soprattutto in acque correnti in quanto attivo per ca. 8 h alla concentrazione di 5-10 ppm, e pertanto efficace contro i molluschi e le loro uova anche a parecchi chilometri dal punto di applicazione, ha il difetto di venire alterato, specie in acque alcaline, dalla luce solare. È inoltre irritante per i molluschi, che vengono quindi indotti ad uscire dall'acqua sfuggendo così all'azione tossica, e richiede particolari cure nella sua manipolazione. All'azione irritante per i molluschi si può ovviare mescolando il prodotto con solfato di rame con conseguente formazione di pentaclorofenato di rame, altrettanto attivo come m. e pure con effetto residuo.

Bibliografia

Malek A. E., Cheng T. C., *Medical and Economic Malacology*, 1974, Academic Press, London.

OMS, *Lutte contre les mollusques et prévention de la bilharziose*, 1967, OMS, Genève.

Ritchie L. S., *Chemical Control of Snails*, in Ansari N., *Epidemiology and Control of Schistosomiasis (Bilharziasis)*, 1973, Karger, Basel, p. 458.

MARCELLO RICCI

MALACOPLACHIA

F. *malakoplakie.* - I. *malakoplakia.* - T. *Malakoplakie.* - S. *malacoplaquia.*

Per malacoplachia s'intende un quadro anatomopatologico ravvicinabile alla leucoplasia (Hansemann, 1903), che può interessare la mucosa vescicale così come quella della pelvi renale e dell'uretere. È caratterizzata dalla presenza di numerose placche rilevate, talora ombelicate al centro, talvolta peduncolate, di norma a superficie liscia, in genere rotondeggianti, a margini netti, di colorito dal grigio-giallastro al bruno, limitate alla sottomucosa e formate da uno stroma ricco di cellule, alcune delle quali sono rappresentate da leucociti e linfociti. Le più importanti sono, però, quelle poligonali, vacuolate, debolmente colorate, le cosiddette *cellule malacoplasiche*, nelle quali è dato di notare la presenza di inclusioni rotonde, rifrangenti, note come corpi o inclusioni del Michaelis-Guttmann; l'etiopatogenesi è sconosciuta.

V. VESCICA URINARIA; RENE E BACINETTO; URETERE.

MARIO ARDUINI

MALARIA

F. *paludisme.* - I. *malaria*; *paludism.* - T. *Malaria*; *Sumpffieber*; *Paludismus.* - S. *paludismo.*

SOMMARIO

Definizione

Infezione causata da protozoi appartenenti al genere *Plasmodium*, trasmessa da zanzare, clinicamente caratterizzata da febbre generalmente intermittente, a volte remittente, anemia secondaria e tumore di milza.

Cenni storici

Delle febbri malariche è fatta menzione in diversi testi di medicina antica e che le località palustri fossero malsane era ben noto ai popoli dell'antichità. Ippocrate (sec. v a. C.) distingueva le febbri intermittenti da quelle continue riconoscendone i diversi tipi: quotidiane, terzanarie e quartanarie. Molti riferimenti alla malaria si trovano in scritti di vario genere e di epoche diverse, ma una separazione delle febbri malariche da quelle di altra natura fu possibile soltanto dopo l'adozione della corteccia di china nella terapia della m. e gli studi del Sydenham (1666), del Morton (1697), del Torti (1712) e del Lancisi (1717) rappresentano quanto di più completo si potesse osservare con i mezzi di ricerca del tempo.

Il sospetto che la m. fosse prodotta da microrganismi era stato già avanzato dal Lancisi, ma chi, all'inizio del XIX sec., ne intuì in modo mirabile la reale natura fu il Rasori (1766-1838) che in un suo scritto così si espresse: «Sono già molti anni che io porto l'opinione che le febbri intermittenti vengono prodotte da parassiti che ne rinnovano l'accesso all'atto della loro riproduzione, la quale succede più o meno presto secondo le diverse specie».

Il parassita della m. fu scoperto in Algeria da Alfonso Laveran il quale nel 1880 osservò nel sangue dei febbricitanti quelle forme più tardi riconosciute come gli elementi sessuali del parassita, nonché altri elementi sferici trasparenti contenenti granuli di pigmento ed elementi di piccolo diametro aderenti ai globuli rossi. La scoperta del Laveran fu accolta da molti con scetticismo e si deve principalmente agli studi di Ettore Marchiafava e Angelo Celli (1885) l'ulteriore sviluppo delle conoscenze sul ciclo dei parassiti. Essi dimostrarono che il parassita, da loro denominato *Plasmodium*, accrescendosi nei globuli rossi, trasforma l'emoglobina di cui si nutre in pigmento nero e, raggiunto un certo grado di sviluppo, si divide in corpiccioli figli che invadono altri globuli rossi. Descrissero poi (1889) il parassita che è causa della terzana maligna e che denominarono *Laverania malariae*.

Si devono poi a Camillo Golgi (1885-86) la descrizione dei parassiti della terzana benigna e della quartana e la scoperta della legge che mette in relazione l'attacco febbrile con la sporulazione dei parassiti nel sangue e che spiega l'intermittenza periodica delle febbri malariche.

Ronald Ross (1897) descrisse il particolare ciclo di evoluzione dei parassiti nelle zanzare; le sue ricerche vennero eseguite sull'infezione malarica degli uccelli trasmessa da zanzare del genere *Culex*, ma egli trovò anche forme di sviluppo in zanzare dalle ali macchiate. Giovanni Battista Grassi (1898) identificò nelle zanzare del genere *Anopheles* gli agenti vettori della m. umana. F. O. MacCallum (1897) riconobbe il significato e la funzione degli elementi sessuali nel sangue dei malarici. G. B. Grassi, Giuseppe Bastianelli e Amico Bignami (1898) diedero la prima descrizione dello sviluppo dei parassiti umani nell'anofele e in seguito (1899) fornirono la prima prova della trasmissione della m. umana per mezzo degli anofeli.

Per molti anni si ritenne che l'evoluzione dei parassiti fosse completamente conosciuta, tanto più che ricerche ed esperienze dello Schaudinn (1902) sembravano avere dimostrato che gli sporozoiti inoculati dalle zanzare penetrassero nei globuli rossi trasformandosi direttamente nelle piccole amebe endoglobulari. Ma G. Raffaele (1934-1936) dimostrò nella m. degli uccelli che, oltre alla fase di sviluppo dei parassiti negli eritrociti, ne esisteva un'altra che si svolgeva nelle cellule del reticolo-endotelio concludendo che in tali cellule avveniva lo sviluppo iniziale degli sporozoiti e che solo in un secondo tempo aveva inizio l'infezione dei globuli rossi. Nel 1938, osservò che i parassiti che si sviluppano nel reticolo-endotelio non risentono dell'azione dei farmaci che distruggono i parassiti dei globuli rossi, il che spiega perché sia spesso difficile prevenire mediante i farmaci sia l'insorgenza dell'infezione sia la comparsa delle recidive dopo la cura dell'attacco febbrile.

Nel 1948, Shortt e Garnham dimostrarono che nella m. umana gli sporozoiti si sviluppano nelle cellule del parenchima epatico.

Etiologia

Generalità

L'infezione malarica è causata da protozoi parassiti del genere *Plasmodium* composto di vari sottogeneri e di numerose specie (ca. 100) parassite dell'uomo e degli animali (mammiferi, uccelli e rettili). Nell'uomo *Plasmodium vivax* è l'agente della m. terzana, *P. falciparum* l'agente della m. terzana maligna, *P. malariae* l'agente della m. quartana e *P. ovale* l'agente della m. terzana ovale (piuttosto rara e confinata al continente africano).

La m. degli animali ha avuto grande importanza nel favorire le conoscenze sulla biologia dei parassiti e molte scoperte sul loro complesso ciclo di sviluppo sono state fatte mediante ricerche eseguite sulla m. degli animali: all'inizio sulla m. degli uccelli, poi su quella delle scimmie, e infine su quella dei roditori. Le specie di parassiti delle scimmie più usate per studi e ricerche malariologiche sono *P. knowlesi* (Sinton e Mulligen, 1933) diffuso tra i macachi (*Macaca irus*) della Malacca e di alcune regioni dell'Indonesia, e *P. cynomolgi*, specie parassita di scimmie del genere *Macaca*, diffusa in varie zone dell'Estremo Oriente. Meno usati sono *P. inui* dell'Estremo Oriente e *P. brasilianum*, diffuso in Colombia.

Circa la suscettibilità delle scimmie alla m. umana occorre anzitutto ricordare che *P. malariae*, parassita della quartana, si sviluppa in condizioni naturali nello scimpanzé, che è parzialmente suscettibile anche all'infezione da *P. vivax*. Rodain, nel 1956, e Bray, nel 1957, inoculando lo scimpanzé con sporozoiti di *P. vivax*, ottennero lo sviluppo esoeritrocitico del parassita nel fegato ma non osservarono parassiti nel sangue, condizione che invece fu raggiunta nel 1956 da Garnham nell'animale splenectomizzato, e nel 1962 da Bray con *P. falciparum*. Nel 1969, poi, Richards e Voller hanno trovato che le scimmie del genere *Aotus* (*A. trivirgatus*) dell'America del sud e altre del genere *Saimiri* sono suscettibili alle infezioni da *P. vivax* e da ceppi asiatici o africani di *P. falciparum*. Ciò rende oggi molto più agevole lo studio di vari problemi che presenta la m. umana.

Anche la m. dei roditori è oggetto di numerosissime ricerche da quando nel 1948 Vincke e Lips scoprirono in un roditore del Congo, *Thamnomys surdaster*, la presenza nel sangue di un plasmodio che denominarono *P. berghei*, facilmente trasmissibile in ratti, topi albini e criceti, animali questi ultimi sui quali si infettano facilmente gli anofeli. Il vettore naturale è *Anopheles dureni*, che vive nelle foreste del Katanga. Yoeli e Most nel 1960 riuscirono a propagare in laboratorio questo plasmodio e ad infettare il criceto, descrivendo poi la fase esoeritrocitica. Altre specie di roditori sono suscettibili all'infezione da *P. berghei*. Questo parassita è stato principalmente usato in ricerche sulla chemioterapia, l'immunologia e la biologia della m. Una esauriente trattazione di *P. berghei* e di altri plasmodi dei roditori è data dal recente volume sull'argomento curato da Killick-Kendrick e Peters (1978).

Sviluppo dei parassiti

L'uomo è l'ospite intermedio e la zanzara è l'ospite definitivo dello sviluppo del parassita della m. Nell'uomo si ha un primo stadio di sviluppo esoeritrocitico nel fegato, seguito da un successivo stadio eritrocitico; ambedue gli stadi sono caratterizzati da una riproduzione dei parassiti per *schizogonia*, cioè per ripetuta divisione del nucleo, cui segue la segmentazione del citoplasma intorno a cia-

scun nucleo e la produzione di parassiti figli o *merozoiti*.

L'infezione ha inizio con l'inoculazione nell'organismo degli *sporozoiti*, i quali sono il prodotto ultimo del complesso ciclo di evoluzione che i parassiti compiono nelle zanzare (anofeli), di cui si dirà. Sono organismi sottili, fusiformi e mobili inoculati con la saliva dalla zanzara che punge. Immessi in circolo, penetrano nelle cellule epatiche dove compiono la prima fase di sviluppo esoeritrocitico (*fase E*).

Gli sporozoiti si trasformano in *trofozoiti*, che si sviluppano raggiungendo cospicue dimensioni mentre il nucleo si divide ripetutamente. Si hanno così gli *schizonti* gremiti di nuclei minuti, ciascuno dei quali, per segmentazione del citoplasma, dà origine ad un *merozoite*, e il numero di merozoiti prodotti da tali schizonti può ammontare a varie migliaia. Con la rottura della cellula ospite essi vengono messi in circolo e una parte invade altre cellule epatiche (merozoiti istotropi) mentre un'altra invade i globuli rossi (merozoiti emotropi) dove ha inizio la fase di sviluppo eritrocitico che dà luogo ai fenomeni morbosi della m. La penetrazione dei merozoiti emotropi nei globuli rossi avviene da 4 a 8 giorni dopo la puntura infettante nell'infezione da *P. vivax*, e da 4 a 6 giorni dopo in quella da *P. falciparum*.

Anche negli eritrociti lo sviluppo dei parassiti avviene per schizogonia cioè attraverso i successivi stadi di trofozoite e schizonte con produzione di merozoiti, i quali sono molto meno numerosi di quelli prodotti dalle forme E; una frazione di essi invade altri globuli rossi e si riproduce ancora per schizogonia, onde il numero dei parassiti nel sangue aumenta progressivamente; un'altra parte si differenzia in elementi sessuali o *gametociti*, maschili (*microgametociti*) o femminili (*macrogametociti*), la cui evoluzione avviene nello stomaco delle zanzare ove si trasformano in gameti. Vi sono quindi due cicli di sviluppo, uno asessuale detto anche monogonico o schizogonico, e l'altro sessuale detto anche sporogonico o anfigonico. Il primo si svolge nell'ospite vertebrato, il secondo nelle zanzare (fig. 1).

Il ciclo asessuale eritrocitico ha la durata di 36-48 h per *P. falciparum*, 48 h per *P. vivax* e *P. ovale* e 72 h per *P. malariae*. La periodicità degli accessi febbrili nelle infezioni provocate dalle diverse specie coincide con la messa in circolo dei merozoiti dopo ciascun ciclo di sviluppo.

Le forme E sono generalmente rotonde od ovoidali, e solo quando raggiungono il loro massimo sviluppo, variabile da 40 a 50 μm, possono presentare contorni meno regolari. Nei preparati colorati con il Romanowsky il citoplasma appare azzurro e in esso spiccano, in rosso carminio, le masse di cromatina nucleare, più o meno numerose secondo lo sviluppo raggiunto dal parassita. (Nel 1966, Garnham ha segnalato che la divisione nucleare avverrebbe per mitosi). Nel citoplasma possono osservarsi vacuoli, ma non pigmento (emozoina) come si ha nelle forme che si sviluppano entro i globuli rossi, da cui la loro iniziale denominazione di «forme pigmentate». Le forme E secondarie sono causa della persistenza, spesso prolungata, dell'infezione malarica nell'organismo umano e danno luogo alle recidive febbrili. È recentemente stata

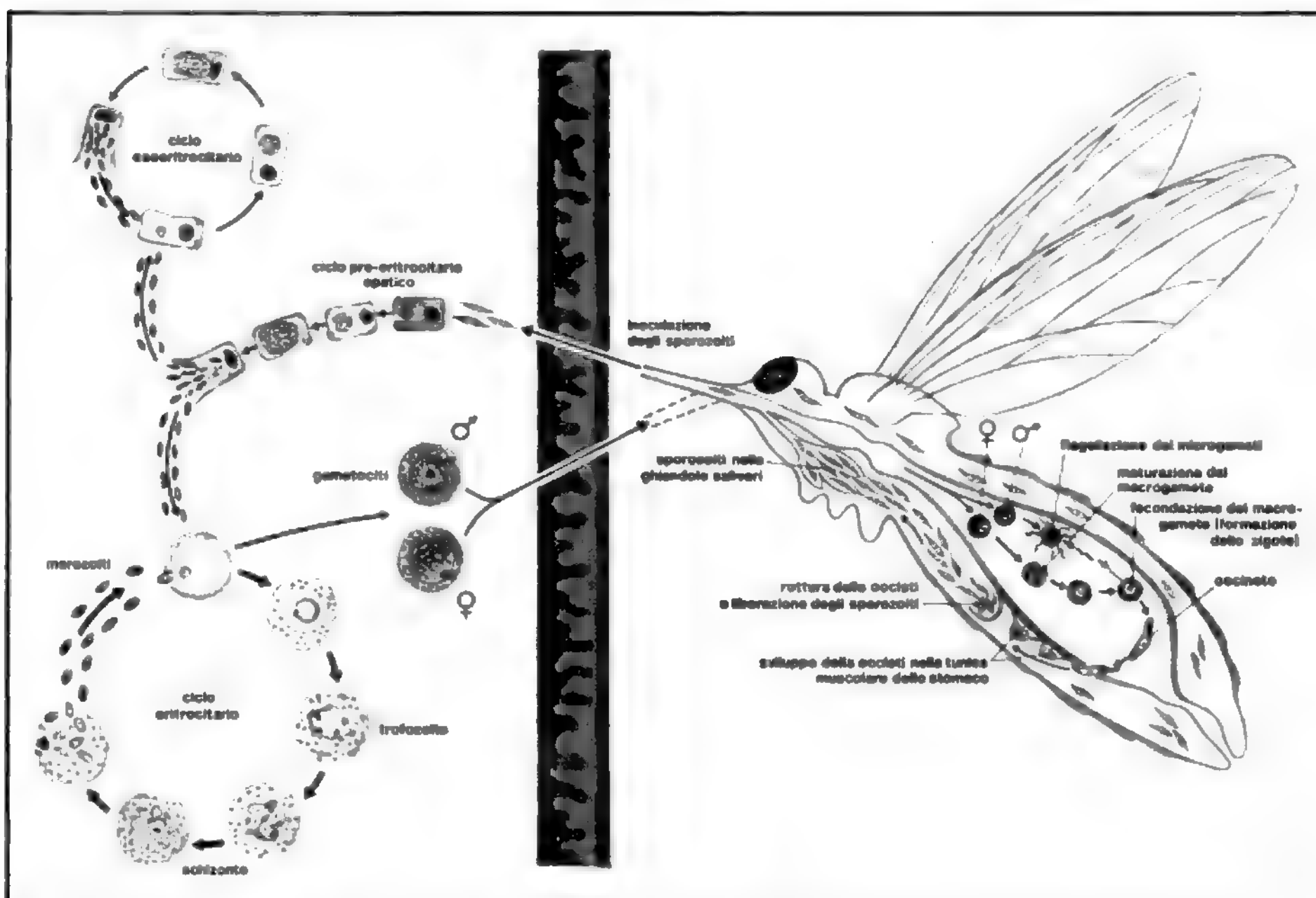
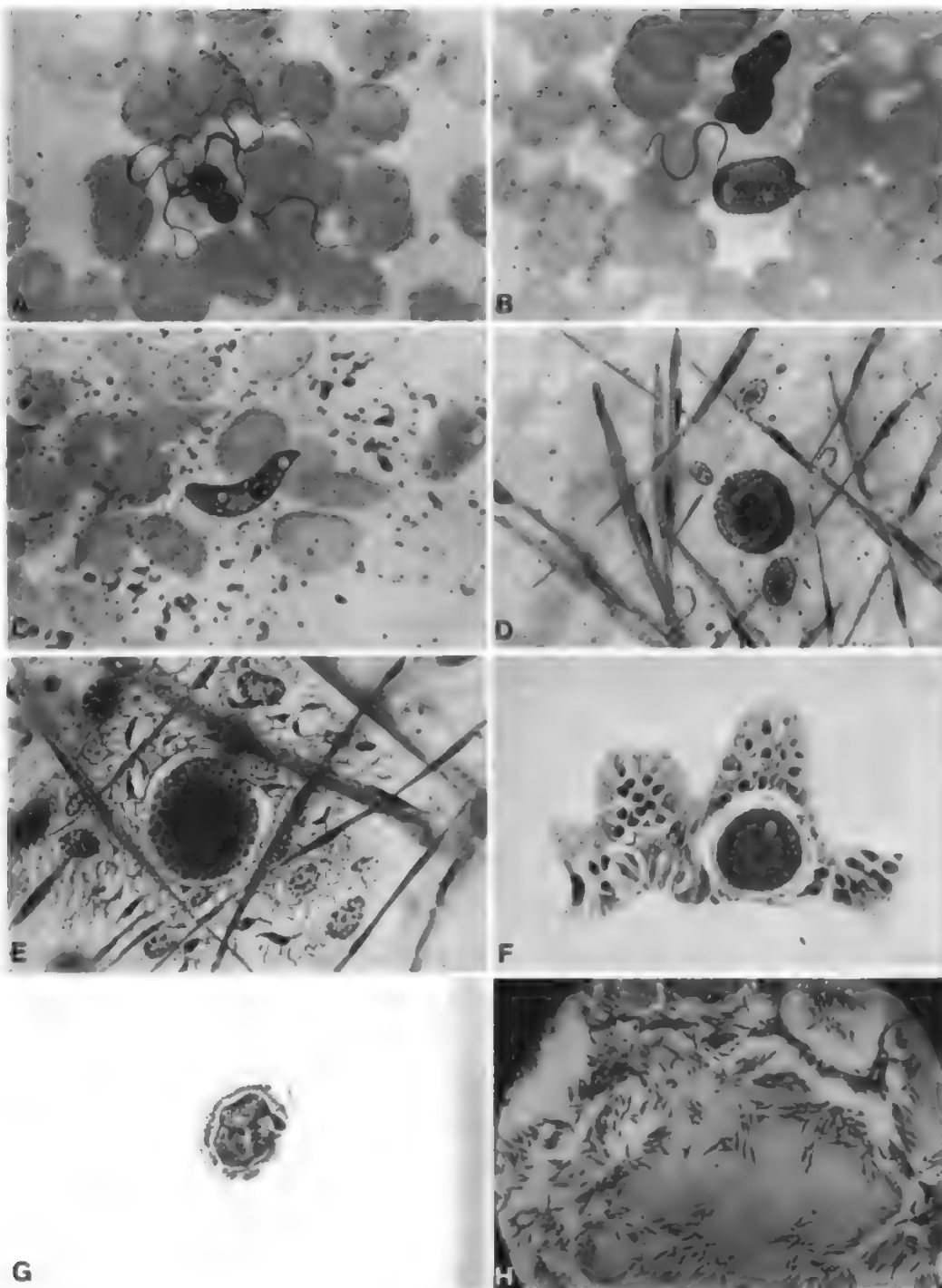



Fig. 1. Ciclo di sviluppo nell'ospite vertebrato e nella zanzara dei parassiti malarici. (*Da Atlas of Medical Helminthology and Protozoology, ampiamente modificata e ridisegnata*).

Fig. 2. Ciclo sessuale del parassita malarico (*P. vivax*) nell'anofele: *A*) formazione dei gameti maschili (flagellazione); *B*) il gamete maschile (microgamete) feconda il gamete femminile (macrogamete); *C*) l'oocinete o vermicolo libero nel sangue succhiato dall'anofele; *D*) oocisti al 2° giorno di sviluppo a 25 °C nella tunica elasticomuscolare dello stomaco dell'anofele; *E*) oocisti al 3° giorno di sviluppo; *F*) sezione dello stomaco di anofele con oocisti al 10° giorno di sviluppo; formazione degli sporoblastoidi; *G*) sezione di una cisti contenente gli sporozoiti e masse residue di citoplasma; *H*) sporozoiti nelle ghiandole salivari. (*Osservazione Raffaele*).

dimostrata da Garnham *et al.* nel primate la presenza di forme E riferibili ad una seconda generazione nelle cellule epatiche.

Entro i globuli rossi, all'osservazione a fresco, i parassiti si presentano, come piccole amebe mobili di colore bianco-grigiastro; nel citoplasma si osservano granuli sottili di pigmento bruno. Nei preparati colorati con il Romanowsky (Giemsa, Leishman, Wright) presentano il citoplasma di un azzurro più o meno intenso e la cromatina nucleare rosso-carminio, mentre il pigmento conserva la sua naturale colorazione bruna o nera.

All'inizio del loro accrescimento nel globulo rosso, i trofozoiti hanno, per lo più, la forma di piccoli anelli per la presenza di un cospicuo vacuolo che sposta e addensa il citoplasma verso la periferia; si presentano allora come cerchi azzurri lungo i quali spicca la cromatina nucleare in uno o due granuli rossi. Negli stadi successivi ciascuna specie parassitaria assume caratteri morfologici peculiari, cosa che rende più agevole la diagnosi di specie. Il pigmento diventa osservabile quando i trofozoiti hanno raggiunto un certo grado di sviluppo.

Ricerche di Deegan e Maegraith (1956) hanno stabilito

che il pigmento prodotto dai parassiti (emozoina) non è simile all'ematina, come si era ritenuto, ma che è una sostanza formata da ematina e da una proteina denaturata.

Dalle numerose ricerche eseguite con il microscopio elettronico, iniziate da Rudzinska e Trager (sin dal 1957) e ampliate in seguito da vari studiosi, è stata dimostrata nei trofozoiti in accrescimento la presenza di citostomi e cioè di cavità periferiche che appaiono come invaginazioni della membrana di rivestimento del parassita. Attraverso il citostoma viene inglobata l'emoglobina del globulo rosso intorno alla quale si formano vacuoli digestivi che danno origine all'emozoina. Poco si conosce sul genoma dei parassiti malarici. Recenti sono i risultati ottenuti sulla composizione delle basi del DNA di *P. berghei*, che viene oggi considerato come un utile modello per gli studi biochimici sui plasmodi in generale.

Quando una zanzara succhia sangue contenente gametociti (fig. 2) gli elementi maschili, dopo pochi minuti, con un caratteristico processo detto *flagellazione*, emettono i *microgameti*, elementi filamentosi mobilissimi analoghi agli spermatozoi.

I microgameti si muovono velocemente nel sangue succhiato dalla zanzara e fecondano i gameti femminili, o *macrogameti*, il cui aspetto, a differenza dei gameti maschili, non subisce durante la maturazione notevoli modificazioni strutturali. Avvenuta la copula tra i gameti, si ha la formazione dello *zigote* o *anfionte*, il quale presto cambia di forma: da rotondo diventa allungato e mobile come un piccolo verme, per cui è detto *vermicolo* od *oocinete*. Il vermicolo si dirige verso la parete dello stomaco, vi penetra e, superando lo strato epiteliale, si fissa nella tunica elasticomuscolare esterna all'epitelio, ove si arrotonda formando l'*oocisti*, la quale si accresce sporgendo sulla parete esterna dello stomaco. All'interno dell'oocisti si hanno, intanto, successive e ripetute divisioni del nucleo, cui si accompagnano particolari modificazioni del citoplasma, il quale si addensa in zolle comunicanti (*sporoblastoidi*), alla periferia delle quali si dispongono i nuclei innumeri originati dalla divisione nucleare. In corrispondenza di ciascuno di tali nuclei si solleva un'esile porzione di citoplasma che si prolunga in un fuso, fino a formare quell'elemento descritto innanzi come *sporozoite* (Grassi, 1900).

L'oocisti ripiena si rompe nella cavità che circonda lo stomaco delle zanzare (*emocele*) mettendo in libertà gli sporozoiti, i quali migrano, trascinati dalla corrente dell'emolinfa, verso le ghiandole salivari, entro le quali penetrano e sostano finché la zanzara, pungendo, non dia loro l'opportunità di penetrare con la saliva nell'organismo umano e ripetere così l'evoluzione che è stata descritta.

Nei preparati colorati con il metodo di Giemsa gli sporozoiti si presentano come elementi sottili, allungati, con estremi affilati, di colore azzurro. Al centro spicca la cromatina nucleare di colore rosso-carminio, disposta sovente in più granuli.

Al microscopio elettronico lo sporozoite secondo Garnham appare provvisto di una pellicola di rivestimento piuttosto spessa che ne assicura la rigidità. La estremità anteriore appare concava e presenta due organuli (*toxonemi*) e dei tubuli contorti. Un terzo organulo si trova anteriormente al nucleo in una depressione circolare della membrana di rivestimento. È questo il *micropilo* che, sempre secondo il Garnham (1966), rappresenterebbe il punto di emergenza dello sporoplasma, cioè dell'organo che penetra nella cellula ospite e dà inizio allo sviluppo del parassita.

Parassiti della malaria umana

1. *Plasmodium vivax* (fig. 3). – È il parassita che determina la forma febbrile clinicamente nota come *terzana benigna*; compie il suo ciclo di evoluzione e riproduzione nei globuli rossi in 48 h, onde il tipo terzanario della febbre.

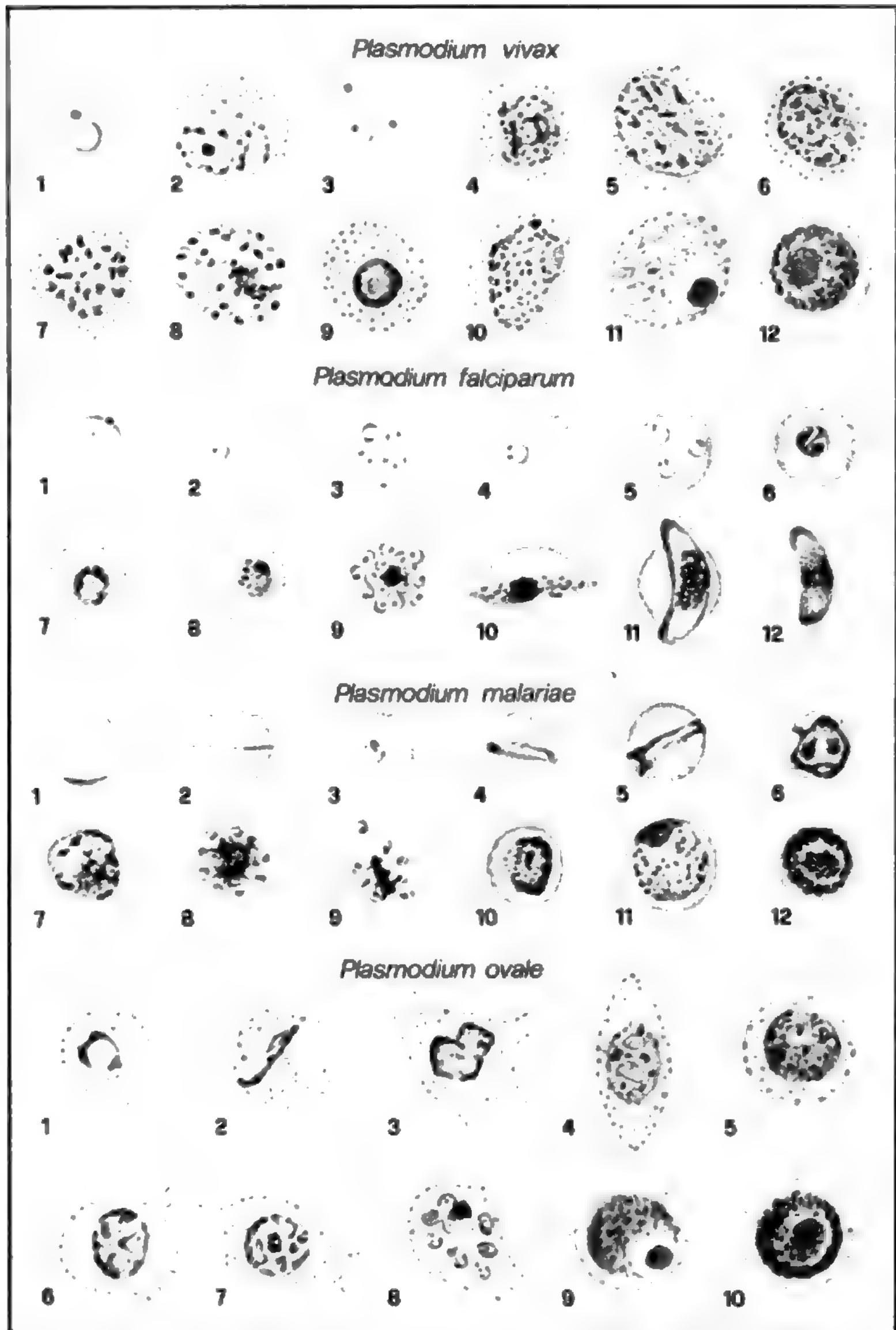
Caratteristiche principali del parassita sono la mobilità e la contrattilità dei trofozoiti, nonché le alterazioni peculiari che determina nei globuli rossi, che diventano più grandi e più pallidi del normale e che, nei preparati colorati con il metodo di Giemsa presentano, distribuiti uniformemente nel citoplasma, dei granuli di colore rosa detti, dall'A. che li descrisse, *granuli di Schüffner*.

Come tutte le specie di parassiti umani, i trofozoiti giovani hanno, per lo più, aspetto anulare con cromatina raccolta in un granulo cospicuo e compatto. Per l'estrema contrattilità del parassita i contorni dell'anello sono spesso meno regolari che negli anelli delle altre specie. Il globulo rosso che contiene gli anelli può essere di dimensioni normali e non sempre presenta i granuli di Schüffner. Nel sangue esaminato a fresco i trofozoiti giovani sono molto diafani e non sempre facilmente osservabili; la maggioranza di essi si trova nei reticolociti perché i merozoiti invadono, a preferenza, globuli rossi giovani. I trofozoiti più adulti hanno movimento ameboide molto attivo, presentano granuli di pigmento che vengono proiettati in vari sensi seguendo il movimento del parassita; nei preparati colorati presentano contorni molto irregolari e aspetto spesso assai bizzarro: il globulo rosso è ingrandito, impallidito e presenta con molta evidenza i granuli di Schüffner.

Durante l'accrescimento i trofozoiti rimangono sempre molto mobili, ma quando hanno occupato i 2/3 ca. del globulo rosso, la loro mobilità tende a scemare e i loro contorni divengono più regolari; solo il pigmento conserva vivacissimi i suoi movimenti oscillatori. Verso la 34ª-36ª h di sviluppo ha inizio la divisione nucleare e i trofozoiti passano allo stadio di schizonti. Wolcott, nel 1954, ha dimostrato che la divisione del nucleo avviene per mitosi. Vi sono 2 cromosomi di diversa lunghezza. Il processo di schizogonia dura 12-14 h e il numero dei nuclei e — rispettivamente — dei merozoiti che ne derivano varia usualmente da 14 a 18, ma può essere lievemente maggiore o minore. Il numero medio di merozoiti prodotti può variare in rapporto al ceppo. Durante la divisione nucleare la mobilità dei parassiti va sempre più scemando e all'atto della segmentazione sono affatto immobili, mentre il pigmento rimane, di solito, raccolto in un blocco cospicuo, per lo più centrale o subcentrale.

I gametociti sono ricchi di pigmento che, a differenza di quello elaborato dai trofozoiti, che è granulare, si presenta bacilliforme, a bastoncelli. I gametociti sono rotondeggianti e occupano, alla fine del loro sviluppo, i 4/5 ca. del globulo rosso, che presenta le medesime alterazioni determinate dai parassiti del ciclo asessuale. I gametociti femminili (macrogametociti), in genere più numerosi di quelli maschili, si riconoscono per la colorazione azzurra del citoplasma e per il nucleo cospicuo, usualmente periferico, con cromatina raccolta in una massa piuttosto compatta. I gametociti maschili (microgametociti) presentano citoplasma debolmente colorato in azzurro-cinerino e nucleo grosso e centrale con cromatina abbondante e disposta in granuli e filamenti che circondano una massa centrale di cromatina più compatta.

Come per tutti i plasmodidi, si ammette che esistano diversi ceppi di *P. vivax* i quali, pur essendo morfologicamente somiglianti, differiscono per certi caratteri che

Fig. 3. *P. vivax*: 1-3) trofozoiti; 4-8) schizonti; 9-10) gametociti immaturi; 11) macrogametocito; 12) microgametocito. *P. falciparum*: 1-5) trofozoiti giovani; 6) trofozoite adulto (forma con blocchetto di pigmento); 7-9) schizonti; 10) gametocito immaturo; 11) macrogametocito; 12) microgametocito. *P. malariae*: 1-5) trofozoiti; 6-9) schizonti; 10) gametocito immaturo; 11) macrogametocito; 12) microgametocito. *P. ovale*: 1-3) trofozoiti; 4-8) schizonti; 9) macrogametocito; 10) microgametocito.

riguardano soprattutto le reazioni immunitarie da essi determinate. Alcuni ceppi si distinguono per le prolungate incubazioni cui spesso danno luogo (latenza primaria) o per il peculiare decorso dell'infezione che determinano, oppure per piccole differenze morfologiche e biologiche.

2. *Plasmodium falciparum* (*sin.*: *Laverania malariae; P. praecox; P. immaculatum*) (fig. 3). – È il parassita che determina la forma febbrile clinicamente designata come terzana maligna, o febbre estivo-autunnale, o terzana tropica o subterzana. Il ciclo asessuale dura 48 h, donde il carattere terzanario della febbre.

Nei preparati colorati i trofozoiti giovani hanno forma anulare a contorni generalmente regolari; sono anelli piccoli e, a parità di sviluppo, più piccoli di qualsiasi altra specie di parassita umano; la cromatina nucleare, sita lungo la periferia dell'anello, si presenta come un granulo minuto, oppure come una sottile striscia che a volte si frammenta in 2 granuli che possono essere notevolmente staccati. Le forme anulari rappresentano per lo più il solo reperto del sangue periferico, dato che nell'infezione da *P. falciparum* i trofozoiti adulti e gli schizonti si raccolgono nei vasi degli organi interni. Il reperto di sole forme anulari negli ordinari preparati di sangue è dunque caratteristico di tale infezione, essendo eccezionale in quelle da *P. vivax* e da *P. malariae*. La presenza di forme adulte nel sangue periferico è per lo più indizio d'infezione grave, o di perniciosità, che è propria di questa infezione.

Nei preparati di sangue a fresco i giovani trofozoiti si osservano facilmente perché meno diafani di quelli di *P. vivax*; se ne possono quindi seguire i movimenti ameboidi che determinano frequenti cambiamenti di forma del parassita. Il globulo rosso conserva le sue dimensioni e il suo aspetto normale; nei preparati colorati può presentare macchioline rosso-cupo, dette *macchie di Maurer*. A volte i globuli rossi, contenenti il parassita, nel sangue a fresco si presentano raggrinziti, rimpiccoliti, di colore giallo-ottone, per cui sono detti globuli rossi ottonati.

I trofozoiti adulti non occupano più della metà del globulo rosso; è caratteristica in essi la precoce tendenza del pigmento a raccogliersi in un blocco compatto, fenomeno che nelle altre specie parassitarie si verifica all'atto della segmentazione. Quindi, prima ancora che abbia inizio il processo di schizogonia, il pigmento è di regola già raccolto in un blocco; si hanno così i *corpi con blocchetto di pigmento* che a volte compaiono nel sangue periferico e, come si è accennato, sono indizio di perniciosità, da cui la loro importanza diagnostica e, soprattutto, prognostica.

L'accrescimento del parassita dura ca. 36 h; ha quindi inizio la divisione nucleare che si compie nelle 12 h successive. Il numero dei nuclei, e perciò dei merozoiti che derivano dalla segmentazione, è variabile da 8 a 16, a volte anche di più, ma spesso 2 parassiti si sviluppano nello stesso globulo rosso e i merozoiti che ne derivano, mescolandosi, possono dare l'impressione che un parassita abbia dato origine a molti merozoiti.

I gametociti sono falciformi e vengono ordinariamente designati come *semilune*. Il loro sviluppo avviene negli organi interni, soprattutto nel midollo osseo; nel sangue periferico si trovano di solito semilune mature; possono, tuttavia, trovarsi gametociti immaturi riconoscibili per la loro forma fusata. I microgametociti hanno cospicuo nucleo centrale, ricco di cromatina disposta in granuli e filamenti sottili; il pigmento, abbondante, rimane sparso nel citoplasma di colore azzurro-pallido. I macrogametociti hanno citoplasma più intensamente colorato, nucleo più piccolo centrale, con cromatina raccolta in una massa piuttosto compatta; il pigmento tende a rimanere al centro e spesso copre e nasconde il nucleo. Il globulo rosso che contiene la semiluna è scolorito e se ne vede solo l'orlo molto pallido che riunisce, dal lato concavo, gli estremi della semiluna.

Come per le altre specie di parassiti, vi sono diversi ceppi di *P. falciparum*; clinicamente presentano differenze che riguardano la risposta alla terapia e le reazioni immunitarie che determinano, onde vi sono stipiti che non conferiscono immunità verso stipiti diversi della stessa specie. Nel 1932 James, Nicol e Shute, ad es., osservarono che la terapia dell'infezione determinata dai ceppi della Campagna romana richiedeva dosi di chinina 8 volte maggiori di quelle necessarie per la terapia delle infezioni da ceppi indiani.

Alcuni stipiti con particolari caratteri morfologici e biologici hanno ricevuto denominazioni particolari; così Craig, nel 1909, denominò *P. quotidianum* uno stipite che affermava sporulasse in 24 h, anziché in 48; Stephens, nel 1914, denominò *P. tenue* uno stipite i cui trofozoiti giovani presentavano un'attività ameboide particolarmente vivace. Ziemann, nel 1915, denominò *P. perniciosum* un ceppo africano che dava un reperto costante di forme adulte nel sangue periferico. Raffaele e Lega, nel 1938, distinsero come varietà *aethiopicum* un ceppo, isolato da soldati reduci dall'Etiopia, le cui semilune maschili flagellavano in un tempo insolitamente breve ed erano di forma e dimensioni differenti da quelle dei ceppi romani. Vari studiosi hanno osservato che, spesso, i gametociti di stipiti tropicali non infettano le specie di anofeli dei paesi a clima temperato. Questa caratteristica, osservata fino ad oggi solo in ceppi africani, riveste particolare importanza ai fini della reintroduzione del plasmodio in paesi ove la m. è stata eradicata.

Comunque, la separazione di specie e varietà di *P. falciparum* diverse dalla specie tipica non è generalmente ritenuta valida, onde si ammette soltanto l'esistenza di ceppi diversi di una specie unica.

3. *Plasmodium malariae* (fig. 3). – Parassita che determina l'infezione clinicamente nota come *quartana*; compie il ciclo di evoluzione asessuale in 72 h.

È la sola specie di parassita dell'uomo che si sviluppi in natura anche nello scimpanzé (*Pan satyrus verus*) dell'Africa occidentale ove si possono catturare abbastanza facilmente esemplari infetti da *P. malariae*.

Caratteristica del parassita è quella di svilupparsi nei globuli rossi sino ad occuparli completamente o quasi senza modificarne né la forma né il colore. Come le altre specie di parassiti umani, i giovani trofozoiti hanno forma anulare dovuta alla presenza di un cospicuo vacuolo centrale che addensa il citoplasma alla periferia; nei preparati colorati gli anelli appaiono un po' più grossi e spessi di quelli delle altre specie di parassiti. Lungo il loro contorno spicca, colorato in rosso, un singolo granulo di cromatina, che tuttavia a volte può trovarsi al centro del vacuolo assumendo l'aspetto «a occhio di uccello», come è stato definito dagli AA. inglesi. Non sempre il reperto di parassiti nel sangue è ricco; spesso è tanto scarso da rendere difficile la ricerca. Non di rado vi è un notevole parallelismo nel grado di sviluppo dei parassiti. Ciò appare anche dalla prima descrizione del parassita, fatta da Golgi nel 1885, che gli consentì di stabilire che l'attacco febbrile coincide con la segmentazione degli schizonti.

I trofozoiti più adulti presentano il pigmento in granuli bruni e possono avere aspetto ameboide; è caratteristica la loro tendenza a disporsi a fascia attraverso il globulo rosso, per cui il pigmento si dispone lungo gli orli della fascia citoplasmatica e la cromatina può allungarsi in una linea orizzontale. L'accrescimento del parassita dura ca. 60 h e, alla fine del suo sviluppo, occupa quasi la totalità del globulo rosso. Ha inizio quindi il processo di schizogonia, che si compie nelle ultime 12 h di sviluppo; il numero dei nuclei e, rispettivamente, di merozoiti che derivano dalla segmentazione dello schizonte varia da 8 a 12; essi di solito si dispongono in cerchio intorno al pigmento, che si raccoglie in una massa centrale. Si hanno così le forme dette «a margherita», caratteristiche della quartana.

Il globulo rosso non appare alterato né nella forma né

nel colore. Ziemann, nel 1915, descrisse una fine punteggiatura rosa diffusa nel citoplasma (granuli di Ziemann), la quale tuttavia di solito non si mette in evidenza se non sovracolorando il preparato. Sembra che i merozoiti di *P. malariae* abbiano tendenza ad invadere emazie mature e prossime alla senescenza.

I gametociti sono rotondeggianti, ricchi di pigmento e, pressappoco, grandi quanto i globuli rossi nei quali si sviluppano. Come negli altri parassiti malarici, i microgametociti hanno nucleo grande subcentrale e ricco di cromatina a granuli sottili; il citoplasma è di colore azzurro-pallido. Di solito sono piuttosto rari. I macrogametociti, più numerosi, hanno nucleo eccentrico, cromatina raccolta in una massa compatta e citoplasma colorato più intensamente in azzurro.

4. *Plasmodium ovale* (fig. 3). – È specie diffusa nell'Africa tropicale, rarissima altrove. Si rinviene soprattutto lungo le coste occidentali (Nigeria, Gambia, Ghana, etc.); compie il suo ciclo asessuale in 48 h e determina un'infezione del tipo della terzana benigna, ma generalmente più mite.

Per le alterazioni che induce nel globulo rosso il parassita somiglia a *P. vivax*; per le dimensioni, i contorni, generalmente regolari, l'aspetto del nucleo e il numero di merozoiti che derivano dalla segmentazione, il parassita somiglia, invece, a *P. malariae*.

Fin dagli stadi iniziali di accrescimento dei trofozoiti, il globulo rosso infetto presenta evidentissimi e intensamente colorati i granuli di Schüffner, cosa che di solito non accade così precocemente in *P. vivax*. La cromatina nucleare si raccoglie fin dall'inizio in una massa cospicua come in *P. malariae*.

Ad eccezione delle forme giovani anulari i trofozoiti sono sprovvisti di vacuolo, per cui non hanno la caratteristica forma anulare comune alle altre specie, ma si presentano in forma discoide e piriforme. I trofozoiti adulti hanno contorni piuttosto regolari, pigmento in granuli sottili come quello di *P. vivax*; i globuli rossi che li contengono sono ingranditi e impalliditi; presentano caratteristiche deformazioni e a volte assumono forma ovale (donde il nome del parassita); spesso i loro margini si presentano frastagliati.

Alla fine dell'accrescimento il parassita ha pressappoco le dimensioni dei trofozoiti adulti di *P. malariae*, per cui è notevolmente più piccolo di *P. vivax*. La divisione nucleare e la successiva segmentazione danno origine, di solito, a 8 merozoiti, nelle recidive a 14-16.

I gametociti hanno aspetto e differenze relative al sesso simili a quelle descritte per *P. vivax*. Essi occupano quasi tutto il globulo rosso ed hanno un diametro di ca. 9 μm. Infettano più facilmente gli anofeli africani, quali *A. gambiae* e *A. funestus*, che quelli della regione paleartica (Europa, etc.).

5. *Sviluppo delle varie specie di parassiti negli anofeli.* – Lo svolgimento del ciclo sessuale dei parassiti negli anofeli è tanto più rapido quanto più elevata è la temperatura; ma vi sono limiti massimi e minimi di temperatura, oltre i quali l'evoluzione dei parassiti si arresta o cessa. Alla temperatura media di 25 °C richiede ca. 12 giorni per *P. vivax* e *P. falciparum*, 21 giorni per *P. malariae*. Se la temperatura scende, lo sviluppo diviene sempre più lento fino a cessare del tutto al disotto di 17 °C per *P. vivax* e *P. malariae* e di 20 °C per *P. falciparum*. Le basse temperature arrestano il ciclo di sviluppo, ma non uccidono il parassita, che può riprendere lo sviluppo se la temperatura s'innalza; ciò, tuttavia, a condizione che l'oocisti sia già formata, poiché le temperature basse ostacolano o impediscono la formazione dello zigote. Temperature al disopra di 35 °C arrestano lo sviluppo di *P. vivax*; oltre i 37 °C uccidono il parassita.

Le oocisti delle varie specie di parassiti possono essere riconosciute quando il loro sviluppo è all'inizio, verso il 3°-4° giorno e si identificano in base alla disposizione del pigmento. In *P. vivax* il pigmento si trova disperso nel citoplasma come nel gamete femminile che lo ha prodotto; in *P. falciparum* si dispone a semicerchio alla periferia dell'oocisti; in *P. malariae* si presenta in grossi granuli che tendono a raccogliersi in una massa; in *P. ovale* il pigmento sottile si dispone in 2 file che s'incrociano ad angolo quasi retto.

Bibliografia

Per la bibliografia si rinvia alla col. 109.

GIULIO RAFFAELE E SERGIO BETTINI

Caratteri genetici e resistenza alla malaria

La m. ha costituito per millenni, e costituisce ancora in molte parti del mondo, una delle principali cause di mortalità. Se tutti i componenti di una popolazione che vive in zona endemica avessero uguale probabilità di morire di m., questa, per quanto importanti siano i suoi effetti demografici, non influirebbe sulla struttura genetica della popolazione stessa. Se però alcuni componenti della popolazione dimostrassero una resistenza contro la m. basata sul possesso di un determinato gene — che chiameremo perciò «protettivo» rispetto al plasmodio — questi avrebbero una minore probabilità di morirne, e perciò una maggiore probabilità di trasmettere alla propria prole il gene protettivo. Con l'andare delle generazioni, la frequenza di questo sarebbe così destinata ad aumentare. Attraverso questo meccanismo — che è quello della classica selezione darwiniana — la m., una malattia tipicamente acquisita, potrebbe determinare modificazioni cospicue delle frequenze di caratteri genetici in qualsiasi popolazione esposta. Dobbiamo a J. B. S. Haldane di avere sviluppato — nel secondo quarto di questo secolo — il concetto che effettivamente ciò è avvenuto su vasta scala. Haldane identificò nel plasmodio tre caratteristiche che ne fanno un efficace agente selettivo nel senso sopra definito: *a*) esso causa una mortalità elevata; *b*) la mortalità è stata elevata per molte generazioni consecutive (differendo in ciò da quella attribuibile ad agenti infettivi che causano malattie a carattere epidemico anziché endemico); *c*) la mortalità ha luogo per lo più in età preriproduttiva. Queste caratteristiche si applicano in modo paradigmatico a *P. falciparum*, mentre valgono assai meno — specialmente la *a*) e la *c*) — per le altre specie di plasmodi.

In generale, un gene potrebbe determinare resistenza verso un plasmodio in molti modi, ad es. diminuendo la suscettibilità a essere punti dalle zanzare, o la vitalità degli sporozoiti iniettati; oppure limitando a livello epatico il ciclo pre-eritrocitario; oppure aumentando la risposta anticorpale o le attività dei macrofagi; e in altri modi ancora. Per ora, abbiamo tuttavia informazioni sicure soltanto su geni che conferiscono ai globuli rossi una relativa resistenza contro il plasmodio; in altre parole, li fanno ospiti meno idonei per il ciclo schizogonico del plasmodio stesso (fig. 4). I dati sperimentali più convincenti riguardano: *a*) i geni responsabili della sintesi dell'emoglobina; *b*) il gene strutturale per l'enzima glicoso-6-fosfato-deidrogenasi; *c*) il gene che corrisponde a uno degli antigeni (gruppi sanguigni) della membrana eritrocitaria, il *Duffy*.

a) Esistono prove numerose e convincenti che sono protettivi il gene per l'emoglobina S e quelli α- e β-talassemici. I dati sono assai meno probativi per quanto riguarda altre emoglobine anormali (come la C, la E, la D Punjab-Los Angeles) e la sindrome della persistenza ereditaria della emoglobina fetale. La resistenza dei globuli

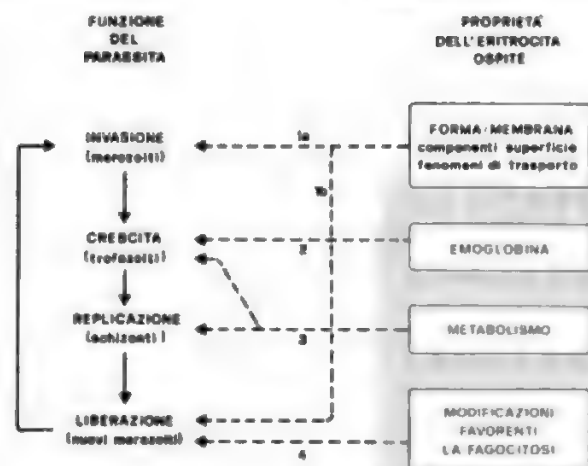



Fig. 4. Rappresentazione schematica di interazioni tra plasmodio e eritrocita, con indicazione di possibili meccanismi protettivi (*frecce tratteggiate*). 1a) I globuli rossi Duffy-negativi impediscono l'invasione da parte di *P. vivax*; 1b) meccanismo ipotetico; 2) meccanismo applicabile probabilmente a sindromi talassemiche; 3) probabile meccanismo protettivo in eritrociti G6PD-carenti; 4) meccanismo che ha luogo in globuli di eterozigoti per Hb S.

contenenti Hb S si esplica probabilmente attraverso il fenomeno della falciformazione, caratteristico di tali globuli, indotta e resa irreversibile, in questo caso, dal plasmodio stesso quando li infetta. In tali circostanze, la falciformazione si rivela paradossalmente come un fenomeno vantaggioso, poiché i globuli così deformati vengono selettivamente rimossi dal sistema reticolo-istiocitario, soprattutto nella milza, con conseguente eliminazione non solo dei globuli, ma anche dei parassiti. È come se il plasmodio, infettando eritrociti contenenti Hb S avesse deciso di commettere suicidio. Per quanto riguarda le sindromi talassemiche, comprese quelle associate ad alterazioni strutturali (ad es. Hb Lepore, Hb Constant Springs), il meccanismo è meno chiaro. Siccome i geni responsabili, che sono assai svariati, hanno come fenotipo eritrocitario comune un diminuito contenuto emoglobinico (MCHC basso e specialmente MCH basso) e un rapporto membrana/volume relativamente eccessivo, è probabile che queste modificazioni fisiche interferiscano con qualche stadio del ciclo schizogonico.

È importante sottolineare che, sia per l'Hb S sia per le sindromi talassemiche, la protezione verso la m. è relativa e non assoluta, e inoltre è una prerogativa degli eterozigoti. Gli omozigoti soffrono, invece, indipendentemente dalla m., di gravi malattie — rispettivamente l'anemia falciforme e il morbo di Cooley — che comportano una mortalità preriproduttiva quasi totale. Si tratta di un esempio tipico della situazione genetico-popolazionistica chiamata *polimorfismo bilanciato*, in cui un gene responsabile di una malattia recessiva quasi letale può raggiungere e mantenere frequenza elevata in base a un vantaggio selettivo dei rispettivi eterozigoti in ambiente che li favorisce, nella fattispecie nell'ambiente malarico. In effetti, in molte popolazioni umane che vivono o che hanno vissuto fino a 1-2 generazioni or sono in zone endemiche, i geni dell'Hb S o vari geni talassemici hanno frequenze tali da comportare spesso percentuali di eterozigoti fino al 20-30%, e percentuali di omozigoti intorno all'1-2%. Il «carico genetico» che ne deriva alla popolazione è perciò cospicuo, e ne pagano il prezzo gli omozigoti ammalati.

b) Anche il deficit geneticamente determinato di glicoso-6-fosfato-deidrogenasi (G6PD) (responsabile del favismo [v.] e di altre anemie emolitiche [v. ANEMIE] che possono essere scatenate da infezioni o dall'ingestione di certi farmaci) è ampiamente distribuito in zone malariche, e certamente le frequenze elevate osservate in tali zone sono spiegate da un processo di selezione del tipo appena delineato. Vi sono però due differenze importanti: 1) le conseguenze cliniche dannose dei geni enzimopenici (detti Gd^-) non sono uniformemente così gravi come quelle associate con l'omozigosi per talassemia o Hb S. Pertanto il costo genetico, in questo caso, è molto inferiore, e di conseguenza sarà inferiore il vantaggio dell'eterozigote necessario per bilanciare il polimorfismo; 2) siccome il gene *Gd* è sul cromosoma X, l'eterozigosi si verifica solo nel sesso femminile, e a causa dell'inattivazione di uno dei due cromosomi X nelle cellule somatiche (*fenomeno di Lyon*) essa comporta una situazione di mosaicismo, in cui cioè eritrociti normali e G6PD-carenti coesistono nel sangue delle eterozigoti. È proprio questa particolarità che ha permesso di dimostrare sperimentalmente *in vivo* che *P. falciparum* è effettivamente capace di discriminare tra i due tipi di eritrociti e si sviluppa preferenzialmente in quelli con G6PD normale, probabilmente trovando in quelli con G6PD carente condizioni ad esso meno favorevoli. Tuttavia, anche qui l'impedimento non è assoluto. Anzi, dobbiamo presumere che il parassita sia in grado di «adattarsi» a globuli G6PD-carenti, poiché nei maschi Gd^-, nei quali trova solo questi, ha dimostrato di svilupparsi con successo (essendo infatti la resistenza selettiva contro la m. limitata, come si è detto, alle femmine eterozigoti Gd^-/Gd^+).

c) Una situazione assai diversa dai due casi precedenti è stata dimostrata per il sistema di antigeni eritrocitari Duffy (v. SANGUIGNI GRUPPI). Questo caso riguarda soltanto *P. vivax*, che *in vivo* e *in vitro* risulta incapace di invadere eritrociti ai quali manchino entrambi gli antigeni Duffy (che sono, cioè, Fy^{a-}, Fy^{b-}). Questo ha fatto pensare che la sostanza chimica responsabile dell'antigenicità Duffy possa essere anche il recettore di membrana per *P. vivax*. Effettivamente in Africa occidentale, dove prevale il gene che dà il fenotipo Duffy negativo, malgrado la pesante oloendemia di *P. falciparum*, *P. vivax* è assente poiché la popolazione, essendone geneticamente immune, non lo trasmette.

Coltura in vitro dei plasmodi della malaria umana

Le prove raccolte sulla selezione malarica per i geni qui trattati sono consistite in studi epidemiologici, clinici, parassitologici (conteggio dei plasmodi nel sangue) e cellulari (su eritrociti parassitati raccolti dal sangue periferico di soggetti con infezione malarica). Tuttavia, fino a pochi anni or sono, un fattore limitante cruciale per l'approfondimento di queste indagini è consistito nell'impossibilità della coltivazione prolungata dei plasmodi umani. Questo problema è stato risolto nel 1976 da studiosi della Rockefeller University (New York), facenti capo a W. Trager, e del Walter Reed (Washington), facenti capo a C. L. Diggs. Questi AA. hanno realizzato colture continue di *P. falciparum* in globuli rossi umani sospesi o sedimentati in un terreno ricco di aminoacidi e contenente siero umano (le altre specie di plasmodi umani non sono ancora coltivabili). Le condizioni critiche che hanno permesso di ottenere crescita esponenziale del parassita con

fattori di moltiplicazione fino a 50 × in quattro giorni (ca. 2 cicli schizogonici) sono stati il controllo rigoroso del pH con un tampone efficace e l'impiego di una fase gassosa consistente di ca. 17% O_2 e 3% CO_2 (il resto è N_2). La coltura *in vitro* ha permesso immediatamente di verificare, in un sistema ben controllato, che eritrociti diversi da quelli degli adulti normali, ad es. quelli talassemici o quelli con Hb F, si comportano in modo diverso per quanto riguarda lo sviluppo di *P. falciparum*. In particolare, si è confermato che eritrociti con Hb S e parassitati vanno incontro rapidamente alla falciformazione; ed eritrociti G6PD-carenti in determinate condizioni non sostengono il ciclo infettivo alla stregua di quelli G6PD-normali. Inoltre, le colture *in vitro* aprono all'indagine sperimentale possibilità nuove importanti sia per la comprensione della biologia del parassita sia per applicazioni pratiche tendenti al controllo della m., ad es. le seguenti:

a) analisi delle forme mature del parassita, compresi gli schizonti che, a causa della loro assenza dal sangue circolante nell'infezione umana, si potevano recuperare, con evidenti difficoltà, soltanto da visceri interni *post mortem* o da placente *post partum*. Inoltre, è possibile ottenere e osservare *in vitro* il processo di differenziamento dai gametociti;

b) analisi chimica di parassiti in notevoli quantità per isolamento di componenti antigenici, potenzialmente utilizzabili per immunizzazione attiva;

c) studio della biochimica e della biologia molecolare di *P. falciparum*, compresa l'analisi dei fenomeni di sintesi macromolecolari e di replicazione, finora praticamente inesplorati;

d) studio genetico del parassita. Non soltanto si possono coltivare ceppi di varia provenienza e con proprietà diverse, ad es. resistenti a determinati farmaci, ma già è stata realizzata *in vitro* la selezione di un mutante clorochino-resistente. L'isolamento di altri tipi di mutanti richiederà l'introduzione di un nuovo terreno di coltura, solido o semisolido; potenzialmente questo permetterebbe di ottenere mutanti temperatura-sensibili, o bloccati in determinate fasi del ciclo schizogonico, tali da consentire di applicare al plasmodio molte delle metodologie sperimentalmente feconde della genetica microbica.

D'altro canto, non è ancora provato che gametociti sviluppati *in vitro* possano infettare con successo le zanzare; e comunque gli sporozoiti prodotti dalle zanzare non potranno certamente infettare *in vitro* i globuli rossi, a causa della obbligatorietà della fase pre-eritrocitica. Un ciclo completo del parassita malarico umano non si intravede ancora come realizzabile in laboratorio nel futuro molto prossimo.

In conclusione, mentre la sperimentazione su *P. falciparum* è entrata in una nuova era, i dati già acquisiti sui suoi rapporti con numerosi caratteri genetici dei globuli rossi costituiscono un esempio unico di come si possa comprendere l'adattamento biologico nella specie umana. La m. ha fornito i dati diretti più convincenti sulla selezione naturale per singoli geni rigorosamente identificati, e per lo stabilirsi di polimorfismi genetici bilanciati in molte popolazioni. Inoltre, poiché determinati fenotipi relativamente resistenti alla m. — principalmente quello G6PD-carente e quello talassemico — risultano da una varietà estremamente eterogenea di geni allelici o non allelici diversi — si può ritenere dimostrato in modo convincente il fenomeno della convergenza evolutiva anche nell'ambito della specie umana. È possibile che questa sia sopravvissuta, in zone pesantemente malariche, proprio grazie alla presenza di geni mutanti che allo stadio omozigote causano gravi malattie come il morbo di Cooley e la anemia falciforme. Ciò non fa che aumentare la nostra responsabilità nella cura e nella prevenzione di tali malattie. D'altro canto, mentre misure in questo senso già esistono e devono essere applicate più ampiamente e rigorosamente, la diminuzione progressiva delle rispettive frequenze geniche avrà luogo soltanto con la scomparsa del vantaggio selettivo degli eterozigoti, e cioè con il controllo radicale della m., che rimane l'obiettivo primario della malariologia.

Bibliografia

Allison A. C., *Br. Med. J.*, 1954, **1**, 290.
Butcher C. A., Mitchell G. H., Cohen S., *Nature*, 1973, **244**, 40.
Ceppellini R., *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1955, **20**, 252.
Haldane J. B. S., *Ric. Sci.*, 1949, **19** (Suppl. 1), 3.
Haynes J. D., Diggs C. L. *et al.*, *Nature*, 1976, **263**, 767.
Livingstone F. B., *Ann. Rev. Genet.*, 1971, **5**, 33.
Luzzatto L., *Blood*, 1979, **54**, 961.
Motulsky A. G., *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1964, **13**, 147.
Siniscalco M., Bernini L. *et al.*, *Bull. WHO*, 1966, **34**, 379.
Trager W., Jensen J. B., *Science*, 1976, **193**, 673.
Workshop on the Biology and in Vitro Cultivation of Malaria Parasites, *Bull. WHO*, 1977, **55** (2-3), 121.
Workshop on the Immunology of Malaria, *Bull. WHO*, 1979, **57**, Suppl. 1.

LUCIO LUZZATTO

Epidemiologia

Generalità

I fattori fondamentali del quadro epidemiologico della m. sono 3: *a*) la *sorgente d'infezione*, rappresentata dall'uomo malarico, portatore di gametociti nel sangue; *b*) il *vettore dell'infezione*, e cioè l'anofele che s'infetta sul gametifero; *c*) la *vittima*, e cioè l'uomo che viene punto dall'anofele infetto. Oltre a questi fattori principali ne entrano in gioco altri che modificano in vario modo l'andamento della trasmissione della m., e cioè: il clima, le condizioni del suolo, le specie e gli stipiti parassitari, l'immunità, le diverse misure di profilassi e gli interventi terapeutici. Mentre i primi 3 fattori sono pressoché costanti, gli altri sono variabili da una località all'altra, onde può dirsi che ogni zona malarica presenta un quadro epidemiologico peculiare.

La m. si dice *endemica* quando il livello di morbilità si mantiene a un dipresso intorno allo stesso valore; si dice, invece, *epidemica* quando dà luogo ad insolito aumento di morbilità e a molti casi di nuove infezioni. Nelle regioni a m. endemica il livello di morbilità è più o meno elevato in rapporto all'intensità della trasmissione, onde vi sono vari gradi di endemia malarica. Nei luoghi ove il grado di endemia è usualmente basso e in quelli dove, pur non essendovi m., vi sono condizioni adatte alla vita e allo sviluppo degli anofeli, si possono avere epidemie malariche, le quali sono più rare ove l'endemia è elevata in quanto la popolazione ha una sufficiente immunità. Epidemie, tuttavia, possono sempre verificarsi se in una zona ad endemia grave si ha immigrazione di soggetti non immuni provenienti da zona ipoendemica o salubre.

Clima e suolo. – Condizione essenziale perché si abbia trasmissione della m. è la presenza di soggetti infetti in località ove esistono condizioni di clima e di suolo adatte alla vita degli anofeli vettori e allo sviluppo del parassita nelle zanzare. Sebbene la m. possa diffondersi in tutte le regioni del mondo comprese tra le isoterme di temperatura adatta allo sviluppo del parassita nella zanzara, in pratica le regioni malariche sono comprese tra il 60° parallelo dell'emisfero boreale e il 32° di quello australe (Argentina), ma la maggiore incidenza si ha tra il 45° Nord e il 30° Sud (fig. 5). La temperatura e l'umidità sono fattori della massima importanza nella trasmissione della m. La

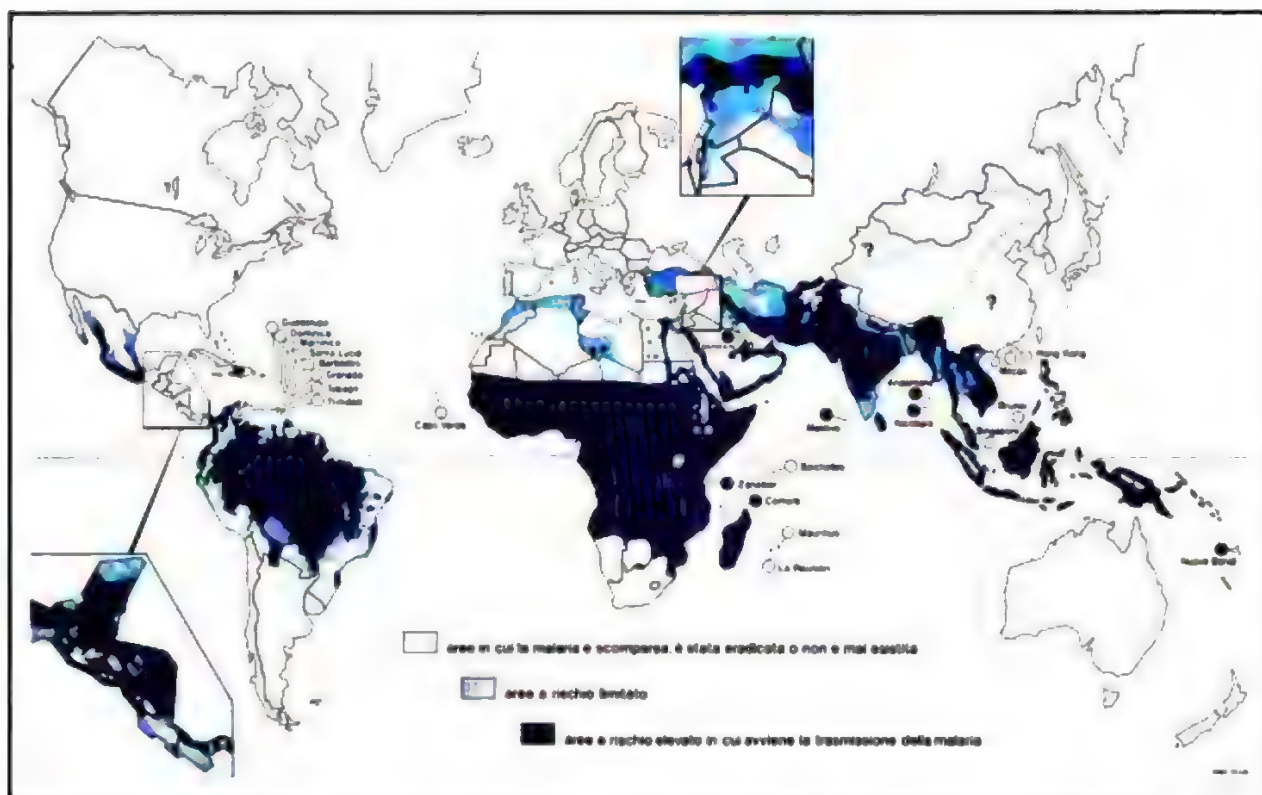



Fig. 5. Distribuzione della m. nel mondo, aggiornata al dicembre 1977. (*Da WHO, Weekly Epidemiological Record, 22, 1979*).

temperatura varia con l'altitudine, onde, oltre un certo limite variabile con la latitudine, non vi sono possibilità di trasmissione. Il freddo e il caldo eccessivo, impedendo lo sviluppo del parassita nell'anofele, ostacolano la trasmissione. Esistono fasce di temperatura, diverse secondo la specie del parassita, entro i cui limiti è possibile lo sviluppo del plasmodio nella zanzara. A questo principalmente è dovuta la distribuzione geografica di ciascun parassita. Il grado di umidità necessario perché gli anofeli possano vivere e moltiplicarsi è piuttosto elevato e al disotto del 50% la loro mortalità aumenta considerevolmente. Le precipitazioni atmosferiche hanno molta influenza nel favorire l'anofelismo perché, oltre a mantenere sufficientemente umida l'atmosfera, creano raccolte d'acqua adatte allo sviluppo larvale. La pioggia, se torrenziale, può ostacolare lo sviluppo degli anofeli perché, con le piene che determina nei corsi d'acqua, spazza via, uccidendole, le larve in sviluppo lungo i bordi dei fiumi e nel letto dei torrenti; essa può quindi determinare una momentanea diminuzione dell'anofelismo.

Le paludi, gli stagni, le raccolte d'acqua che, dopo le piene, residuano nel letto dei torrenti, nonché quelle che si formano nelle zone adiacenti ai corsi d'acqua ed ai laghi, rappresentano condizioni adatte alle larve di alcuni vettori; altri prediligono acque correnti. Importante è anche la salinità delle acque; i principali vettori italiani, ad es., preferiscono acque salmastre.

Sorgenti di infezione

Affinché gli anofeli s'infettino e trasmettano l'infezione è anzitutto necessario che essi pungano e succhino sangue contenente gametociti dei due sessi in numero sufficiente a favorire l'accoppiamento; è poi necessario che i gameti siano sessualmente maturi, e cioè né troppo giovani, né troppo vecchi.

Poiché la frequenza dei gametociti nel sangue è piuttosto variabile, è praticamente impossibile stabilire, in una popolazione malarica, quanti fra quelli che presentano parassiti nel sangue siano in grado d'infettare gli anofeli; esistono però densità minime al di sotto delle quali è impossibile che gli anofeli s'infettino.

Nelle infezioni sperimentali si nota la più grande variabilità sia nel numero di anofeli che s'infettano, sia nel numero di oocisti che si formano, cosicché, esaminando gli stomaci di diversi anofeli che abbiano punto uno stesso infermo, può accadere che, in alcuni, si trovino molte oocisti, in altri poche, in altri ancora nessuna.

Nelle regioni a m. endemica i gametociti sono di solito, numerosi nel sangue dei bambini e più scarsi in quello degli adulti; diminuiscono, quindi, con l'avanzare dell'età, onde sono particolarmente i bambini da 1 a 4 anni i portatori che più facilmente infettano le zanzare. Nelle infezioni primarie i gametociti compaiono nel sangue qualche giorno dopo l'inizio degli attacchi febbrili; nelle recidive, invece, i gametociti possono essere numerosi fin dall'inizio, onde, spesso, gli anofeli s'infettano più facilmente sui soggetti recidivi. I gametociti di *P. falciparum* a volte persistono nel sangue più a lungo di quelli di *P. vivax* e *P. malariae*; qualche volta costituiscono apparentemente il solo reperto del sangue periferico, cosa che si verifica specialmente nei soggetti curati con farmaci schizonticidi, i quali non distruggono le semilune.

Movimenti di popolazioni

Di particolare e attuale importanza nell'epidemiologia della m. è il movimento di popolazioni umane fra zone malariche e zone indenni. Oggi, infatti, in seguito all'eradicazione della m., raggiunta in varie regioni grazie alle campagne di lotta dirette dall'OMS, esiste la reale minaccia di reintroduzione della malattia a causa di immigrazioni di soggetti infetti. Tale pericolo sussiste maggiormente ove esistono condizioni locali atte a sostenere la trasmissione del parassita, fra le quali, essenziale, un'alta densità dei vettori. Triste esempio è dato dall'estensione della trasmissione di *P. vivax* avvenuta in Turchia negli anni '70 e dovuta alla migrazione interna di mano d'opera (ca. 500.000 lavoratori) sviluppatasi fra un importante focolaio riattivatosi nella piana di Adana, in seguito ad iniziative agricole in aree particolarmente fertili, e il resto del paese, e al contemporaneo aumento dell'anofelismo locale (*A. sacharovi*).

Vettori

La malaria umana viene trasmessa soltanto dalle femmine di *Anopheles* la cui presenza, tuttavia, non è necessariamente causa di m.

Perché la trasmissione della m. abbia luogo è necessario che gli anofeli pungano spesso l'uomo e che la densità della specie vettrice sia sufficientemente alta durante la stagione adatta allo sviluppo del parassita nella zanzara. Tale condizione è in rapporto diretto con l'estensione delle raccolte idriche idonee allo sviluppo larvale della specie. Vi è un punto, detto di *densità critica*, al disotto del quale la trasmissione diventa improbabile. Le specie che si nutrono esclusivamente di sangue umano hanno un punto di densità critica più basso di altre specie che si nutrono indifferentemente sull'uomo e sugli animali, onde possono trasmettere la m. anche se relativamente poco numerose.

La maggioranza delle specie di anofeli in condizioni sperimentali è suscettibile d'infettarsi nutrendosi di sangue malarico contenente gametociti. Sembra tuttavia che vi siano specie di anofeli particolarmente suscettibili all'infezione: alcune s'infettano più facilmente con *P. vivax* altre con *P. falciparum*. La frequenza delle infezioni da *P. ovale*, nelle regioni dell'Africa occidentale, è probabilmente in relazione alla maggiore suscettibilità al parassita di *A. gambiae* e *A. funestus*, principali vettori di m. in Africa.

Delle ca. 400 specie di anofeli esistenti nel mondo, quelle vettrici di m. sono ca. 50; vi sono poi specie che di solito non trasmettono l'infezione ma che in certe zone o in condizioni particolari si trovano infette in natura. In Europa i vettori sono: *A. maculipennis*, *A. messeae*, *A. labranchiae* e la sua varietà *atroparvus*, *A. sacharovi* (= *elutus*), *A. claviger* (= *bifurcatus*), *A. superpictus*, *A. sergenti*. La specie più largamente diffusa è *A. maculipennis* e le specie ad esso affini; in Italia, tranne *A. sergenti*, si possono trovare tutte le specie sopra menzionate; tuttavia, quando la m. infieriva, i vettori principali erano: *A. labranchiae*, *A. sacharovi* e *A. superpictus* (v. ZANZARE). Le altre specie, pure essendo numerose in varie zone, non avevano importanza nella trasmissione per la loro tendenza a pungere più il bestiame che l'uomo.

In realtà la maggioranza degli anofeli vettori di m. pungono sia l'uomo sia gli animali; quelli che hanno marcata preferenza per il sangue umano sono pochi, ad es. *A. gambiae* dell'Africa, *A. minimus* e *A. fluviatilis* dell'India.

Tenendo conto del fatto che il ciclo sporogonico del parassita nell'anofele dura più o meno a lungo in rapporto alla temperatura, è ovvio che per trasmettere la m. gli anofeli debbono vivere sufficientemente a lungo perché il ciclo si compia. La durata media di vita varia nelle diverse specie di anofeli e varia secondo la temperatura e l'umidità. La popolazione anofelica si riduce rapidamente, se l'umidità relativa scende al disotto del 60%. Secondo Russell, al disotto di tale limite non vi è trasmissione della m.: gli anofeli si allontanano dagli ambienti secchi.

Potenziale malariogenico di un'area

Secondo i concetti più moderni, elaborati dall'OMS, il grado di rischio di trasmissione della m. in una data regione dipende dal prodotto di due variabili che costituiscono il potenziale malariogenico di un'area: la recettività e la vulnerabilità. Per avere un significato reale, tale potenziale dovrà essere calcolato, in alcuni casi, in aree piuttosto ristrette, in quanto le condizioni essenziali per la sua valutazione potrebbero variare fra zone ecologicamente diverse.

Il concetto di recettività di un'area (già malarica) deriva, di riflesso, dalla capacità vettoriale degli anofeli locali durante la stagione della malattia. Ma, dato che alla base del calcolo della capacità vettoriale vi sono vari parametri di non semplice determinazione (preferenze alimentari degli anofeli, frequenza delle punture sull'uomo, probabilità di sopravvivenza delle zanzare nelle 24 h, durata del ciclo del parassita nell'insetto), e considerato che la densità dei vettori nelle aree già malariche è tornata, dopo la campagna di lotta, ai livelli originali, è stata suggerita una valutazione di pochi dati essenziali per stabilire il grado di recettività di un'area. Questi dati si basano sull'endemicità originaria, sulla storia della trasmissione della malattia e sulla presenza stagionale dei vettori, come anche sui valori riguardanti l'indice splenico, etc. In definitiva, la recettività può essere determinata semplicemente in base alla stabilità della m. (secondo la classifica proposta da Macdonald) e alla durata della sua trasmissione.

Per quanto riguarda invece la vulnerabilità di un'area, essa viene determinata, o dalla contiguità con regioni ove la m. è ancora presente o, in sostanza, dalla frequenza di casi importati. Il potenziale malariogenico di una data area potrà quindi essere classificato in base allo schema indicato nella tab. 1.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DEL POTENZIALE MALARIOGENICO DI UNA DATA AREA IN BASE AI LIVELLI DI VULNERABILITÀ

(*Receptivity to Malaria and Other Parasitic Diseases*, EURO Reports and Studies, 15, Regional Office for Europe, WHO, Copenhagen, 1979)

Vulnerabilità	Recettività		
	Bassa	Media	Alta
Bassa Aree con sporadici casi di malaria importata	potenziale basso	potenziale medio	potenziale alto
Alta a) Aree prossime a zone malariche b) Aree con immigrazione regolare da zone malariche c) Movimenti sporadici, ma di vaste proporzioni, di individui provenienti da zone malariche	potenziale medio	potenziale alto	potenziale alto

Immunità

Uno dei fattori che intervengono a rendere variabile l'aspetto epidemiologico delle diverse regioni malariche è rappresentato dall'immunità che le popolazioni esposte all'infezione acquistano, in grado più o meno elevato. Con il continuo soggiorno in zona malarica, e con il passare degli anni, l'immunità diventa sempre più solida e le continue nuove infezioni contribuiscono a mantenerla. Nelle regioni iperendemiche le manifestazioni morbose dell'infezione sono intense soprattutto tra i bambini, tra i quali la mortalità è spesso elevata; gli adulti ne sono di solito meno disturbati, hanno scarsi parassiti nel sangue e rari episodi febbrili, spesso sembrano del tutto sani.

Essendo l'immunità strettamente specifica per la specie di parassita che l'ha prodotta, l'infezione da una specie non conferisce alcuna immunità verso l'infezione causata dalle altre specie. L'aver sofferto di un'infezione da *P. vivax* non ha quindi alcuna azione protettiva verso le infezioni da *P. ovale*, *P. falciparum* e *P. malariae*, e viceversa. Anche l'immunità verso lo stipite è specifica, ma esistono ceppi di parassiti immunologicamente affini, per cui l'infezione da uno stipite conferisce a volte un certo

grado d'immunità verso stipiti affini, immunità tuttavia meno solida di quella prodotta verso il ceppo omologo.

Dopo la guarigione dell'attacco primario l'immunità si manifesta con la resistenza verso le nuove infezioni prodotte dallo stesso stipite parassitario e dalla stessa specie, le quali, tuttavia, possono dar luogo a brevi e fugaci fenomeni morbosi che di solito guariscono spontaneamente. Caratteristica della m. è il fatto che l'immunità viene meno periodicamente quando si verificano le recidive. Non v'è dubbio che le forme E, che continuano il loro sviluppo, abbiano parte importante nella genesi delle recidive. L'immunità che si acquista verso i parassiti dei globuli rossi non sembra avere influenza sulle forme E, ma i merozoiti emotropi da esse continuamente prodotti vengono distrutti per l'intervento di reazioni immunitarie dell'organismo, le quali vengono periodicamente meno. Le recidive sembrano, quindi, dovute all'affievolirsi dei poteri immunitari. Comunque, le recidive, come le reinfezioni, consolidano sempre più il grado d'immunità raggiunto dall'organismo; la presenza dei parassiti nell'organismo, anche quando non dà luogo a manifestazioni morbose, concorre a mantenere solida l'immunità, il che ha indotto E. Sergent e coll. nel 1926 a designare l'immunità nella m. come *premunizione* e a ritenerla legata alla presenza di parassiti nell'organismo. Vi sono, tuttavia, molti casi in cui l'immunità persiste più o meno a lungo anche dopo la apparentemente completa guarigione dell'infezione. Delle 3 forme d'infezione malarica, quella da *P. falciparum* conferisce immunità più labile delle altre, per cui la suscettibilità alle reinfezioni è maggiore; comunque, l'immunità acquistata con la prima infezione ha sempre un certo effetto protettivo ed è raro che una seconda infezione, contratta poco tempo dopo la guarigione della prima, evolva verso la perniciosità.

Una delle manifestazioni più evidenti dell'immunità nella m. è rappresentata dal parassitismo senza febbre, frequente ad osservarsi soprattutto nei bambini, i quali tollerano a volte gradi abbastanza elevati di parassitemia con poca o senza febbre. Tale tolleranza mantiene molto attiva la trasmissione; gli anofeli s'infettano in gran numero sui bambini di cui consolidano sempre più l'immunità con le continue reinfezioni. Nelle regioni a m. iperendemica e a trasmissione continua, dopo un'infanzia difficile e tormentata, gli adulti finiscono per vivere quasi senza disturbi, grazie alle continue reinfezioni che mantengono l'immunità.

È ormai accertato che l'immunità umorale svolge un ruolo essenziale fra i *meccanismi di resistenza acquisiti* verso la m. Nell'infezione umana si osserva un considerevole aumento delle immunoglobuline sieriche, anche se solo una parte di esse sono specifiche per i parassiti ed esplicano quindi una diretta funzione protettiva. Una serie di recenti esperimenti *in vitro* ha dimostrato la presenza di anticorpi appartenenti principalmente alla classe IgG, attivi sul ciclo eritrocitario del parassita, e in particolare sui merozoiti. Studi sulla m. *in vivo* hanno messo in evidenza, oltre ad un'azione protettiva dei macrofagi, anche una loro azione sinergica con gli anticorpi; è stata inoltre rilevata la presenza di anticorpi di origine materna. Un'immunità verso gli sporozoiti non è stata ancora dimostrata nell'infezione naturale, mentre lo è stata attraverso la vaccinazione con sporozoiti attenuati. Gli anticorpi protettivi agiscono nei confronti dei merozoiti eritrocitici prevenendo l'invasione di nuove cellule e, forse, nei confronti degli stadi intraeritrocitici maturi. Sono invece ancora sconosciuti gli anticorpi verso le forme esoeritrocitiche e i gametociti dei plasmodi in genere.

Non esistono nella m. prove dirette sufficienti a dimostrare un ruolo effettivo dei *meccanismi immunitari cellulomediati*. Esistono invece prove indirette che avvalorerebbero l'ipotesi di un'interdipendenza fra questi meccanismi e l'immunità umorale. L'attuazione di questi studi è stata possibile grazie all'infezione sperimentale di linee pure di roditori; è stato osservato che lo sviluppo di un'immunità acquisita si associa ad una notevole attività mitotica nel *pool* di linfociti T.

Una soppressione della risposta immunitaria è stata dimostrata nel corso dell'infezione malarica dei roditori, anche se ancora non è chiaro come tale immunosoppressione intervenga sulla risposta immunitaria al parassita stesso. Studi *in vitro* hanno dimostrato che durante il periodo della parassitemia si verifica una diminuzione della reattività linfocitaria sia verso i mitogeni dei linfociti T (fitoemoagglutinina), sia verso quelli dei linfociti B (lipopolisaccaridi batterici).

Malaria epidemica

Quando l'incidenza dei casi di m. in una regione cresce rapidamente al disopra del suo livello usuale o quando l'infezione si diffonde in un'area dalla quale era prima assente, la m. si designa «epidemica». Pampana (1969) rileva che le epidemie si sviluppano soltanto nelle zone non malariche, o con endemia a livello molto basso, nelle quali la popolazione è poco esposta a contrarre l'infezione per cui non riesce ad acquistare un grado d'immunità sufficiente a difenderla da un aumento improvviso della trasmissione. Le cause che determinano le epidemie possono essere le seguenti:

a) aumento della densità dei vettori. Un esempio di tale condizione si ha nell'epidemia occorsa a Ceylon nel 1934-35 per l'enorme aumento del vettore locale *A. culicifacies*. Si ebbero 5 milioni di casi con 81.500 morti. Un'epidemia consimile si ebbe in Etiopia nel 1958. Vettore: *A. gambiae*;

b) aumento dell'umidità relativa con conseguente aumento di durata della vita degli anofeli vettori;

c) introduzione di una nuova specie di anofele vettore in una regione; evenienza poco comune, che si verificò in Brasile nel 1930, quando casualmente venne importato dall'Africa *A. gambiae*, che si diffuse in un area di ca. 31.000 km², e fu molto laborioso eliminarlo;

d) diminuzione o scomparsa del bestiame da una zona che induce gli anofeli usualmente zoofili a pungere l'uomo;

e) introduzione di persone affette da m. in una zona salubre dove vi sono condizioni favorevoli alla trasmissione;

f) immigrazione massiva di soggetti non immuni in una zona malarica. Le gravi epidemie malariche che un tempo affliggevano la Campagna romana erano dovute al fatto che numerosi contadini di zone salubri delle Marche e dell'Umbria, durante l'estate, vi si recavano per i lavori agricoli e vi trovavano m. e anofelismo intensi.

Anatomia patologica

Le alterazioni particolarmente evidenti nella m. acuta sono quelle dovute all'accumulo di pigmento nei diversi organi. Il pigmento, liberato nel plasma con la segmentazione dei parassiti si accumula nei diversi organi e conferisce loro un particolare colorito bruno, noto come *melanosi*.

Le alterazioni degli organi sono in parte tossiche e in parte dovute all'intensa fagocitosi, alla stasi circolatoria e alla trombosi dei piccoli vasi e dei capillari. Si osservano degenerazioni, necrosi e atrofie del parenchima degli organi cui, quando la malattia dura da parecchio tempo, si oppongono processi rigenerativi.

Il reperto parassitario nel cadavere varia, nei casi di perniciosa, secondo il tempo trascorso tra la morte e l'autopsia; i parassiti nel cadavere continuano il loro sviluppo per parecchie ore.

Milza. – Il tumore di milza è caratteristico della m.; nella m. acuta l'organo è più o meno ingrandito secondo la durata della malattia. Il peso può raggiungere 700-800 g, la capsula è molto tesa, onde la rottura della milza non è rara tra i malarici, spontanea o provocata da traumi, anche lievi, all'ipocondrio sinistro. Al taglio la polpa si presenta semifluida, di color cioccolato; i follicoli non sono visibili perché sommersi nella polpa rigonfia ma, quando il tumore è meno acuto, spiccano sulla polpa scura per il loro colore grigio.

Nelle sezioni istologiche la polpa si presenta intensamente iperemica e piena di parassiti, che sono scarsi nei seni ove si addossano alle pareti, assieme a macrofagi contenenti pigmento. Il tessuto della polpa è iperplastico, i suoi elementi sono carichi di pigmento e contengono spesso parassiti fagocitati. Gli elementi linfatici dei follicoli non contengono mai pigmento, che si trova soltanto nelle cellule reticoloendoteliali dello stroma follicolare.

Nei casi d'infezione protratta e di infezioni ripetute la milza raggiunge dimensioni notevoli, a volte enormi (*m. cronica*): spesso il suo peso si aggira intorno ai 1000 g, ma può, in qualche caso, arrivare fino a 6 kg. La sua consistenza è dura, l'aspetto fibroso, la capsula si presenta opaca e biancastra con zone d'ispessimento bianche e lucenti; la melanosi è più o meno evidente a seconda del tempo trascorso dagli ultimi fenomeni morbosi: può anche mancare e la milza ha, allora, un colorito roseo; i follicoli sono aumentati di volume e spiccano sulla polpa scura.

Microscopicamente la polpa appare meno iperemica che nelle infezioni acute e mostra piccoli focolai di necrosi; i follicoli sono ingrossati e si nota cariocinesi degli elementi splenici e follicolari. Sebbene si svolgano processi di rigenerazione e di riparazione delle aree necrosate, nella m. cronica molti elementi splenici scompaiono e i seni si dilatano formando una rete di lacune venose; il reticolo si ispessisce fino a diventare fibroso e s'ispessiscono anche le pareti delle guaine e i setti.

Fegato. – Nelle perniciose il fegato si presenta più o meno melanotico secondo il tempo trascorso dall'inizio dell'infezione; appare, quindi, di colorito più o meno scuro. La capsula è distesa, la consistenza piuttosto molle. Microscopicamente si notano i vasi portali pieni di emazie parassitifere e di macrofagi con pigmento. Se prima della morte vi è stata insufficienza di cuore, si osserva anche stasi venosa. Le cellule epatiche sono spesso rigonfie o in degenerazione, contengono quasi sempre emosiderina, conseguenza della distruzione dei globuli rossi; a volte vi è necrosi a focolaio, più o meno estesa, cui si oppongono fenomeni rigenerativi. Nelle perniciose con ittero le distruzioni del parenchima sono molto estese. Le cellule endoteliali, attivate dal processo morboso, e le cellule di Kupffer contengono pigmento e parassiti fagocitati; spesso presentano alterazioni degenerative.

Quando la malattia è durata a lungo per ripetute infezioni, si hanno aumento del connettivo, soprattutto dei fasci periportali della capsula di Glisson, e ispessimento del reticolo; il fegato risulta, allora, molto aumentato di volume, di peso e di consistenza, la superficie si presenta finemente granulosa. In tali casi la melanosi, quando permane, è prevalentemente perilobulare.

Rene. – All'esame macroscopico i reni possono apparire ingrossati e melanotici nei casi di perniciosa. Alterazioni microscopiche possono spesso mancare; in casi d'infezione acuta da *P. falciparum* o d'infezione cronica da *P. malariae* possono presentarsi lesioni dovute a danno glomerulare.

Considerevoli progressi sono stati recentemente raggiunti nella comprensione della patologia renale da m. in seguito alla dimostrazione di depositi di complessi antigene-anticorpo nelle pareti dei capillari glomerulari di pazienti malarici. Esistono tuttavia differenze nel tipo di lesioni causate dalla m. acuta e da quella cronica, reversibili le prime, progressive le seconde. Le lesioni acute (transitorie-reversibili) sono state descritte nell'uomo in infezioni da *P. falciparum*; a livello del glomerulo sono stati messi in evidenza depositi di immunoglobuline (principalmente IgM) e complemento. Le lesioni croniche (progressive) sono associate all'infezione da *P. malariae*. Anche in questo caso sono stati osservati, con tecniche di immunofluorescenza, depositi granulari di immunoglobuline nelle pareti dei capillari glomerulari. Sono stati descritti due tipi di granuli, grossolani e fini; i primi formati prevalentemente da immunoglobuline della sottoclasse IgG3, i secondi da IgG2.

Non è ancora chiaro il rapporto causale fra m. e lesioni renali croniche; non è stato escluso infatti che i pazienti con danno renale siano più sensibili agli effetti oell'infezione malarica. Inoltre, non è noto perché solo una piccola parte dei malarici sia soggetta a nefropatia e per quali meccanismi le lesioni di tipo cronico siano presenti solo nei pazienti di quartana.

Midollo osseo. – Nelle perniciose la melanosi intensa conferisce al midollo osseo un peculiare colore scuro-cioccolato; nelle ossa lunghe parte del midollo giallo è trasformato in midollo rosso. L'esame degli strisci di midollo fa rilevare la presenza di molti parassiti e di gametociti in tutti gli stadi di sviluppo. Le cellule reticoloendoteliali sono ricche di pigmento e di parassiti fagocitati. Vi è aumento di cellule giovani della serie rossa.

Cervello e cervelletto. – Nelle perniciose la corteccia è iperemica e più o meno melanotica, di colorito grigio-scuro, spesso non uniforme, ma interrotto da aree più chiare. In casi di morte precoce la melanosi può mancare. Nella sostanza bianca, e particolarmente nel corpo calloso, nel ponte e nella capsula interna, si notano emorragie puntiformi riconoscibili perché non scompaiono con il lavaggio: sono più o meno numerose e disseminate nella sostanza bianca e sono dovute a trombosi ialina o parassitaria dei vasi minimi; si possono trovare anche in altre infezioni quali, per es., l'influenza o il morbillo, ma sono indizio sicuro di perniciosa quando ad esse si associ la melanosi.

Le alterazioni macroscopiche del cervelletto sono, nell'assieme, simili a quelle del cervello, ma le emorragie puntiformi si osservano nella sostanza grigia, cosa che si osserva solo eccezionalmente nel cervello.

Alle sezioni i capillari della corteccia si presentano pieni di globuli rossi, quasi tutti con parassiti adulti molto prossimi alla sporulazione, perché nel periodo compreso tra la morte e l'autopsia i parassiti continuano per un certo tempo il loro sviluppo (fig. 6). Nei capillari si trovano anche fagociti contenenti pigmento. Gli endoteli vasali presentano estese alterazioni rappresentate da vacuoli e gocciole di grasso nel protoplasma. In corrispondenza delle emorragie puntiformi nelle sezioni si notano il vasellino trombizzato con un centro necrotico e l'emorragia intorno al vaso; caratteristico il fatto che, mentre il vaso è pieno di emazie parassitifere, nella zona emorragica generalmente non ve ne sono.

Nella sostanza bianca, specie sotto gli strati più profondi della corteccia, si possono osservare nodi cellulari multipli, circoscritti, distribuiti a focolaio e somiglianti a tubercoli miliarici, noti come *granulomi di Durck*, dal nome dello studioso che li descrisse. Sono determinati da accumuli di cellule di glia intorno ad un capillare pieno di emazie parassitifere e di pigmento; molte di tali cellule sono in mitosi e nei granulomi di formazione meno recente assumono forma allungata e disposizione radiale intorno al vaso. I granulomi mancano nel ponte e nel midollo allungato e nella sostanza grigia dei gangli della base. Sembra che siano formazioni non regredibili, da alcuni ritenute causa di sintomi nervosi persistenti talvolta descritti nella m.

Le cellule nervose della corteccia mostrano alterazioni, quali rigonfiamento torbido e disgregazione granulare; il nucleo appare spesso alterato con spostamento del nucleolo e scomparsa delle fibrille. Nel cervelletto si può avere, in alcuni casi, la scomparsa delle cellule di Purkinje. Le cellule della glia presentano estese alterazioni con trasformazione ameboide degli astrociti. A volte si osservano anche fenomeni rigenerativi.

Recenti studi di popolazione in Gambia hanno indicato che la maggior frequenza di complicazioni cerebrali da *P. falciparum* si osservava in bambini fra 1 e 5 anni, età in cui i livelli anticorpali malarici erano notevolmente alti. È stato perciò suggerito che gli effetti di m. grave di tale gruppo di età potrebbero essere associati con, o causati da, risposte allergiche all'infezione malarica. Alcune recenti osservazioni fanno ritenere che meccanismi immunologici possano essere i responsabili dei danni vascolari.

Altri organi. – Negli altri organi e apparati la m. non determina alterazioni tali da comprometterne la funzione. Nelle perniciose può essere constatata una melanosi più o meno accentuata in tutti gli organi nei quali si determinano accumuli di parassiti nei piccoli vasi e rigonfiamento degli endoteli, che possono dar luogo a trombosi ialina o parassitaria.

Fig. 6. M. perniciosa comatosa. Capillari ed altri vasellini cerebrali il cui lume è occupato da un enorme numero di parassiti. (*Da Vernoni*).

Occorre, tuttavia, considerare che la perniciosa può sempre insorgere in soggetti affetti da altri processi morbosi. Sono stati descritti trombosi, emorragia e focolai di necrosi delle capsule surrenali. Secondo Seyfarth, tali lesioni sarebbero causa dei fenomeni comatosi, coleriformi e dell'algidismo delle perniciose.

Sintomatologia

Quadro clinico generale

L'*incubazione* della m. ha durata variabile entro certi limiti, sia secondo il soggetto, sia secondo la specie e lo stipite parassitario causa dell'infezione. Il periodo d'incubazione può dividersi in due fasi: *a*) quella dello sviluppo dei parassiti nel parenchima epatico (*fase esoeritrocitica*) che non dà luogo a fenomeni morbosi; *b*) quella dello sviluppo e della riproduzione dei parassiti nei globuli rossi (*fase eritrocitica*) fino a quando raggiungono il numero sufficiente a determinare l'attacco febbrile. In pratica, tuttavia, s'intende per incubazione il periodo compreso tra la puntura della zanzara infetta e la comparsa della febbre.

All'inizio dell'infezione lo sviluppo dei parassiti non è sincrono, sicché il numero di schizonti la cui segmentazione avviene nello stesso tempo è troppo piccolo per dar luogo alla reazione febbrile; il primo attacco febbrile si ha soltanto quando il numero di merozoiti prodotti da un gruppo di schizonti sporulanti supera il limite di tolleranza individuale (limite pirogenico), che è variabile da un soggetto all'altro. Sembra anche che la vitalità degli sporozoiti inoculati dagli anofeli abbia influenza sulla durata dell'incubazione, per cui gli sporozoiti che hanno soggiornato lungamente nelle ghiandole salivari di un anofele darebbero incubazioni più lunghe di quelle ordinarie.

La *febbre* è la manifestazione morbosa che domina il quadro clinico della m. L'attacco di prima invasione (febbre iniziale) spesso sfugge all'esame del medico il quale interviene quando già l'infezione ha assunto il suo decorso ordinario. Poiché all'inizio dell'infezione non vi è parallelismo di sviluppo dei parassiti, la segmentazione degli schizonti non è sincrona e la febbre iniziale è sovente irregolare, remittente e più o meno continua. Dopo tale periodo di febbre irregolare, l'infezione assume l'andamento tipico con accessi febbrili intermittenti, che possono essere terzanari o quartanari secondo la specie parassitaria che determina l'infezione.

Ciascuna specie di parassita può, poi, dar luogo ad una febbre quotidiana: *P. malariae*, quando nel sangue vi sono 3 generazioni che sporulano a 24 h di distanza; *P. vivax* e *P. falciparum*, quando ve ne sono 2. Quando, come di solito accade, una delle generazioni presenti nel sangue prevale sulle altre, la febbre assume il ritmo regolare, terzanario o quartanario, secondo la specie che determina l'infezione. Ogni quartana o terzana può, in qualsiasi momento, diventare doppia e, rispettivamente, tripla, o viceversa, il che significa che ogni infermo che ha la quartana o la terzana può avere nel sangue 3 o 2 generazioni di parassiti, anche se ne appare una sola. In generale, alla febbre iniziale irregolare segue una febbre intermittente quotidiana e solo più tardi la febbre assume il tipico decorso terzanario o quartanario; ma vi sono casi in cui la febbre si presenta terzanaria o quartanaria subito dopo la febbre iniziale che di rado manca.

Durante l'attacco febbrile sono state osservate varie modificazioni nella composizione del *sangue*, quali: *a*) diminuzione delle proteine del plasma con aumento relativo delle globuline; *b*) iperglicemia transitoria; *c*) ipocolesterolemia; *d*) riduzione dei fosfolipidi; *e*) aumento della potassiemia; *f*) diminuzione del sodio e dei cloruri. In alcune infezioni, soprattutto in quelle da *P. falciparum*, vi può essere ittero.

L'*anemia* è più o meno marcata e non è solamente in rapporto con la distruzione dei globuli rossi operata dai parassiti. A parte la rapida emolisi che si produce nell'emoglobinuria (v.), ad ogni attacco febbrile spesso corrisponde notevole distruzione dei globuli rossi con concomitante caduta della concentrazione dell'emoglobina. Secondo Zuckerman (1960; 1964), vi sarebbe una notevole distruzione di globuli rossi dovuta ad autoanticorpi. È stata riscontrata talora la presenza di agglutinine a freddo (v. AGGLUTININE FREDDE). I leucociti all'inizio dell'infezione aumentano di numero, ma in seguito diminuiscono, cosicché ordinariamente vi è leucopenia; tuttavia, nelle perniciose a sindrome colerica o dissenterica, è stata osservata leucocitosi persistente. I monociti sono sempre in aumento (15-30%); spesso contengono pigmento e in tal caso hanno valore diagnostico anche in apparente assenza di parassiti nei preparati di sangue.

Il *tumore di milza* è caratteristico dell'infezione malarica, si stabilisce rapidamente e il turgore aumenta con la febbre, durante la quale la milza è spesso dolente. Se l'infezione viene curata subito, la splenomegalia regredisce rapidamente, ma se viene lasciata a se stessa, o è mal curata e, soprattutto, se intervengono reinfezioni (frequenti a verificarsi nelle zone malariche), la milza assume dimensioni sempre più cospicue e non di rado raggiunge e supera l'ombelicale trasversa. La consistenza è molto aumentata. Nelle infezioni che si prolungano anche il fegato risulta più o meno ingrandito e aumentato di consistenza.

Le *urine* di solito non presentano alterazioni degne di nota, fatta eccezione di quelle modificazioni inerenti allo stato febbrile; nei casi gravi e nelle perniciose l'albuminuria è frequente e non di rado si rinvengono anche cilindri. Molti AA. hanno riscontrato una nefrosi in seguito ad infezione da *P. malariae*, fenomeno che sembra più frequente nei tropici (v. sopra: *anatomia patologica*). L'urobilina si trova spesso in cospicue quantità, soprattutto nelle infezioni da *P. falciparum*. In rari casi è stata osservata ematuria. Per quanto riguarda le urine nella emoglobinuria da m., v. EMOGLOBINURIA.

Infezione da Plasmodium vivax

Nota clinicamente come *terzana benigna*, è la forma d'infezione che ha la distribuzione geografica più ampia. L'incubazione è variabile secondo lo stipite parassitario; ordinariamente la sua durata oscilla tra 10 e 18 giorni, con una media di 14 giorni. Sono stati, tuttavia, osservati casi eccezionali con minimi di 8 e massimi di 31 giorni. Alcuni stipiti parassitari, ad es. quello olandese, possono dare lunghe latenze iniziali, con febbre insorgente 7-9 mesi dopo la puntura infettante.

L'attacco febbrile è preceduto da forte sensazione di freddo e da brividi intensi che durano ca. 1 h, durante la quale la temperatura sale fino a raggiungere i 40-41 °C, per ridiscendere poi tra sudori profusi. La curva termica ha un'ascesa e una discesa piuttosto ripide e la durata dell'attacco è di ca. 10 h. All'inizio della malattia si ha quasi sempre una febbre caratterizzata da parossismi ad andamento irregolare (fig. 7, *A*) e di durata piuttosto lunga; la curva febbrile è irregolare e a base larga; la febbre può durare anche 20 h e somiglia a quella della terzana maligna. Ben presto, tuttavia, la febbre assume l'andamento tipico intermittente, dapprima quotidiano (fig. 7, *B*) e poi terzanario, oppure, più raramente, direttamente terzanario (fig. 7, *C*). Gli attacchi febbrili, quando la febbre è diventata regolare e intermittente, si producono per lo più nelle prime ore del pomeriggio, ma spesso vi è tendenza all'anticipazione rispetto all'attacco precedente. Quando si è stabilito il ritmo regolare terzanario, tra i due parossismi vi è un giorno completo di apiressia, sebbene, non di rado, dopo qualche accesso, la febbre riprenda il ritmo quotidiano per diventare poi di nuovo terzanaria. Il reperto parassitario del sangue è in relazione all'andamento della febbre; nei casi tipicamente terzanari si osservano: *a*) all'inizio del brivido: parecchi schizonti in segmentazione; *b*) durante il periodo febbrile: trofozoiti giovani in gran parte anulari; *c*) nel giorno di apiressia: forme ameboidi; *d*) nelle 12 h precedenti il nuovo attacco febbrile: schizonti in divisione. Quando la febbre è quotidiana si osservano vari stadi di sviluppo in relazione alle 2 generazioni di parassiti in sviluppo. Naturalmente tali schemi non sono rigidi e riguardano soprattutto la maggioranza delle forme che si incontrano osservando i preparati di sangue. Il numero dei parassiti nel sangue non cresce indefinitamente; tranne casi eccezionali, non supera i 10.000 parassiti per mm^3; di solito non più del 20% dei trofozoiti raggiunge la maturità e gran parte dei merozoiti prodotti dagli schizonti rimane distrutta. Sembra che i merozoiti di *P. vivax* penetrino a preferenza nei reticolociti, per cui è probabile che il numero dei parassiti sia regolato da quello dei reticolociti presenti nel sangue. Tuttavia, sono stati descritti casi nei quali i parassiti si sono sviluppati illimitatamente.

L'attacco primario può durare a lungo, fino a 60 giorni, come risulta dalla m. sperimentale; di solito viene interrotto con la terapia, ma dopo la guarigione clinica molto spesso si hanno recidive. La percentuale di recidive, nei soggetti curati, dopo la cura è variabile. Negli infermi curati con la chinina di solito è del 50-60%, ma vi sono stipiti parassitari che danno percentuali più elevate o più basse. Anche la lunghezza del periodo di benessere tra l'attacco primario e la prima recidiva, e tra questa e quella successiva (se si verifica), è variabile secondo il ceppo, secondo il soggetto e il farmaco usato per la terapia. Vi sono casi di terzana benigna che recidivano a lungo e ostinatamente, altri nei quali la malattia guarisce con la fine dell'attacco primario o dopo la prima recidiva. Di solito la malattia dura ca. 1 anno, ma non sono rari i casi in cui l'infezione dura 2 anni; sono menzionati casi durati 3 e persino 5 anni, ma si tratta di evenienze non comuni. Le recidive sono dovute al permanere nell'organismo di forme esoeritrocitiche che non vengono distrutte dai farmaci antimalarici e mantengono l'infezione.

Infezione da Plasmodium falciparum

Nota clinicamente come *terzana maligna*, o *febbre estivo-autunnale*, o *terzana tropica*, o *subterzana*. Tra le infezioni malariche è quella che dà luogo ai fenomeni morbosi più intensi, per cui la malattia ha decorso spesso grave, a volte mortale, e si designa allora come *perniciosa*. Sebbene siano descritti casi gravi di infezioni da *P. vivax* e da *P. malariae*, la perniciosità è propria dell'infezione da *P. falciparum* che predomina nei climi tropicali e nelle regioni a clima temperato caldo, quale, ad es., la regione mediterranea, ove la temperatura è adatta allo sviluppo del parassita nell'anofele.

La durata dell'incubazione varia da 6 a 14 giorni, di solito è di 9-12 giorni; l'attacco febbrile può essere preceduto da prodromi che si manifestano qualche giorno o qualche ora prima dell'inizio della febbre e che consi-

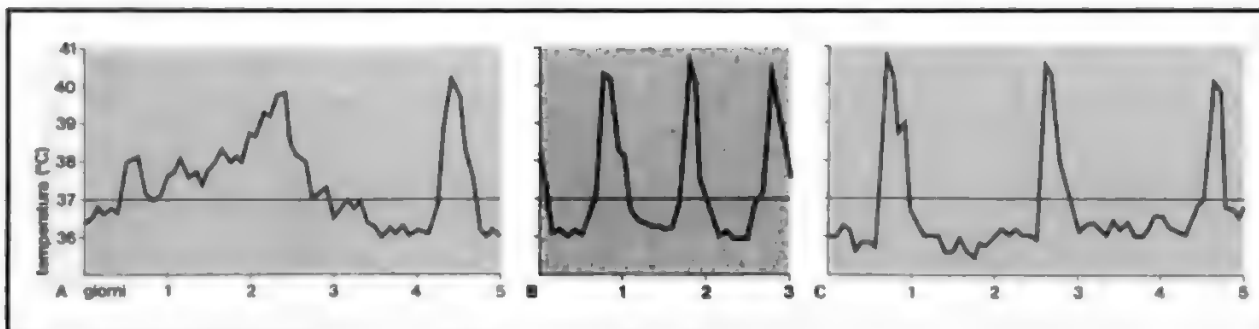



Fig. 7. Infezione da *P. vivax*. *A*) Febbre iniziale; *B*) febbre quotidiana; *C*) febbre terzanaria.

stono in: malessere, stanchezza, cefalea, vertigini, anoressia, diarrea, etc. Tali prodromi sono particolarmente frequenti nei soggetti nuovi all'infezione malarica e si esacerbano quando ha inizio l'attacco febbrile. Il brivido è meno costante e intenso che nelle altre forme d'infezione; a volte manca del tutto. La temperatura si eleva meno bruscamente, a volte gradualmente, e raggiunge valori generalmente elevati (40-41 °C); il parossismo febbrile dura 24-36 h o anche più; a volte l'attacco febbrile successivo ha inizio prima che sia cessato quello precedente: la febbre allora assume andamento continuo. La febbre continua è particolarmente frequente durante l'attacco di prima invasione, ma può diventare tale anche dopo essere stata intermittente. La lunga durata dell'attacco febbrile può rendere il periodo di apiressia così breve da passare inosservato, soprattutto se i rilievi termometrici vengono fatti irregolarmente.

La curva febbrile, quando la febbre è intermittente, ha base larga; il decorso della febbre è irregolare con elevazioni e remissioni della temperatura più o meno numerose. Marchiafava e Bignami (1900) hanno distinto nell'attacco febbrile tipico le seguenti fasi: 1) l'*elevazione iniziale*, che può essere rapida o graduale; 2) il *periodo di stato*, con oscillazioni della temperatura; 3) la *pseudocrisi*, cioè l'abbassamento della temperatura più o meno notevole, che può raggiungere l'apiressia; 4) l'*elevazione precritica*; 5) la *crisi*, con caduta della febbre fino all'apiressia (fig. 8), accompagnata, di solito, da profusi sudori. La curva febbrile può essere del tutto irregolare e l'andamento tipico descritto può rimanere più o meno modificato da oscillazioni supplementari per la presenza in circolo di varie generazioni di parassiti che si segmentano in tempi successivi; il sincronismo di sviluppo dei parassiti si stabilisce con difficoltà molto maggiore che nelle altre forme di m. Anche la reazione immunitaria che contribuisce a contenere l'invasione parassitaria appare meno pronta o, in ogni caso, meno efficace, per cui la parassitemia è spesso molto intensa: può quindi raggiungere valori molto elevati, fino a 300.000 parassiti per mm³. Tuttavia, le oscillazioni numeriche dei parassiti nel sangue periferico sono marcate e si possono avere in poche ore diminuzioni notevoli quando i parassiti adulti si accumulano negli organi interni ove si completa il loro sviluppo fino alla segmentazione. Vi sono, di solito, 2 generazioni di parassiti, che prevalgono e si segmentano a 24 h di distanza l'una dall'altra, le quali determinano l'elevazione iniziale e quella precritica. L'abbassamento di temperatura che si ha nella pseudocrisi può raggiungere l'apiressia: la febbre assume allora il tipo quotidiano intermittente. Uno dei 2 parossismi può attenuarsi fino a mancare, per eliminazione di una generazione di parassiti, e la febbre diventa allora tipicamente terzanaria. In genere i casi in cui la febbre è intermittente hanno decorso relativamente benigno.

Fig. 8. Infezione da *P. falciparum*, curva febbrile tipica. A) Elevazione iniziale; B) periodo di stato; C) pseudocrisi; D) elevazione precritica; E) crisi.

Il reperto del sangue periferico è costituito di solito soltanto da trofozoiti giovani anulari, ma quando la parassitemia è intensa possono comparire trofozoiti adulti con blocchetto di pigmento, schizonti e forme in segmentazione la cui presenza è quasi sempre indizio di tendenza alla perniciosità. Anche la parassitemia elevata è di per sé reperto allarmante; un'invasione parassitaria che superi il 20% dei globuli rossi, secondo Kitchen (1949), non è compatibile con la vita. I gametociti semilunari compaiono nel sangue dopo il 7° giorno di febbre, ma possono comparire più tardi; nel corso dell'infezione il loro numero è variabile: in certi periodi sono molto numerosi, onde gli anofeli s'infettano facilmente. Siccome vivono a lungo (20-25 giorni) e non rimangono distrutti dai comuni farmaci antimalarici (chinina, clorochina, etc.), i portatori di semilune rappresentano pericolose sorgenti d'infezione.

L'anemia prodotta dagli attacchi febbrili è spesso di notevole grado, soprattutto durante i primi attacchi febbrili, ma vi sono soggetti che tollerano l'infezione senza che si stabilisca anemia notevole; in altri invece, può aversi una riduzione dei globuli rossi fino a 2 milioni e l'emoglobina può scendere al disotto del 40%.

Nonostante l'intensità dei fenomeni morbosi e la possibilità che la malattia evolva verso la perniciosità, l'infezione da *P. falciparum* è quella che dura meno a lungo, ordinariamente 6-9 mesi, ma può guarire in 1 mese come può durare fino a 1 anno. Eccezionalmente sono stati osservati casi con una durata più lunga. Naturalmente non si può dire con precisione quanto duri la malattia lasciata a sé stessa, perché non vi è medico che non interverrebbe a curare una terzana maligna dopo averla diagnosticata; ma vi sono certamente casi di guarigione spontanea. La durata dell'infezione è stata stabilita per mezzo di osservazioni sulla m. sperimentale, nella quale l'intensità della parassitemia viene contenuta con piccole dosi di chinina.

Nell'infezione da *P. falciparum* le recidive sono frequenti, specie se il trattamento è stato eseguito con la chinina, ma non si hanno mai lunghe latenze fra le recidive, quali si osservano nelle infezioni da *P. vivax*; in genere i periodi di apiressia durano poche settimane. Non di rado, dopo aver ottenuto la scomparsa della febbre e dei parassiti con la chinina, la recidiva interviene dopo 7-14 giorni, ma col persistere dell'infezione le recidive si distanziano e i fenomeni morbosi si fanno meno intensi. Con gli antimalarici sintetici (v.) è oggi possibile eliminare rapidamente l'infezione dall'organismo. Le recidive, pur potendo dar luogo a fenomeni morbosi intensi, non tendono alla perniciosità; i casi descritti di perniciosa in recidivi si riferiscono, di solito, a malati gravi nei quali una cura insufficiente aveva portato ad una remissione dei sintomi. La perniciosità è caratteristica dell'attacco primario.

Forme perniciose. – Per perniciosa s'intende una forma d'infezione da *P. falciparum* di gravità tale da provocare per sé sola, senza complicazioni e in breve tempo, la morte. La gravità dell'infezione è in rapporto con la

enorme quantità di parassiti, la quale va giudicata dal reperto totale, cioè da quello del sangue e degli organi interni, perché a volte il reperto del sangue periferico è meno abbondante dell'altro. Le perniciose si osservano con particolare frequenza nella m. epidemica, quando cioè l'infezione da *P. falciparum* si diffonde tra persone del tutto nuove alla m.; possono manifestarsi in modo improvviso, a volte dopo 1 o 2 giorni di malattia. La perniciosità può manifestarsi o come aggravamento dei sintomi che accompagnano una febbre continua (*perniciose solitarie* o *subcontinue*), oppure improvvisamente, quando, con l'attacco febbrile, insorge un sintomo o una sindrome grave predominante, ad es., coma, delirio, eclampsia, etc. (*perniciose comitate*).

L'antica nosografia classificava la perniciose solitarie in: tifosa, biliosa e pneumonica, mentre quelle comitate venivano suddivise in: comatosa, tetanica, bulbare, eclamptica, cieca, colerica, dissenterica, cardialgica, etc.; le conoscenze attuali sulla m. rendono superflue le numerose distinzioni fatte dagli antichi, poiché in tutti i casi di perniciosa l'invasione parassitaria è enorme, ed è difficile attribuire la ragione della morte all'invasione particolare di un organo. Non v'è dubbio che i sintomi cerebrali siano dovuti ad accumulo dei parassiti nei vasi minimi e nei capillari cerebrali e che la stasi nei capillari, l'anossiemia e, soprattutto, le alterazioni gravi delle cellule nervose siano causa del sopore e del coma, nonché di altri sintomi eventuali e transitori, quali afasie, convulsioni, etc.; ma gli altri organi, anche se strapieni di parassiti, non danno sintomi riconoscibili, salvo alcuni, come il fegato con l'ittero. L'intestino è sempre molto pieno di parassiti, anche in morti di perniciosa che non hanno avuto sindromi coleriche o dissenteriche. A questo danno, in un certo senso meccanico, a livello dei capillari vanno aggiunte le alterazioni su base immunologica (cervello, rene) (v. sopra: *anatomia patologica*).

Delle varie forme di perniciosa quella *comatosa* è la più frequente e il coma ne è il sintomo dominante. Esso si manifesta in modo quasi improvviso sebbene sia spesso preceduto da intensa cefalea, stupore, sonnolenza e anche delirio. L'infermo sembra immerso in un sonno profondo dal quale neanche i più forti stimoli eccitanti valgono a scuoterlo; i riflessi superficiali e profondi sono spesso aboliti e permane di solito quello cremasterico. Vi è midriasi e talora anisocoria; nella congiuntiva si vedono spesso emorragie puntiformi che, con l'esame del fondo dell'occhio, si possono scorgere anche sulla retina.

Il coma termina quasi sempre con la morte preceduta da agonia piuttosto lunga; in rari casi esso si risolve con la terapia e allora gli infermi si risvegliano gradualmente senza ricordare nulla dei momenti che hanno preceduto il coma e del tutto incoscienti della gravità del loro stato. A volte, nelle perniciose, anche quando si riesce con la terapia ad abbassare la parassitemia a livelli minimi, non si riesce ad impedire la morte. Secondo Marchiafava e Bignami, in tali casi, anche se i parassiti sono stati distrutti, permangono le alterazioni da essi cagionate ed è a queste che si deve l'esito letale. Le perniciose subcontinue cedono più facilmente alla terapia quando si riesce ad abbassare tempestivamente il livello della parassitemia.

Le altre forme di perniciosa sono meno frequenti e si possono osservare nelle gravi ed estese epidemie malariche, nelle quali il loro numero è molto elevato. Nelle zone a m. iperendemica, dove gli abitanti sono più o meno immuni alla m., il numero di perniciose è esiguo rispetto al numero di casi d'infezione da *P. falciparum*, mentre nelle epidemie le perniciose sono frequenti a causa del notevole numero di infezioni primarie.

Oltre alle sindromi perniciose, un'altra grave complicanza dell'infezione da *P. falciparum* è l'emoglobinuria (v.).

Mentre la perniciosità si manifesta nel corso dell'attacco primario, l'emoglobinuria insorge in infermi che hanno sofferto di alcuni attacchi febbrili trattati senza inconvenienti con la chinina, nei quali una successiva dose del farmaco provoca in modo improvviso la sindrome emoglobinurica che si manifesta con febbre elevata, emolisi, vomito bilioso ed emissione di urine di colore ciliegia-scuro o caffè, seguite dopo poche ore da ittero. È molto probabile, quindi, che l'emolisi venga provocata da una reazione di ipersensibilità di tipo II farmaco (chinina)-dipendente. Tuttavia la chinina, pur agendo come causa scatenante l'attacco, non sembra che ne costituisca la sola e assoluta condizione determinante. Sono stati descritti casi di emoglobinuria in popolazioni malariche africane che non conoscevano l'uso della chinina, ma si tratta di casi rari e osservazioni isolate.

L'emoglobinuria ha durata variabile; l'attacco può durare ca. 24 h, ma può anche protrarsi a lungo, oltre una settimana. A causa della cospicua emolisi la ricerca di *P. falciparum* nel sangue riesce spesso negativa; la profonda anemia che consegue all'emolisi e l'anuria che si verifica in parte dei casi sono causa di morte in ca. il 25% dei casi.

Rari casi di emoglobinuria sono stati osservati anche in malarici trattati con antimalarici sintetici (mepacrina, proguanil, clorochina).

L'anatomia patologica, la sintomatologia e il decorso dell'emoglobinuria da m. sono trattati a parte (v. EMOGLOBINURIA).

Infezione da Plasmodium malariae

Nota clinicamente come *quartana*, è la forma d'infezione meno frequente, sebbene l'area di distribuzione sia più ampia di quella dell'infezione da *P. falciparum*, tanto che in passato era diffusa persino in regioni europee settentrionali, quale l'Olanda. L'infezione da *P. malariae* è presente e si diffonde in quelle regioni malariche ove la trasmissione è molto attiva, cioè nei tropici, perché gli anofeli s'infettano con *P. malariae* più difficilmente che con gli altri parassiti malarici. In condizioni sperimentali lo sviluppo del parassita nell'anofele si ottiene con maggiori difficoltà e il ciclo sessuale si compie in un tempo notevolmente lungo: a 25 °C richiede da 16 a 21 giorni ca. È quindi necessaria una lunga sopravvivenza degli anofeli.

Per tali ragioni la trasmissione dell'infezione richiede particolare abbondanza di anofeli vettori, nonché condizioni climatiche adatte alla loro lunga sopravvivenza.

Il periodo d'incubazione della quartana varia da 27 a 37 giorni, ordinariamente è di ca. 1 mese; a volte compaiono prima i parassiti, la febbre insorge ca. 2 giorni dopo, ma spesso i parassiti compaiono con l'inizio della febbre. Clinicamente la quartana è caratterizzata da accessi febbrili che insorgono ogni 72 h; tra un accesso febbrile e quello seguente vi sono, cioè, 2 giorni di apiressia (fig. 9). L'attacco febbrile è caratterizzato: 1) dal brivido prolungato e intensissimo, che può durare oltre 1 h; 2) dall'ascesa rapida della temperatura, che raggiunge massimi intorno ai 40 °C; 3) dalla discesa rapida con copioso sudore; 4) dalla durata dell'attacco, che è di ca. 13 h. Come nelle altre forme di m., la febbre iniziale con la quale comincia l'attacco primario può essere irregolare e non avere andamento quartanario, per la presenza nel sangue di varie generazioni parassitarie che si segmentano in tempi successivi; ma poi lo sviluppo dei parassiti si sincronizza e la febbre diventa regolare e intermittente.

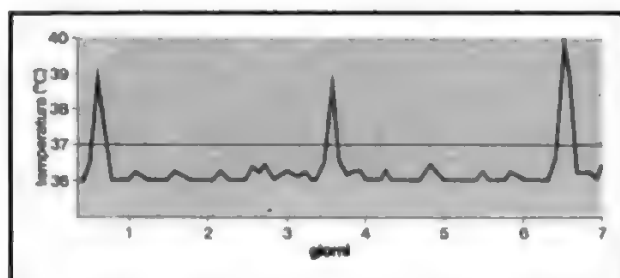



Fig. 9. Infezione da *P. malariae*: quartana tipica.

La sincronizzazione dello sviluppo dei parassiti può avvenire in modo che nel sangue ve ne siano da 1 a 3 generazioni. Se vi è una sola generazione, la quartana è *semplice* e i parossismi febbrili sono separati da 2 giorni di apiressia; se le generazioni sono 2, la quartana è *doppia* e si hanno 2 attacchi febbrili in 2 giorni consecutivi, seguiti da 1 giorno di apiressia; se vi sono 3 generazioni, la quartana è *tripla* e la febbre è quotidiana. Quando la febbre iniziale è irregolare, spesso la quartana diventa doppia o tripla per assumere in seguito il decorso semplice, ma può anche essere semplice all'inizio e diventare doppia o tripla più tardi.

Nella quartana semplice il reperto del sangue periferico è il seguente: all'inizio della febbre, durante il brivido, si osservano molti schizonti in segmentazione; durante la febbre: trofozoiti giovanissimi; nei 2 giorni di apiressia: trofozoiti progressivamente più adulti; nel giorno della febbre: schizonti in divisione. Il numero dei parassiti ordinariamente non supera valori di 8-10.000 per mm^3; di solito, dopo la febbre iniziale, scende intorno ai 5000.

L'infezione, lasciata a sé stessa, dura a lungo, a volte parecchi mesi; non di rado la febbre scompare, ma permangono i parassiti nel sangue per lunghi periodi. Le recidive dopo la cura sono frequenti e spesso ostinate; l'intervallo fra una recidiva e l'altra può essere molto lungo, di mesi e a volte di anni; la quartana è tra le infezioni malariche quella che può durare più a lungo: sono descritti casi recidivati dopo 30 anni e casi in cui la presenza del parassita nel sangue è stata rilevata in occasione di una trasfusione di sangue nella quale il soggetto infetto fungeva da donatore, non avendo più alcun ricordo dell'infezione sofferta. Molte volte, tuttavia, la quartana guarisce in tempo relativamente breve con la cura specifica. L'infezione di solito ha decorso benigno, ma nei vecchi e nelle persone debilitate può portare a rapida decadenza dello stato generale. Molti AA. hanno descritto una nefrosi da quartana e ritengono che essa sia una conseguenza frequente dell'infezione (v. sopra: *immunità*).

Infezione da Plasmodium ovale

L'infezione da *P. ovale* ha un decorso simile a quello della terzana benigna, ma notevolmente più mite. L'incubazione è in media di ca. 15 giorni, ma sono stati osservati casi di latenza primaria prolungata. La febbre iniziale irregolare si osserva meno frequentemente e in genere tende ad essere fin dall'inizio regolarmente terzanaria; anche quando inizia come quotidiana, rapidamente passa al ritmo terzanario. Il periodo del brivido spesso manca del tutto, nonostante che la temperatura s'innalzi bruscamente. I parossismi febbrili insorgono di solito nel tardo pomeriggio, o nella notte, e tendono ad affievolirsi in poco tempo; nella maggioranza dei casi l'infezione guarisce spontaneamente dopo 6 attacchi febbrili senza dare recidive. Anche quando persiste più a lungo, la febbre diventa lieve e finisce per scomparire assieme ai parassiti. Tale, almeno, è il decorso che si osserva nell'infezione indotta sperimentalmente, studiata in Inghilterra da James e coll. (1949). L'infezione è molto rara, se pure esiste, nei climi temperati, ma è comune in Africa (Zaire, Sierra Leone, Costa d'Avorio e, in genere, lungo le coste dell'Africa equatoriale).

Malaria cronica

Non è sempre facile stabilire una distinzione netta tra m. acuta e m. cronica, giacché molti medici considerano cronico ogni caso di m. che recidiva a lungo, il che accade tanto spesso che può considerarsi come decorso normale dell'infezione. In realtà il quadro che viene ordinariamente descritto come *m. cronica* è quello che si osserva tra gli abitanti delle zone malariche esposti a continue e ripetute reinfezioni.

La cronicità della m. si stabilisce dopo ripetuti accessi febbrili che insorgono per anni, ad intervalli di tempo più o meno lunghi, dovuti ad infezioni multiple e ripetute da *Plasmodium vivax*, *P. falciparum* e *P. malariae*.

Tra gli abitanti di zone ad endemia malarica grave le infezioni miste sono frequentissime e facilmente osservabili soprattutto fra i bambini. Durante l'infanzia si sviluppa quel grado di immunità che rende col tempo possibile vivere in zona malarica senza disturbi notevoli, immunità che può essere acquisita con gli anni anche dagli immigrati adulti, sebbene spesso con maggiore difficoltà. Quando i poteri immunitari non sono sufficientemente validi, o vengono a mancare, le frequenti invasioni parassitarie del sangue, gli attacchi febbrili che ne conseguono e l'anemia che si stabilisce danno luogo gradualmente al quadro della m. cronica, caratterizzato da cospicuo tumore di milza e dall'aumento di volume, spesso notevole, del fegato. Gli infermi si lamentano di cefalea, dolore lombare, vertigini, inappetenza, stanchezza, etc. Il grado di anemia spesso notevole, il colorito terreo e l'addome tumido conferiscono ai malarici cronici un caratteristico aspetto di profonda decadenza fisica, il quale, in realtà, si stabilisce solo in alcuni degli abitanti delle zone malariche. Non è raro, infatti, vedere in zone intensamente malariche uomini robusti con masse muscolari poderose che attendono normalmente al duro lavoro dei campi. Ma vi sono persone le quali non riescono ad acquistare quel grado d'immunità sufficiente a proteggerli dalle reinfezioni e allora dal quadro della m. cronica si passa a quello della *cachessia malarica*, caratterizzato da anemia intensa, deperimento grave, diminuzione delle facoltà intellettuali (soprattutto della memoria), completa inabilità ad ogni lavoro. La milza, enorme, è suscettibile di rottura; talvolta, per il rilasciarsi dei legamenti splenici, vaga come un tumore duro e mobile nell'addome. Possono verificarsi emorragie, particolarmente gravi quelle retiniche. Frequenti le metrorragie e l'aborto; spesso gli infermi soffrono di palpitazioni e nevralgie, il respiro è corto. L'anoressia è frequente e, data l'incapacità al lavoro retribuito, la nutrizione diventa insufficiente, onde il grado di cachessia può aumentare fino ad essere incompatibile con la vita.

Occorre tener conto, tuttavia, che la frequente presenza nelle zone malariche dell'anchilostomiasi (v.) e della leishmaniosi (v.) viscerale può a volte indurre a considerare come cachessia malarica casi nei quali l'anemia intensa o il tumore di milza sono dovuti ad altre cause.

Diagnosi

La diagnosi di m. si fa sempre molto facilmente mediante l'esame di sangue che va eseguito su striscio e in goccia spessa. È opportuno effettuare il prelievo del sangue in modo da potere eseguire l'esame in entrambi i modi; se lo striscio è negativo per la ricerca dei parassiti, va esaminata anche la goccia spessa. Per l'esecuzione degli indici parassitari delle popolazioni malariche di solito si esaminano soltanto le gocce spesse.

Il sangue va prelevato su vetrini puliti e ben detersi, senza tracce di acidi o di grasso. Si punge il polpastrello di un dito con un ago, meglio se di Franke, dopo averlo pulito accuratamente. Si lasciano uscire 1-2 gocce di sangue, che si asciugano con garza e poi si raccoglie su un vetrino una piccola goccia di sangue che viene strisciata con un vetrino coprioggetto in modo da ottenere uno striscio sottile che asciughi rapidamente all'aria e che viene quindi fissato per un minuto in alcol metilico.

Per la goccia spessa si preleva sul vetrino una goccia di sangue piuttosto grossa che si allarga circolarmente con un ago o con l'angolo di un altro vetrino ripetutamente su una superficie corrispondente ad un dischetto di ca. 1 cm di diametro fino ad ottenere la defibrinazione. Si evita così la retrazione del coagulo che porterebbe al distacco della goccia spessa dal vetrino. Si lascia quindi seccare il sangue, senza fissarlo, per permettere la lisi dei globuli rossi da parte della soluzione colorante ipotonica.

Per la colorazione generalmente si usa il liquido di Giemsa (1 ml per 20 ml di acqua distillata neutra), nel quale si lascia il preparato per ca. 20 min. Quindi si lava rapidamente sotto acqua corrente e si lascia asciugare. Altri metodi di colorazione quali il Leishman e altri danno ottimi risultati (v. SANGUE), ma non superiori al May Grünwald-Giemsa.

L'immensa area di distribuzione della m. e la sua diffusione nelle regioni tropicali e subtropicali rendono molto ampio il quadro della diagnosi differenziale, la quale investe un gran numero di malattie da protozoi, da germi e da virus. Nei nostri climi le malattie che più spesso occorre distinguere dalla m. sono: la febbre tifoide, la brucellosi, le febbri settiche, la leishmaniosi viscerale, la tbc, l'influenza, alcune rickettsiosi, l'ascesso epatico da *Entamoeba histolytica* e tutte le diverse malattie che possono essere simulate dalle forme gravi d'infezione da *P. falciparum*, specie dalle perniciose. Tutte le difficoltà diagnostiche vengono prontamente eliminate dall'esame di sangue che va eseguito senza indugio, sempre che vi siano ragioni per sospettare la m. Una curva febbrile eseguita con cura e con rilievi termometrici sufficientemente frequenti (ogni 4 h) può fornire al medico un elemento assai utile per la diagnosi, ma l'esame di sangue non deve essere mai omesso. Quando non sia possibile eseguirlo con la sollecitudine necessaria, conviene, in attesa dell'esito dell'esame del sangue, trattare immediatamente l'infermo con dosi adeguate di chinina (v. sotto), anziché perdersi in disquisizioni diagnostiche. Il ritardo della terapia specifica in un infermo affetto da infezione da *P. falciparum* può riuscire fatale e non vi è alcuna malattia febbrile in cui, soprattutto all'inizio, l'uso della chinina possa riuscire dannoso. In caso d'incertezza, ad es., tra una febbre malarica ed una febbre settica, conviene somministrare anche i sulfamidici che hanno notevole azione, soprattutto su *P. falciparum*. Il concetto *ex iuvantibus* nel caso della m. ha notevole valore diagnostico quando non sia possibile eseguire l'esame di sangue; una febbre che non ceda alla chinina né agli antimalarici sintetici non può essere malarica. Nelle zone malariche vengono spesso curati come malarici, infermi affetti da altre malattie febbrili i quali, avendo precedenti malarici, presentano spesso notevole tumore di milza, che sembra avvalorare la diagnosi. L'inverso accade quando persone che hanno soggiornato in zona malarica vengono colpite dalle manifestazioni morbose dell'infezione dopo essere ritornate in zona salubre. Specie se il soggiorno è stato breve, gli infermi omettono di riferirne al medico ed è quindi necessario raccogliere con molta cura la storia di un infermo colto all'improvviso da parossismo febbrile con temperatura elevata.

La diagnosi è, fino ad un certo punto, più agevole se la febbre è preceduta da brividi intensi, ha durata breve e cessa tra sudori profusi: ciò ha valore soprattutto per le infezioni da *P. vivax* e da *P. malariae* che hanno decorso piuttosto benigno; ma nelle infezioni da *P. falciparum*, che sono quelle che richiedono una diagnosi molto pronta, il periodo del freddo può essere meno caratteristico o mancare del tutto, la febbre è spesso continua o subcontinua e le intermittenze, quando vi sono, possono essere così brevi da passare inosservate. Tale andamento, caratteristico dell'attacco di prima invasione della terzana maligna, è quello che più facilmente può venir confuso con altre malattie infettive febbrili, e un ritardo nella diagnosi può riuscire fatale all'infermo giacché, come si è detto, la perniciosità è propria dell'attacco primario.

La diagnosi dell'emoglobinuria (v.) da m. è facile; la febbre, il colorito scuro delle urine, l'anemia e l'ittero sono sintomi che si stabiliscono in tempo così breve da non lasciare dubbi sulla diagnosi. La storia di una m. pregressa e la circostanza, che quasi sempre si verifica, dell'insorgenza dell'attacco dopo la somministrazione di chinina rendono questa forma di emoglobinuria inconfondibile con le altre (v. EMOGLOBINURIA).

Prognosi

La prognosi nelle infezioni da *P. vivax* e da *P. malariae* è sempre benigna, anche quando, come può verificarsi durante la febbre iniziale, esse danno luogo a manifestazioni morbose intense. In quei casi in cui l'infezione colpisce persone di età avanzata o debilitate da altri processi morbosi, l'aggravarsi delle condizioni di decadimento fisico preesistente rende la prognosi più cauta specie se, per il ritardo nella diagnosi, l'intervento terapeutico è tardivo. Nelle persone di salute malferma possono insorgere polmoniti insolitamente gravi che annullano il beneficio della cura specifica dell'infezione malarica.

Sempre riservata è invece la prognosi nell'infezione da *P. falciparum*, soprattutto quando il reperto del sangue periferico mostra parassitemia di grado elevato e presenza in circolo di forme con blocchetto di pigmento e di schizonti. In tali casi, anche se l'infermo non presenta al momento dell'esame i fenomeni morbosi propri della perniciosità, è prevedibile che l'attacco pernicioso insorga, né riesce ad impedirlo il pronto intervento terapeutico con la chinina. Quando la perniciosità si è dichiarata, la prognosi è sempre grave ma non necessariamente infausta, perché la guarigione è possibile anche quando si è determinato il coma. In tali casi la prognosi deve essere guidata dall'esame accurato di tutti i sintomi, soprattutto di quelli che derivano dai perturbamenti delle funzioni nervose e circolatorie. Il coma profondo con la respirazione difficile, interrotta, stertorosa; la risoluzione muscolare con abolizione dei riflessi; la dilatazione del cuore; il polso frequente e aritmico; i segni del collasso, specialmente l'algidismo e la cianosi con sudore freddo e viscido, sono sintomi che rendono la prognosi estremamente severa, specie se ad essi si accompagni un grado molto elevato di parassitemia. D'altra parte la diminuzione del numero dei parassiti nel sangue periferico non

è sufficiente a migliorare la prognosi, se lo stato generale e i sintomi di perniciosità non regrediscono, e a volte si vedono morire ammalati di perniciosa con reperto parassitario del sangue scarsissimo. Estremamente grave è la prognosi nelle perniciose coleriche e algide ed è del tutto infausta in quelle con sintomi bulbari. Quando la perniciosa guarisce, i sintomi a carico del sistema nervoso regrediscono rapidamente, ma a volte possono persistere disturbi per un certo tempo.

Sempre riservata è la prognosi nell'emoglobinuria (v.) da m.

Terapia

L'infezione malarica si cura con i sali di chinina (v.) o con gli antimalarici sintetici (v.).

Chinina

La chinina agisce soprattutto distruggendo i trofozoiti; sugli schizonti ha minore azione. Somministrata per bocca o per via parenterale agisce prontamente, per la rapidità con cui viene assorbita, onde il suo uso riesce particolarmente utile quando è necessario agire senza indugio sulla carica parassitaria del sangue, soprattutto nei casi gravi di infezione da *P. falciparum*. Dato il suo peculiare raggio di azione, la chinina agisce con maggiore efficacia se somministrata quando ha inizio l'apiressia; ma nei casi con manifestazioni morbose gravi va usata senza indugio e a dosi adeguate. Al vantaggio del rapido assorbimento, che rende la chinina preziosa nei casi gravi di m., si oppone, tuttavia, l'inconveniente della rapida eliminazione, onde per mantenere nel plasma la concentrazione di farmaco idonea all'azione antiparassitaria richiesta sono necessarie dosi piuttosto elevate e ripetute.

Nella terapia della m. occorre distinguere la cura dell'attacco primario dell'infezione da *P. falciparum* da quella delle altre forme di infezione e delle recidive. Nell'infezione primitiva da *P. falciparum* incombe sempre il pericolo della perniciosità e bisogna considerare che di rado l'infermo ricorre al medico al primo attacco di febbre; più spesso il medico si trova di fronte ad un infermo che ha febbre già da qualche giorno ed è ben noto che la perniciosità può dichiararsi fino dal 2° o 3° attacco febbrile. Quindi, nei casi gravi di terzana maligna o di perniciosa, occorre somministrare 2 g di cloridrato di chinina per iniezione endomuscolare e, ove le condizioni dell'infermo permangano gravi, dopo 12 h si farà una seconda iniezione di 1 g di chinina. Si continua poi la cura con 2 g al giorno, somministrati in due dosi da 1 g a distanza di ca. 6 h e, non appena le condizioni dell'infermo lo consentano, la somministrazione sarà fatta per bocca. Le iniezioni di chinina vanno limitate al minimo indispensabile perché molto dolorose e perché possono causare necrosi dei tessuti. La via venosa si può tentare in tutti quei casi gravissimi di perniciosa in cui le condizioni di collasso rendano dubbio il pronto assorbimento del farmaco, ma non sempre l'iniezione endovenosa raggiunge lo scopo e la morte può aversi 24-48 h dopo l'inizio della terapia, mentre può accadere che casi gravissimi vengano dominati con le iniezioni endomuscolari. Per queste riesce particolarmente vantaggiosa la formula del Gaglio (cloridrato di chinina 0,40 g, uretano etilico 0,20 g, acqua distillata 1 ml), che rende indolori le iniezioni. Per le iniezioni endovenose si diluiranno 0,50 g di cloridrato di chinina in 10-20 ml di acqua iniettando a gocce in 10 min. Oltre alla cura specifica, nei casi gravi, quando insorgono sintomi di collasso circolatorio, sono necessari tutti i sussidi terapeutici usuali e si somministreranno analettici o cardiotonici; nelle forme coleriche o dissenteriche si somministreranno gli oppiacei; negli stati di intensa agitazione o di delirio si potrà ricorrere alla morfina, la quale riuscirà utile anche nei rari casi di forme cardialgiche. Nelle forme con sindromi intestinali coleriche o dissenteriche che si accompagnano a disidratazione gioveranno le fleboclisi e, ove si stabilisca intensa anemia, si ricorrerà alla trasfusione di sangue.

Cessato lo stato di gravità, la cura chininica sarà continuata per via orale, alla stessa dose di 2 g quotidiani, fino a quando si sarà ottenuta la scomparsa della febbre e dei parassiti dal sangue. È preferibile tuttavia proseguire la cura con clorochina o amodiachina. Le dosi di sali di chinina qui consigliate sono quelle dettate dall'esperienza delle forme gravi di m. della Campagna romana (Marchiafava e Bignami); esse sono state per molto tempo considerate eccessive dalla maggioranza degli AA. per i quali una dose di 1,50 g è già considerata elevata. In realtà quando in Italia era diffusa la m. i ceppi italiani di *P. falciparum* richiedevano dosi di chinina superiori a quelle necessarie per altri ceppi.

Nelle infezioni gravi dei bambini da 1 a 3 anni si potranno somministrare 400-500 mg di cloridrato di chinina, seguiti, se la gravità permane, dalla stessa dose dopo 12 h; in quelli da 4 a 8 anni, 1 g eventualmente seguito da 500 mg dopo 12 h; in quelli da 9 a 12 anni 1 g seguito da 1 g dopo 12 h (se necessario); dai 13 anni in poi le stesse dosi usate per gli adulti.

Nei bambini, ancora più che negli adulti, la via parenterale va limitata al minimo strettamente necessario e, sempre che sia possibile, evitata.

In linea generale sia per la chinina sia per i farmaci sintetici si potrà, nella cura dei bambini, applicare la formula:

$$\frac{\text{dose dell'adulto} \times \text{peso del bambino (in kg)}}{70}$$

Per le infezioni da *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale* la terapia con la chinina è stata sostituita da quella eseguita con gli antimalarici sintetici (v.) che presentano molti vantaggi rispetto alla chinina.

Antimalarici sintetici

Tranne nei casi gravi, nei quali la chinina riesce vantaggiosa, non appena cessa lo stato di gravità, e in tutti gli altri casi di m., qualunque sia la specie del parassita che ne è causa, per la terapia si usano gli antimalarici sintetici (v.), soprattutto i 4-aminochinolinici, che presentano il vantaggio della dose utile minore, dell'azione prolungata e della cura radicale dell'infezione da *P. falciparum*, che viene eliminato dall'organismo, risultato che richiederebbe prolungate somministrazioni di chinina, che possono dare luogo alla grave complicazione dell'emoglobinuria (v.).

1. *4-aminochinolinici*. – Sono tra i più efficaci antimalarici ad azione soppressiva, distruggono cioè i parassiti dei globuli rossi (tranne i gametociti di *P. falciparum*) eliminandoli dal sangue in breve tempo. Più largamente usati sono la clorochina e l'amodiachina.

Della *clorochina* si usa il difosfato (N.R.: Aralen, Avlochlor, etc.) contenente il 62% di base, oppure il solfato (N.R.: Nivaquine) che contiene il 76,5% di base. Più usato è il difosfato; per la terapia dell'attacco acuto si somministra alle seguenti dosi: 1° giorno, 600 mg di base (= 4 compresse) e dopo 6 h altri 300 mg; nei due giorni successivi 300 mg di base al giorno; in totale 1500 mg di base, che sono sufficienti per ottenere la scomparsa della

febbre e dei parassiti dal sangue. Le stesse dosi si usano per il solfato (N.R.: Nivaquine). L'assorbimento del farmaco è rapido: esso si accumula negli organi, dove persiste a lungo e viene eliminato lentamente dall'organismo; così con una terapia di soli 3 giorni, si ottiene un effetto molto prolungato. La clorochina cura tutte le forme di m. umana ed elimina completamente l'infezione da *P. falciparum*, di cui tuttavia non distrugge i gametociti (semilune), che possono permanere per un certo tempo nel sangue dopo la guarigione, ma si possono facilmente eliminare con la primachina (v. sotto). Sebbene curi rapidamente l'infezione da *P. vivax* e *P. malariae*, la clorochina non sempre riesce ad impedirne le recidive, perché non ha azione sulle forme E che eventualmente permangano nell'organismo.

Nei casi gravi si può usare la via parenterale (le fiale Bayer contengono 250 mg di base) purché il farmaco non sia già stato somministrato per via orale. Una improvvisa concentrazione elevata del farmaco nel plasma può determinare collasso cardiocircolatorio a volte così grave da riuscire fatale. Per ciascuna iniezione della soluzione al 5% di clorochina non vanno superati i 10 ml pari (secondo il sale) a 300-400 mg di base, che potranno essere ripetuti secondo la necessità; comunque non più di 900 mg il primo giorno e 300 mg nei giorni successivi preferibilmente per via orale.

Nei bambini la dose singola sarà di 5-10 mg/kg. Comunque la via parenterale è sconsigliabile nei bambini, nei vecchi e nei soggetti in condizioni generali scadenti. Per via orale la clorochina non dà luogo a disturbi; in qualche caso sono stati osservati fugaci turbe dell'accomodazione visiva, vertigini, anoressia, spasmi gastrointestinali che si dileguano rapidamente con la sospensione del farmaco, che viene somministrato per soli 3 giorni.

Per la profilassi negli adulti si somministrano 300 mg per settimana (2 compresse); nei bambini da 1 a 3 anni 50 mg, da 4 a 6 anni 100 mg, da 7 a 10 anni 150 mg, da 11 a 15 anni 225 mg (Covell e coll., 1955). La somministrazione del farmaco va iniziata una settimana prima del soggiorno in zona malarica, e terminata 4 settimane dopo.

In Brasile Pinotti, nel 1954, ha usato con successo per la profilassi di massa il sale da cucina mescolato con clorochina (difosfato) in proporzione di 30 mg di base per 10 g di sale, stimando che ogni persona avrebbe così ingerito 40-45 mg di clorochina al giorno e in pratica ca. 300 mg per settimana cioè la usuale dose profilattica. Tale miscela ha subito varie modificazioni nei diversi luoghi dove è stata sperimentata.

L'*amodiachina* (bicloridrato) è in commercio sotto varie denominazioni (N.R.: Camoquin, Miaquin, etc.). In U.R.S.S. è stata sintetizzata la cycloquine affine all'amodiachina. Il farmaco ha la stessa efficacia della clorochina, ma sembra che abbia azione più rapida. Non dà luogo a fenomeni tossici accessori. Per l'attacco acuto si somministrano 600 mg di base il 1° giorno, seguiti da 400 mg nei due giorni successivi. Ciascuna compressa contiene 200 mg di base: per la profilassi si somministrano 400 mg per settimana agli adulti; nei bambini da 1 a 3 anni 100 mg, 150 mg dai 4 ai 6 anni, 200 mg dai 7 ai 10 anni, 300 mg dagli 11 ai 15 anni.

2. *8-aminochinolinici*. – Sono farmaci piuttosto tossici, perciò vanno usati con prudenza. Alle dosi indicate eliminano rapidamente i gametociti di *P. falciparum* (semilune).

Agiscono anche distruggendo le forme E nel fegato, pertanto sono usati per evitare le recidive di *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*. A tale scopo più usata è la *primachina*, spesso associata a farmaci schizonticidi (clorochina, mepacrina, etc.); di solito viene somministrata alla dose di 15 mg al giorno per 10-14 giorni dopo la fine della terapia schizonticida.

Anche la *pamachina* (N.R.: Plasmochin) è stata usata allo stesso scopo cioè per eliminare le semilune dal sangue, e le forme E dagli organi ma a dosi superiori: 8-10 mg 3 volte al giorno per 10-14 giorni. Tuttavia la primachina è indubbiamente preferibile.

Alle dosi indicate i due farmaci non danno luogo a fenomeni tossici, ma a dosi maggiori possono determinare metemoglobinemia, cianosi, dolore epigastrico, crampi addominali. Nei soggetti con eritrociti deficienti dell'enzima glicoso-6-fosfato-deidrogenasi, frequenti soprattutto nella razza negra, gli 8-aminochinolinici possono determinare il quadro grave di un'emolisi acuta con febbre e ittero (v. EMOGLOBINURIA).

3. *9-aminoacridine*. – Dei derivati acridinici la *mepacrina* (N.R.: Atebrin, Italchina, etc.) va considerata come uno tra i più efficaci antimalarici e ha dominato nella terapia della m. dal 1932 alla fine della II guerra mondiale. Successivamente è stata usata sempre meno sia per alcuni fenomeni tossici, cui può a volte dar luogo, sia perché richiede dosi maggiori e terapia più prolungata rispetto ai 4-aminochinolinici. Rimane tuttavia uno dei più efficaci farmaci schizonticidi, perché elimina dal sangue i parassiti di tutte le specie causa di m. e guarisce l'infezione da *P. falciparum*. Nell'attacco acuto si somministra, nell'adulto, alla dose iniziale di 1 g divisa in 5 dosi da 200 mg ogni 3 h; si continua il trattamento con 300 mg divisi in 3 dosi nei successivi 6 giorni. È bene somministrare il farmaco ai pasti. Febbre e parassiti scompaiono entro ca. 48 h.

Nella somministrazione per via orale si usa cloridrato diidrato (78,5% di base); per via parenterale il dimetansulfonato (65,5% di base) che si scioglie in acqua distillata al momento dell'uso; 300 mg per ogni singola dose; nei casi di particolare gravità 600-900 mg nelle 24 h.

A scopo profilattico si somministrano 100 mg al giorno. Il dosaggio totale della mepacrina è maggiore di quello dei 4-aminochinolinici e la durata della terapia è più lunga, ragion per cui l'uso del farmaco si è venuto sempre più diradando, anche perché la mepacrina presenta l'inconveniente di conferire alla cute un colorito giallastro che, sebbene innocuo, riesce sgradito. Più importanti sono alcuni disturbi tossici cui la mepacrina può dare luogo; oltre a disturbi intestinali spesso transitori in alcuni casi, piuttosto rari, si possono avere disturbi psichici che consistono in stati di agitazione e linguaggio incoerente; tali sintomi scompaiono con la sospensione del trattamento, tuttavia lentamente, per la prolungata persistenza del farmaco nell'organismo. Sebbene la mepacrina sia stata somministrata per molti anni a varie decine di migliaia di persone senza inconvenienti, il suo uso, oggi è praticamente abbandonato, nonostante che la resistenza dei parassiti al farmaco possa considerarsi evenienza eccezionale. Sinora non è stato osservato che un solo ceppo resistente di *P. falciparum*, nella Nuova Guinea, da Fairley nel 1946.

4. *Biguanidi*. – Il farmaco più largamente sperimentato è il *proguanil* (N.R.: Paludrin, Palusil, etc.) che ha azione, oltre che sui parassiti del sangue, anche sulle forme E di alcuni ceppi di *P. falciparum*. Si somministra alla dose di 300 mg al giorno per 14 giorni, ma la sua azione soppressiva è piuttosto lenta, per cui è poco usato nella terapia dell'attacco malarico acuto. Più largo uso ne è stato fatto (soprattutto nei tropici, dove prevale l'infe-

zione da *P. falciparum*) per la profilassi alla dose di 100 mg al giorno. Sebbene non distrugga i gametociti la presenza del farmaco nel sangue ingerito dagli anofeli impedisce lo svolgimento del ciclo sporogonico dei parassiti (azione sporontocida); usato come profilattico, protegge dalla terzana maligna e ne impedisce la trasmissione; alle dosi ordinarie non dà luogo a fenomeni tossici.

In alcune regioni malariche le prolungate somministrazioni di proguanil a scopo profilattico hanno reso a volte i parassiti resistenti al farmaco, resistenza che permane anche dopo il loro sviluppo sporogonico nelle zanzare. I ceppi di parassiti resistenti al proguanil sono spesso resistenti anche alla pirimetamina.

Ai biguanidi appartiene il *cloroproguanil* (N.R.: Lapudrine) analogo al precedente, dal quale differisce per avere un atomo di Cl in posizione 3 dell'anello benzenico. Persiste più a lungo nell'organismo, per cui sembra che la dose settimanale di 100-200 mg sia sufficiente per la profilassi.

Altro biguanide è il *pamoato o embonato di cicloguanile* (N.R.: Camolar), sale pamoico della diidrotriazina che, usato per via endomuscolare alla dose unica di 5 mg/kg, protegge dall'infezione da *P. falciparum* per periodi variabili da 6 mesi ad 1 anno.

Il proguanil e gli altri biguanidi sono stati usati soprattutto nelle regioni tropicali, dove prevale la terzana maligna; perciò i risultati ottenuti con la profilassi si riferiscono in genere alle infezioni da *P. falciparum*, sebbene i farmaci menzionati siano attivi anche verso *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*.

5. *Diaminopirimidine*. – La *pirimetamina* (N.R.: Daraprim, Malocide) è il farmaco più usato per la profilassi antimalarica. Agisce a dosi minime ed è insapore, per cui è particolarmente adatta alla profilassi nei bambini; 25 mg per settimana sono sufficienti a proteggere da tutte le forme di m. umana. Per la sua azione piuttosto lenta non è usata nella terapia dell'attacco febbrile acuto. Alla dose quotidiana di 25 mg non ha mai dato luogo a fenomeni tossici; nei bambini da 1 a 3 anni la dose è di 6 mg, da 4 a 6 anni di 12 mg, da 7 a 10 anni di 18 mg, da 11 anni in poi si usa la dose degli adulti di 25 mg per settimana. La pirimetamina ha, come il proguanil, azione sporontocida, impedisce cioè lo sviluppo sporogonico dei parassiti nelle zanzare.

In alcune regioni vi sono ceppi di parassiti resistenti al farmaco, resistenza che si estende a volte ai ceppi resistenti al proguanil, e che permane anche dopo lo sviluppo dei parassiti negli anofeli.

Un farmaco affine alla pirimetamina è il *trimethoprim* (N.R.: Syraprim) che è stato usato con successo assieme ai sulfamidici in zone tropicali dove prevale *P. falciparum*. Clyde nel 1972, in una serie di schemi curativi, ha ottenuto i migliori risultati dal seguente schema della durata di 3 giorni: trimethoprim 500 mg, sulfalene (sulfametossipirazina) 1 g per ciascun giorno.

6. *Sulfamidici* e *sulfoni*. – Nelle zone tropicali, dove in generale prevale l'infezione da *P. falciparum* e dove, in alcune regioni, sono stati osservati ceppi del parassita resistenti ai 4-aminochinolinici, sono stati usati con molto successo vari sulfamidici e sulfoni. Particolarmente efficaci si sono dimostrati: la sulfamerazina, la sulfadiazina, il sulfalene, la sulfadossina o sulfometossina (N.R.: Fanasil). Tra i sulfoni più efficaci sono da citare: il diafenilsulfone o DDS o dapsone e il 4,4' diacetildiaminodifenilsulfone o DADDS. Quest'ultimo viene usato in associazione con l'embonato di cicloguanile (Camolar®) per via endomuscolare; l'azione protettiva ne rimane potenziata e permane per parecchi mesi.

Va tuttavia tenuto presente che i farmaci suddetti sono stati sperimentati su popolazioni di zone malariche semimmuni verso la terzana maligna, il che facilita l'azione terapeutica dei sulfamidici. Verso le infezioni da *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale* essi hanno scarsa efficacia.

Resistenza della malaria ai farmaci

Esiste da parte di ceppi di parassiti una capacità di sopravvivere e di moltiplicarsi malgrado la somministrazione al paziente di dosi di un farmaco pari o superiori a quelle sopra indicate. Tale fenomeno, conosciuto come «resistenza ai farmaci», si è evidenziato principalmente in ceppi di *P. falciparum*, ma è stato descritto anche per *P. vivax* e *P. malariae*.

Il farmaco verso cui maggiormente si è sviluppata la resistenza è la clorochina, largamente impiegata nell'ultimo decennio nella campagna di eradicazione della m. in quasi tutte le regioni malariche del mondo. Un aggiornamento sulla distribuzione geografica dei ceppi resistenti è stato recentemente pubblicato dall'OMS; ma nuovi focolai appaiono con relativa frequenza: nell'America centrale e meridionale (Colombia, Panama, Brasile, Guiana, Venezuela e Bolivia), nell'Asia (Burma, Thailandia, Malesia, Vietnam e Filippine) e recentemente nell'Africa (Kenia), ove anche casi di «tolleranza» al farmaco sono stati riportati in vari paesi fra cui Etiopia e Zambia.

Ceppi di *P. falciparum* sono stati segnalati come resistenti ad altri antimalarici: la resistenza alla chinina fu notata in Brasile già dall'inizio del secolo e, recentemente, in Asia; la resistenza alla pirimetamina e al proguanil è presente in alcune località di tutte le regioni a m. endemica, Africa inclusa.

Per quanto riguarda *P. vivax*, sono stati segnalati ceppi resistenti al proguanil nella Malesia occidentale, e alla pirimetamina nel Kenia, Pakistan e Venezuela. Anche *P. malariae* è stato trovato resistente al proguanil a Giava e Formosa.

L'importanza pratica che rappresenta la resistenza, in particolare verso la clorochina, nella lotta e prevenzione della m. è ovvia. L'individuazione dei ceppi resistenti è assolutamente necessaria. Come primo passo va determinato il livello base della sensibilità dei ceppi provenienti da località vicine al focolaio di resistenza, livello che sarà poi paragonato a quello del ceppo sospetto di resistenza. Esistono metodi di campo (*WHO Standard Field Test*) per determinare tale resistenza direttamente sull'uomo infetto, come anche metodi *in vitro* per misurare l'attività schizonticida della clorochina su *P. falciparum*.

Profilassi

Non è qui possibile passare in rassegna i sistemi di lotta antimalarica sperimentati con maggiore o minore successo nelle numerose zone malariche del mondo e basati principalmente sull'impiego di insetticidi (v.); occorrerà quindi limitarsi ad esporre soltanto i metodi di profilassi medicamentosa con un breve accenno alla possibilità di una profilassi vaccinica.

Profilassi medicamentosa

È diretta contro i parassiti del sangue ed ha lo scopo sia di impedire le manifestazioni morbose dell'infezione, sia di eliminare il più possibile le sorgenti d'infezione per gli anofeli. Consiste nel somministrare quotidianamente, oppure 1-2 volte la settimana, dosi di farmaco sufficienti ad impedire la riproduzione dei parassiti nel sangue. La profilassi chininica alla dose di 0,40 g al giorno, adottata per molto tempo, dà risultati piuttosto incompleti, per cui si preferisce quella praticata con gli antimalarici sintetici (v.) di cui sono state date le dosi (v. sopra: *terapia*).

La profilassi con medicamenti va adottata in tutti quei casi in cui gruppi di persone, quali truppe, operai, pellegrini, etc., da zone salubri si recano in zona malarica. La profilassi, va continuata per almeno 1 mese dopo l'abbandono della zona malarica; usando i farmaci sintetici si riesce ad evitare l'infezione da *P. falciparum*, mentre non altrettanto radicale è il successo contro le infezioni da *P. vivax* e *P. malariae*, che possono manifestarsi dopo l'interruzione della profilassi. Trager ha osservato su sé stesso che, avendo contratto in Nigeria, nel 1958, l'infezione da *P. ovale*, rimasta silente per la profilassi settimanale con 500 mg di clorochina, essa si manifestò nel 1962, ca. 4 anni dopo la sospensione della profilassi. Questa possibilità di lunga permanenza dei parassiti nell'organismo dopo la profilassi medicamentosa, anche se rara, costituisce un serio problema per paesi come l'Italia, che hanno eradicato la m. nel loro territorio ma che presentano ancora un intenso anofelismo, quindi debbono temere la ripresa della trasmissione. Sono infatti i casi asintomatici i più pericolosi in quanto sfuggono al controllo medico.

L'ingresso nei paesi già malarici di portatori di gametociti provenienti da aree endemiche rappresenta un rischio notevole di reintroduzione della m. In Italia, ad es., il numero di malarici, importati, la cui diagnosi è stata microscopicamente accertata, è in continuo aumento. Sempre più numerosi sono infatti i lavoratori e i professionisti italiani che soggiornano per periodi più o meno lunghi in zone malariche. Né va sottovalutato il rischio di infettarsi durante brevi visite a scopo turistico in paesi ove la m., e in particolare la terzana maligna, è presente (m. da safari), e le cui tristi conseguenze sono ben note per alcuni casi dei quali si è ampiamente occupata la cronaca. Si deve quindi sottolineare, oltre al pericolo di una reintroduzione della m., anche il danno che l'infezione causa al singolo individuo se la profilassi, ed eventualmente la cura di attacco, non vengono scrupolosamente seguite.

Immunizzazione antimalarica

Esperimenti di immunizzazione contro la m. sono stati effettuati, principalmente nella m. degli animali, impiegando sia parassiti attenuati di origine eritrocitaria, o loro frazioni, sia sporozoiti. Tali studi sono stati diretti principalmente a chiarire i meccanismi dell'immunità antimalarica in relazione all'obiettivo pratico della possibilità di una profilassi vaccinica nella m. umana. Sulla base delle conoscenze acquisite con l'impiego dei vari immunogeni nella m. degli animali esiste attualmente la possibilità di mettere a punto un sistema di coltura di forme eritrocitarie, compresi i merozoiti, di *P. falciparum* in quantità sufficiente alla produzione di un vaccino antimalarico. Gli sforzi dei ricercatori operanti nel settore sono oggi tesi al raggiungimento di tale obiettivo, nonché all'isolamento e all'identificazione degli antigeni dei vari stadi parassitari responsabili dell'immunità protettiva.

Bibliografia

Bonomo I., Turk J. L. eds., *Immune Complex Diseases*, 1970, Fond. C. Erba, Milano.
Boyd M. F., *Malariology*, 1949, Saunders, Philadelphia.
Field J. W., Sandosham A. P., Fong Y. L., *Microscopic Diagnosis of Human Malaria*, part I, 1963, Institut of Medical Research of Malaya, Government Press, Kuala Lumpur.
Garnham P. C. C., *Malaria Parasites and Other Haemosporidia*, 1966, Blackwell, Oxford.
Killick-Kendrick R., Peters W. eds., *Rodent Malaria*, 1978, Academic Press, London.
Maegraith B., *Pathological Processes in Malaria and Blackwater Fever*, 1948, Blackwell, Oxford.
Marchiafava E., Bignami A., *L'infezione malarica*, 1931, Vallardi, Milano.
Pampana E., *Epidemiologia della malaria*, 1944, Ed. Nazionale, Roma.
Pampana E. J., *A Textbook of Malaria Eradication*, 1969, 2 ed., Oxford Univ. Press, London.
Porter R., Knight J. eds., *Parasites in the Immunized Host: Mechanism of Survival, Symp. CIBA Found. Ser. 25*, 1974, Elsevier, Amsterdam.
Raffaele G., *Malaria*, in *Trattato di medicina interna*, parte IV, 1972, USES, Firenze.
Report of a WHO Working Group, Izmir, Sept. 1978, 1979, WHO Reg. Off. Europe, EURO Reports & Studies, n. 15, 1979, Copenhagen.
Report of a WHO Working Group, Erice, Oct. 1979, 1980, Copenhagen.
Russell P. F., *Malaria (Basic Principles Briefly Stated)*, 1952, Blackwell, Oxford.
Russell P. F., West L. S., Manwell R. D., *Practical Malariology*, 1946, Saunders, Philadelphia.
Sadun E., Moon A. P., *Experimental Malaria*, 1969, Military Medical Center, Walter Reed Medical Center, vol. 134, n. 10.
Sadun E., Moon A. P., *Basic Research on Malaria*, Walter Reed Institute of Research, Proc. Helmintological Soc., Washington, vol. 39, Special Issue 1972.
Scholtyseck E., *Fine Structure of Parasitic Protozoa*, 1978, Springer, Berlin.
WHO Offset Publ., n. 42, 1978, Geneva.
WHO Offset Publ., n. 10, 1974.
WHO Offset Publ., n. 1, 1973.
WHO Offset Publ., n. 13, 1975.
WHO Tech. Rep. Ser., n. 529, 1973.
WHO Tech. Rep. Ser., n. 579, 1975.
Workshop on the Immunology of Malaria, *Bull. WHO*, 1977, **57**, suppl. 1.

GIULIO RAFFAELE E SERGIO BETTINI

MALARIOTERAPIA

F. *malariathérapie*. - I. *malariotherapy*. - T. *Malariatherapie*. - S. *malarioterapia*.

Definizione e cenni storici

La malarioterapia è una particolare modalità di piretoterapia (v.) attuata mediante inoculazione di parassiti malarici nell'organismo umano.

L'introduzione di questo metodo curativo spetta allo psichiatra viennese Wagner von Jauregg, che iniziò le sue prove definitive nel 1917 e ne pubblicò i risultati nel 1921, dopo avere trattato oltre 200 malati. Tuttavia, riguardo all'azione curativa della malaria accidentalmente contratta, esistevano già le osservazioni di Koster (1848) sulle psicopatie in genere, e quelle di Nasse (1864) sulla paralisi progressiva in specie.

In Italia, nel 1876, A. Raggi, avendo notato che un medico del manicomio di Reggio Emilia, il Galloni, non curava la malaria negli alienati, aspettandone benefici effetti, affermò che «starebbe forse nei limiti di una terapia razionale il provocare una febbre artificiale nei pazzi». Ma ancor prima, nel 1853, un medico palermitano, F. Pignocco (secondo una rivendicazione di priorità, dovuta a G. Santangelo), aveva riferito 3 osservazioni (di cui una con E. Russitano) circa l'azione salutare della terzana in malati maniaci o melanconici. Anzi, il Russitano aveva consigliato un soggiorno «in luoghi, dove le febbri intermittenti non dominano che in semplice e benigna forma... Quell'uomo è assalito da febbre terzana, guarisce e torna alla ragione».

Anche la Francia vanta un precursore, in quanto E. Legrain, nel 1913, inoculò la terzana ad un giovane con lue maligna e scrisse che «l'inoculation de la fièvre intermittente mérite d'être erigée en méthode thérapeutique».

Comunque W. von Jauregg, che già nel 1887 aveva pubblicato un lavoro «circa l'influsso delle malattie febbrili sulle psicosi», attuò ricerche sistematiche su questo argomento, cominciando nel 1888 con l'inoculazione dell'erisipela, continuando poi con l'uso della tubercolina di Koch e quindi dei vaccini polivalenti alla Besredka, finché, nel 1917, ravvisò nella terzana benigna un mezzo terapeutico, relativamente innocuo e frequentemente efficace, per la cura della paralisi progressiva. I suoi dati furono allora controllati e confermati da moltissimi psichiatri.

Ipotesi sul meccanismo d'azione

La m., oltre che sul *quadro umorale* dei paralitici progressivi (diminuzione progressiva, nel liquor, dell'albumina totale e del numero dei linfociti, più lenta attenuazione delle reazioni per le globuline e delle reazioni colloidali, talvolta con metamorfosi delle curve di *tipo paralitico* in curve di *tipo luetico*, e, per ultimo, indebolimento o scomparsa della positività della reazione di Wassermann nel liquor e nel sangue), sembra influire anche sul *quadro istopatologico* della malattia e in queste modificazioni si è cercata la chiave del suo meccanismo d'azione.

Tra le ipotesi più accreditate sul meccanismo d'azione della m. è da menzionare quella di un presunto *antagonismo biologico* fra plasmodi malarici e spirochete (Medea, De Paoli ed altri), poiché queste ultime possono scomparire completamente dal cervello dei paralitici progressivi così curati, ovvero presentarsi atrofiche e degenerate (Paulian e Bistriceanu). A questa ipotesi si accostano parzialmente i seguaci (Weygandt e altri) della teoria di Mühlens, ritenendo che la distruzione di sostanze proteiche, causata dall'accesso malarico, dia origine ad anticorpi capaci di agire, non solo sui plasmodi malarici, ma altresì sulle spirochete.

D'altronde, mentre nello stato febbrile si verifica una riaccensione del processo meningoencefalitico, successivamente si riscontra spesso, nei paralitici progressivi morti in stato di remissione, l'aspetto istologico della *paralisi stazionaria.* Pertanto un'altra ipotesi ravvisa la causa dei successi di questa cura in un'*attivazione dei processi biologici di difesa* dei tessuti organici contro l'azione delle spirochete (Gerstmann e altri), dal che consegue che il processo morboso, decorrente in modo torpido e cronico, viene riacutizzato e avviato, perciò, verso la naturale guarigione.

Metodi di attuazione

Generalmente ci si avvaleva di un ceppo di malaria terzana (da *Plasmodium vivax*) o, meno preferibilmente, di quartana (da *P. malariae*), evitando sempre di usare la malaria estivo-autunnale (da *P. falciparum*).

L'*inoculazione* veniva realizzata in vario modo: 1) *da uomo ad uomo,* cioè prelevando da un soggetto malarico, possibilmente all'inizio di un accesso febbrile, 5-10 cm³ di sangue da una vena del gomito e inoculando il soggetto da innestare, o per mezzo di scarificazioni nella regione scapolovertebrale, o per via sottocutanea (almeno 2-4 cm³), o per via intramuscolare (nei glutei) o, quando si volesse abbreviare al massimo il tempo d'incubazione, per via endovenosa (2-4 cm³ e mai più di 10 cm³). Il metodo di scelta era quello della via sottocutanea, associata a scarificazioni. Il sangue prelevato dal soggetto malarico poteva anche venire utilizzato (ma con molto minore speranza di attecchimento) *a distanza,* e a tale scopo erano stati proposti diversi espedienti: ad es., 5 cm³ di sangue con aggiunta di 5 cm³ di soluzione allo 0,5% di citrato sodico e poi chiusi in una provetta paraffinata (metodo non utilizzabile oltre le 12 h), oppure 20 cm³ di sangue con aggiunta di 2 cm³ di una soluzione di destroso al 55%, defibrinati e poi chiusi in una provetta sistemata entro un termos a 38-40 °C, evitando gli scuotimenti (metodo non utilizzabile oltre le 24 h), etc.; 2) *utilizzando le zanzare,* allevate in appositi laboratori. Le zanzare, chiuse in gabbiette di tulle con armatura di filo metallico, venivano messe a contatto della cute di un soggetto malarico e precisamente della superficie interna delle cosce. Dopo una trentina di giorni esse erano poste a contatto, nello stesso modo, con la cute dell'individuo da malarizzare. La malaria così inoculata era però maggiormente soggetta a recidive.

Indicazioni e risultati

La m. è oggi quasi in disuso ed è sostituita dalla antibioticoterapia da sola o, in rari casi, associata ad altre piretoterapie che presentano meno controindicazioni e soprattutto non presentano i rischi di trasmissione di epatite virale e di immunizzazione da gruppo sanguigno legate alla utilizzazione di sangue prelevato da soggetto malarico.

Il campo di applicazione che viene da rari AA. conservato alla m. è la cura della *paralisi progressiva* in quasi tutte le sue forme (comprese quelle giovanili e senili, nonché quelle taboparalitiche) e la cura della *tabe,* sempre che non ostino gravi controindicazioni relative allo stato fisico generale, cardiovascolare, polmonare, renale, epatico, etc., e che non si tratti di una varietà ad attacchi apoplettiformi molto frequenti o a decorso galoppante.

I risultati favorevoli (immediati) ottenuti nella paralisi progressiva, specialmente nelle forme incipienti o deliranti, e non in quelle demenziali, si aggirerebbero intorno ad una percentuale media del 30-35% di remissioni totali, secondo alcuni AA. (Gerstmann, Nonne, Schülter, Weygandt, Paulian, Redlich, Axmarie, Pisani, etc.). Oltre al 30% di remissioni totali, un'altra quota pressoché uguale di soggetti otterrebbe soltanto una remissione parziale (sempre come risultato immediato); gli altri (ca. il 40%) restano immodificati e in essi la malattia segue il suo corso fatale, che, nel 10% ca. della totalità dei casi, sembrerebbe addirittura accelerato dalla cura malarica.

Va segnalata la possibilità della comparsa di *sindromi schizofreniformi postmalarioterapiche.*

Bibliografia

Battistoni L., *Minerva Med.,* 1951, **42,** 817.
Benvenuti M., *Sul meccanismo della malarioterapia,* 1933, Pozzi, Roma.
Buscaino V. M., *Osp. Psichiatr.,* 1940, **8,** 445.
De Giacomo U., Plescia G., *Il Pisani,* 1936, **56.**
De Masi C., *Rass. Neuropsichiatr.,* 1948, **2,** 272.
Eye H. *et al., Manuale di psichiatria,* 1972, UTET-Masson, Torino-Paris.
Porta V., *Riv. Sper. Freniatr.,* 1947, **71,** 39.
Rossini R., *Trattato di psichiatria,* 1969, Cappelli, Bologna.
Santangelo G., *Il Pisani,* 1935, **55,** 97.
Torre M., *Psichiatria,* 1969, UTET, Torino.

UMBERTO DE GIACOMO*

MALASSEZIA GENERE: V. PITYRIASIS VERSICOLOR.

MALASSORBIMENTO, SINDROME DA

F. *syndrome de malabsorption.* - I. *malabsorption syndrome.* - T. *Malabsorptions-Syndrom.* - S. *síndrome de malabsorción.*

SOMMARIO

Definizione e generalità

Con il termine *sindrome da malassorbimento* (m.) si designa un complesso di condizioni morbose dovute ad altera-

zione dei processi digestivi e/o di assorbimento e trasporto attraverso la parete intestinale di uno o più fattori alimentari.

Sebbene consacrata dall'uso, la dizione m. non risulta corretta alla luce della definizione fisiopatologica suddetta, tanto che la trattatistica moderna tende a sostituirla con il termine più comprensivo di *malassimilazione* e a suddividere questa in due principali sottogruppi a seconda che siano in causa turbe della fase propriamente digestiva (maldigestione) o del trasporto attraverso la parete intestinale (m.).

Col termine *maldigestione* si designano quindi condizioni morbose caratterizzate da turbe dell'assimilazione per deficit di quelle trasformazioni chimiche che gli alimenti debbono subire nel lume intestinale ad opera di azioni enzimatiche complesse, per poter essere assorbiti (*fase pre-enterocitica dell'assimilazione*). Sotto il termine *m.*, in senso stretto, vanno invece quelle condizioni morbose in cui le turbe dell'assimilazione conseguono ad alterato trasporto dei principi nutritivi elementari dal lume intestinale ai liquidi corporei (*fase enterocitica e post-enterocitica dell'assimilazione*).

Nella trattazione che segue continueremo ad usare il termine m. nel suo senso più lato, cioè come sinonimo di malassimilazione, come d'altronde si continua a fare anche nei moderni trattati di gastroenterologia. Va poi rilevato che la definizione di m. data sopra allarga notevolmente i confini della sindrome, tanto da richiedere un'ulteriore distinzione fisiopatologica in *forme globali*, in cui il disturbo dell'assimilazione coinvolge tutti i princìpi alimentari, o gran parte di essi, e il cui prototipo clinico è costituito dalla malattia celiaca o enteropatia da glutine, e *forme selettive*, interessanti specificatamente alcuni princìpi nutritivi (ad es. disaccaridi nel deficit di disaccaridasi) e quindi spesso con aspetti clinici peculiari.

Da un altro punto di vista il m. globale è stato distinto, specie per il passato, in forme *primarie* legate ad alterazioni morfologiche o funzionali primitivamente intestinali (malattia celiaca, sprue tropicale) e in *forme secondarie* in cui la steatorrea o altre manifestazioni di m. accompagnano altre malattie organiche manifeste dell'apparato digerente, sequele di chirurgia gastrointestinale, affezioni morbose generali e intossicazioni farmacologiche con ripercussione intestinale. Alla luce delle moderne conoscenze di fisiopatologia questa distinzione risulta artificiosa, anche se conserva il pregio di ricordare la necessità di ricercare altre condizioni morbose prima di porre diagnosi di sprue tropicale o di malattia celiaca (Truelove). Limiteremo la trattazione che segue solamente alle *forme di m. cosiddetto secondario* (per quanto riguarda le forme primarie v.: GEE E HERTER, MALATTIA DI; SPRUE, *sprue tropicale*), e principalmente agli aspetti fisiopatologici che sottostanno al disturbo. Ogni condizione morbosa responsabile di m. è infatti trattata con esponente a sé stante, e a questo si rimanda il lettore per una trattazione più esauriente (ad es. v.: ENTERITE REGIONALE; WHIPPLE, MORBO DI, etc.).

Infine vogliamo rilevare che tutte le sindromi da m., pur manifestandosi spesso con quadri clinici tra loro estremamente diversi, sono accomunate da uno o più dei seguenti aspetti fisiopatologici di base: *a*) ridotto o ritardato assorbimento di uno o più princìpi nutritivi; *b*) invasione da parte della microflora batterica intestinale, dei tratti più prossimali del tenue; *c*) eliminazione di feci abnormi contenenti residui alimentari indigeriti o solo parzialmente digeriti e modificati dall'azione della flora batterica intestinale; *d*) disturbi più o meno gravi della nutrizione.

Classificazione

I notevoli progressi compiuti in questi ultimi anni nel campo della fisiopatologia della digestione e dell'assorbimento e, soprattutto, l'impiego in clinica di nuove metodiche (biopsia intestinale, microscopia elettronica, analisi enzimologiche, etc.), hanno permesso di ampliare le nostre conoscenze sulle molteplici condizioni morbose capaci di causare, attraverso meccanismi patogenetici diversi, sindromi da m.

Tenendo conto delle due fasi principali del processo assimilativo, il m. degli alimenti può esser riportato a due grandi gruppi di cause: 1) *cause che agiscono a livello endoluminale* determinando: *a*) riduzione dei secreti digestivi gastrici o pancreatici; *b*) alterazione della circolazione enteroepatica dei sali biliari; *c*) modificazione della flora batterica intestinale; 2) *cause che agiscono interferendo nei pròcessi di assorbimento e di trasporto attraverso l'epitelio intestinale* causate da: *a*) anomalie funzionali e/o anatomiche della mucosa intestinale; *b*) ostacolo

TAB. I. CLASSIFICAZIONE FISIOPATOLOGICA SEMPLIFICATA DEL MALASSORBIMENTO

A) Malassorbimento da anomalie della digestione endoluminale:

1) *Per alterazione della funzione gastrica:*
   - a) ipo- e achilia;
   - b) resezione gastrica;
   - c) ipersecrezione gastrica: sindrome di Zollinger-Ellison.

2) *Per alterazione della secrezione esocrina pancreatica:*
   - a) pancreatiti croniche;
   - b) carcinoma del pancreas e resezioni pancreatiche ampie;
   - c) malattia fibrocistica del pancreas.

3) *Per alterazione della sintesi, dell'escrezione e della circolazione enteroepatica dei sali biliari:*
   - a) malattie del parenchima epatico;
   - b) colestasi intra- ed extraepatica;
   - c) ridotto assorbimento intestinale dei sali biliari;
   - d) sindrome da colonizzazione del tenue.

B) Malassorbimento da alterazioni morfologiche della mucosa intestinale:

- a) enteropatia da intolleranza al glutine;
- b) sprue tropicale;
- c) enteriti acute e croniche e parassitosi intestinali;
- d) proliferazioni neoplastiche della parete intestinale;
- e) lipidosi, amiloidosi;
- f) collagenopatie;
- g) farmaci e terapia radiante;
- h) malattie da deficit immunologico;
- i) malattie da ostacolato deflusso linfatico intestinale;
- l) dermatopatie;
- m) malattie cardiovascolari;
- n) allergie alimentari.

C) Malassorbimento da anomalie funzionali della mucosa intestinale:

- a) deficit primitivo di disaccaridasi;
- b) difettoso trasporto mucoso dei monosaccaridi;
- c) deficit di enterochinasi;
- d) difettoso trasporto degli aminoacidi;
- e) difettoso trasporto dei lipidi (abetalipoproteinemia);
- f) difettoso assorbimento del Cl (cloridrorrea congenita);
- g) difettoso assorbimento della Vit. B_{12} e dell'ac. folico.

D) Malassorbimento in corso di malattie endocrine:

- a) diabete mellito;
- b) ipoparatiroidismo;
- c) ipertiroidismo;
- d) morbo di Addison.

al deflusso dei vasi chiliferi e venosi della parete intestinale.

La classificazione delle sindromi da m., come del resto tutte le classificazioni nosologiche, è difficile e ben lungi dall'essere perfetta. In diverse sindromi, infatti, le cause e i meccanismi possono essere molteplici e interferire tanto sui processi digestivi endoluminali che su quelli di assorbimento e di trasporto. Inoltre sono ancora numerosi i fattori etiologici e patogenetici ignoti.

Abbiamo riportato in tab. I una classificazione mista, fisiopatologica ed etiologica semplificata, che ci è sembrata più utile ai fini espositivi e che abbiamo seguito nella trattazione che segue.

Malassorbimento da anomalie della digestione endoluminale

Ogni qualvolta si verifichino turbe della secrezione gastrica o di quella pancreatica, oppure dell'escrezione o della circolazione enteroepatica dei sali biliari, si hanno anomalie della digestione intraluminale e conseguente m.

Alterazioni della funzione digestiva gastrica

Una incompleta digestione cloropeptica per ipochilia gastrica primitiva, o secondaria a resezione, può essere causa di m. specialmente qualora la resezione sia associata ad anastomosi gastrodigiunale (tipo Billroth II). In questa ultima evenienza il *bypass* del duodeno e la rapidità del transito provocano anche riduzione della secrezione pancreatica (per ridotta liberazione di secretina e pancreozimina) e un incompleto rimescolamento del chimo con gli acidi biliari e gli enzimi pancreatici, determinando maldigestione e quindi m. non solo delle proteine, dei grassi e dei glicidi, ma anche di sali di Ca^{2+} e di Fe^{2+}, assorbiti principalmente a livello duodenale. A questi meccanismi può aggiungersi iperproliferazione batterica intestinale per perdita dell'acidità gastrica e/o ristagno nell'ansa afferente (v. sotto), che può a sua volta far affiorare un eventuale deficit di Vit. B_{12} da ridotta disponibilità di fattore intrinseco.

Ripercussioni negative sui processi digestivi si possono avere anche in presenza di un'eccessiva secrezione acida gastrica, come nella sindrome di Zollinger-Ellison: in questi casi l'aumento dell'acidità e del volume del chimo, provocando un abbassamento del pH a livello duodenale, inattiva e diluisce gli enzimi pancreatici, in particolare la lipasi, creando le condizioni per una maldigestione. Concorrono poi al m. la precipitazione dei sali biliari e alterazioni dirette della mucosa intestinale, secondarie all'iperacidità dell'ambiente duodenale (v. anche: ZOLLINGER-ELLISON, SINDROME DI).

Alterazioni della digestione intraluminale per insufficienza pancreatica esocrina

Il mancato o insufficiente arrivo di enzimi pancreatici nel duodeno ha come conseguenza una maldigestione che interessa polisaccaridi, proteine e principalmente lipidi. L'incompleta digestione degli alimenti è causa del m. e della formazione di un chimo alterato, cui si aggiunge diarrea per accumulo di prodotti di fermentazione e/o putrefazione da aumentata attività della flora intestinale pullulante sui residui alimentari non digeriti. In alcuni casi il m. è aggravato dalla risalita nelle parti alte del tenue della flora batterica, che provoca alterazione della peristalsi e scissione batterica dei sali biliari (sindrome da colonizzazione del tenue: v. sotto). Nei soggetti con insufficienza pancreatica grave, si ha eliminazione giornaliera di materiale fecale abbondante (fino a 1-2 l), maleodorante e ad alto contenuto in grassi (steatorrea).

Alla perdita di glicidi, grassi e proteine, che causa una forte riduzione dell'apporto calorico e compromette seriamente lo stato di nutrizione, si associa, in queste forme di m., una grave alterazione del bilancio idrico-salino per cattivo assorbimento di acqua e sali dovuto, in gran parte, all'aumentata velocità di transito intestinale.

L'insufficienza digestiva per mancata o difettosa azione degli enzimi pancreatici può esser dovuta a malattie organiche estese del pancreas (pancreatiti, carcinomi) oppure ad estese resezioni dell'organo, più raramente ad una ridotta stimolazione secretinica (ad es. per *bypass* duodenale), o a inattivazione endoluminale degli enzimi, etc.

Nella *mucoviscidosi* (v.) o *malattia fibrocistica del pancreas*, che è una delle cause più frequenti di m. nell'infanzia, il ridotto o mancato arrivo di secreto pancreatico nel duodeno, dovuto all'abnorme viscosità dello stesso, che ristagna nei dotti e negli acini della ghiandola, non è la sola causa di cattivo assorbimento: ad essa si associa infatti la colestasi intra- ed extraepatica causata dall'abnorme viscosità dell'escreto biliare. Achilia pancreatica, per ipoplasia congenita dell'apparato acinoso della ghiandola, e m. si hanno anche nella *sindrome di Shwachman-Diamond* dell'infanzia (m., aplasia midollare, disostosi metafisarie).

È noto infine che una carenza proteica grave può portare alla riduzione di tutti gli enzimi digestivi, in particolare di quelli presenti nel secreto pancreatico e nei microvilli (soprattutto disaccaridasi). In certi casi di grave denutrizione (per es. di kwashiorkor) si può verificare anche una riduzione parziale o totale della rigenerazione enterocitaria, con ipoplasia o aplasia della mucosa intestinale e m. globale.

V. anche: KWASHIORKOR; PANCREAS.

Alterazioni della sintesi, escrezione e circolazione enteroepatica dei sali biliari

L'assenza o la ridotta presenza di sali biliari nell'intestino, rendendo impossibile o inadeguata la fase di solubilizzazione degli acidi grassi e monogliceridi a catena lunga, provoca una sindrome da m. che riguarda quasi esclusivamente i grassi.

Vogliamo ricordare peraltro che in questi malati è solo parzialmente turbato l'assorbimento dei trigliceridi a catena media; infatti, anche in condizioni di deficienza di sali biliari e in assenza di lipasi pancreatica, il 30% di questi grassi può entrare direttamente nell'enterocita sotto forma di trigliceridi e di qui, dopo essere stati scissi da un sistema di esterasi, passare, sotto forma di acidi grassi, direttamente nel circolo portale. Dalla conoscenza di questa peculiarità è derivato l'impiego dei trigliceridi a media catena (MTC) come supplemento dietetico nei pazienti con m. globale o con incapacità a formare i chilomicroni (abetalipoproteinemia).

Una mancata o insufficiente azione biliare si può verificare per due ordini di fatti: *a*) assenza o ridotto afflusso di sali biliari nel lume intestinale; *b*) cause che interferiscono nell'azione dei sali biliari normalmente presenti nell'intestino.

Riduzione o assenza di sali biliari può essere dovuta a *ridotta sintesi epatica* o a *colestasi* intra- ed extraepatica (epatiti acute e croniche, cirrosi biliare, ostruzioni estrinseche del coledoco, calcolosi biliare, atresia congenita delle vie biliari, etc.). Il grado della steatorrea dipende dalla gravità della lesione epatica e dall'entità dell'ostruzione responsabile della colestasi. Nelle forme di media gravità la perdita di lipidi con le feci è per lo più

da 16 a 19 g/*die* e non si verifica riduzione dell'assorbimento delle proteine.

Un abbassamento della concentrazione dei sali biliari nel duodeno e nei tratti prossimali del tenue può verificarsi per *riduzione* o *interruzione della circolazione biliare enteroepatica*, quale si ha in casi di ampie resezioni chirurgiche dell'ileo o in gravi ed estese lesioni ileali (malattia di Crohn, v. sotto) oppure per *bypass* dell'ileo (chirurgico o per fistola colecistocolica).

Il mancato assorbimento dei sali biliari a livello dell'ileo, interrompendo il circolo enteroepatico degli stessi, ne riduce il *pool* disponibile per cui non si raggiunge, a livello digiunale, la concentrazione critica per la formazione delle micelle e quindi per l'assorbimento dei grassi. I sali biliari, inoltre, arrivati nel colon esercitano azione inibente, specie a livello dell'ascendente, sul riassorbimento dei sali e dell'acqua con conseguente diarrea.

L'entità della steatorrea è proporzionale alla lunghezza del tratto d'intestino colpito; quando l'impegno ileale è inferiore a 100 cm la steatorrea è modesta: in caso di ilectomia totale può arrivare fino a 30 g/*die*, in parte anche per perdita della funzione di assorbimento di questo segmento.

Fra le cause che interferiscono nell'azione dei sali biliari normalmente presenti nel lume intestinale va ricordata la colonizzazione del tenue da parte di batteri abitualmente ospiti del colon, colonizzazione favorita dalla stasi intestinale (*sindrome da colonizzazione batterica del tenue*): alterazioni anatomiche o della motilità intestinale, anse cieche chirurgiche, fistole, diverticolosi, sclerodermia, riducendo la motilità intestinale, e talora associandosi a riduzione dell'acidità gastrica, facilitano la risalita dei germi nei tratti prossimali del tenue e del duodeno.

Perché si evidenzino turbe dell'assorbimento, sono necessarie concentrazioni di microrganismi anaerobi, specie lattobacilli, bacteroides e clostridi, superiori a 10^7 per millilitro di contenuto intestinale. In questi casi il m., principalmente dei grassi, è provocato dall'azione batterica di deconiugazione e deidrossilazione sui sali biliari, la cui concentrazione si riduce al disotto dei livelli critici per la formazione delle micelle. Va poi rilevato che gli acidi biliari liberi, rapidamente assorbiti a livello dell'intestino prossimale, sembrano inibire la resintesi intracellulare dei trigliceridi, e che in questi pazienti sono presenti anche alterazioni morfologiche della mucosa dimostrabili biopticamente, spesso distribuite irregolarmente, caratterizzate da infiltrazione di mononucleati nella lamina propria e distorsione più o meno marcata dell'architettura dei villi. La genesi di queste lesioni non è chiara; probabilmente concorrono l'azione diretta dei batteri e quella degli acidi biliari non coniugati.

In questi pazienti, oltre alla steatorrea, può essere presente diarrea grave, secondaria a turbe dell'assorbimento del Na^+ e dell'acqua provocate da idrossiacidi grassi, prodotti dall'azione dei batteri sugli acidi grassi non assorbiti, e dagli acidi grassi volatili che conseguono alla fermentazione microbica di carboidrati e aminoacidi.

Infine i batteri nel duodeno e nelle parti alte del tenue utilizzano la Vit. B_{12} per la propria crescita; questo spiega perché, in alcune forme di m. da colonizzazione del tenue, oltre alla steatorrea, si abbiano anche bassi valori del test di assorbimento della Vit. B_{12} (v. anche INTESTINO TENUE E CRASSO, VII, 2216).

M. lipidico si può verificare in seguito a somministrazione di *colestiramina*, resina a scambio ionico che lega elettivamente sali biliari nell'intestino e non li rende disponibili impedendo la solubilizzazione e micellizzazione dei trigliceridi.

Malassorbimento da alterazioni morfologiche della mucosa intestinale

In questo gruppo vengono comprese tutte quelle forme nelle quali il m. si accompagna ad alterazioni gravi ed estese della barriera mucosa, con disorganizzazione degli enterociti e compromissione degli enzimi di membrana e dei meccanismi che regolano il trasporto dei princìpi nutritivi. In questi malati il m. è *globale*, interessando proteine, glicidi, grassi, acqua, sali e vitamine. Le alterazioni morfologiche e istologiche della mucosa sono caratterizzate essenzialmente da ipoplasia o aplasia dei villi e da infiltrazione cellulare della lamina propria. Poiché il quadro delle alterazioni anatomopatologiche è simile in tutte queste forme, alcuni AA. ritengono che esso sia l'espressione di una univoca risposta della mucosa intestinale a vari insulti, variando solo l'entità della risposta stessa. Il quadro clinico e gli aspetti fisiopatologici che caratterizzano questi m. sono tuttavia diversi dipendendo essi non solo dall'estensione ed entità della lesione ma anche dalla sede, dalla natura e dal tipo di evoluzione della malattia fondamentale.

In questo capitolo tratteremo solo le forme di *m.* cosiddetto *secondario*.

Per il m. cosiddetto primario, v.: GEE E HERTER, MALATTIA DI; SPRUE, *sprue tropicale*.

Malassorbimento da enteriti acute e croniche e da parassitosi intestinali

La *gastroenterite acuta infettiva*, ad etiologia batterica o virale, può provocare in alcuni casi, assieme alla diarrea, una sindrome da m. nei confronti di vari principi alimentari, in particolare dei grassi. Nella maggior parte dei casi il m. è lieve e transitorio e non costituisce un problema significativo; esso è provocato dall'invasione diretta delle cellule della mucosa da parte degli agenti virali o batterici e per questi ultimi anche dall'azione di enterotossine (v. anche: ENTERITI ED ENTEROCOLITI).

In tutti i processi granulomatosi, a etiologia sconosciuta o nota (tbc, lue) della parete intestinale può manifestarsi m. per varie cause, principalmente per impegno ileale con conseguente ridotta concentrazione di sali biliari nel duodeno e nel tenue da alterata circolazione enteroepatica dei sali stessi, per riduzione della superficie di assorbimento e per ostacolato deflusso linfatico.

La *ileodigiunite cronica ulcerativa non granulomatosa* è una condizione morbosa grave (75% di mortalità), rara, ad etiologia ignota, caratterizzata da febbre, diarrea grave non remittente, steatorrea, calo ponderale rapido, edemi e, in fase terminale, ostruzione, perforazione, emorragia intestinale e stato settico generalizzato.

Le alterazioni istologiche, non specifiche, sono costituite da ulcerazioni a chiazza, superficiali o profonde, in genere estese, con impegno del digiuno e dell'ileo, con intensa reazione infiammatoria ma senza granulomi. Il m., oltre che dalla steatorrea, è caratterizzato da anemia sideropenica, riduzione marcata della proteinemia (anche per enteropatia proteinodisperdente), anomalie dell'assorbimento del D-xiloso e della Vit. B_{12}. Va rilevato che sono stati segnalati casi certi di ileodigiunite ulcerativa associati a malattia celiaca dell'adulto, manifesta od occulta. L'eliminazione del glutine o di altri possibili allergeni, come pure l'impiego di antimicrobici ad ampio spettro o corticosteroidi, non ha dato risultati; la maggior parte dei pazienti soccombe nell'arco di alcuni mesi.

Nell'*enterite segmentaria* o *ileite di Crohn*, caratterizzata da un processo infiammatorio che può interessare tratti più o meno estesi di tutto il canale alimentare, ma so-

prattutto la parte distale dell'ileo, il m., che riconosce una genesi complessa, appare fondamentalmente legato al deficit di sali biliari coniugati, per interruzione del circolo enteroepatico secondaria all'impegno ileale (o a pregressa asportazione), cui può associarsi una sindrome da contaminazione batterica, secondaria al formarsi di stenosi e fistole. Concorrono impegno flogistico diffuso della mucosa, accelerato transito e talora alterata funzione pancreatica da deplezione proteica, secondaria alla flogosi cronica e alle turbe dell'assimilazione stessa (v. anche: ENTERITE REGIONALE).

Nel *morbo di Whipple* o *lipodistrofia intestinale*, il m. globale trova la sua spiegazione nelle profonde alterazioni localizzate in tutto lo spessore della parete intestinale e nella lamina propria: quest'ultima appare infiltrata da macrofagi caratterizzati da citoplasma schiumoso, contenenti inclusioni glicoproteiche paS-positive e da formazioni rotondeggianti che posseggono l'ultrastruttura di batteri (Sleisenger). A differenza della malattia celiaca, la struttura mucosa appare poco impegnata; gli enterociti, morfologicamente quasi normali, dimostrerebbero una ridotta capacità di trasporto nei riguardi degli aminoacidi e una ridotta capacità di esterificazione degli acidi grassi (Brice). Ad aggravare il m. dei grassi vi sarebbe anche un ostacolo al deflusso dei chilomicroni, per ostruzione dei vasi linfatici intestinali, dovuta all'infiltrazione macrofagica (v. anche: WHIPPLE, MORBO DI).

Le *infestazioni parassitarie intestinali* (*Giardia lamblia, Strongyloides stercoralis, Capillaria philippinensis*, coccidiosi e probabilmente anche l'anchilostomiasi), pur determinando scarse lesioni della mucosa intestinale, possono causare, specie nei paesi tropicali ove sono associate frequentemente a malnutrizione e alla sprue tropicale, m. globale talora di notevole entità. Nella infestazione da *Giardia lamblia*, la più diffusa in Europa, nella sua varietà enteritica (v. GIARDIASI), il m. è caratterizzato per lo più da lieve steatorrea, alterato assorbimento del D-xiloso, bassi livelli di folato, di carotene e di Vit. B_{12} e può associarsi a vomito, coliche addominali e provocare gravi stati di denutrizione, specie nei bambini. Quando la giardiasi si associa, come avviene di frequente, a malattie da deficit immunologico, si possono osservare quadri clinici di m. simili al morbo celiaco e ai linfomi intestinali (v. sotto). Le alterazioni della mucosa sono piuttosto modeste (lieve appiattimento dei villi e infiltrazione della lamina propria) e caratterizzate dalla presenza, negli spazi intervillari, di giardie che aderiscono alla mucosa senza invaderla.

Malassorbimento da proliferazioni neoplastiche interessanti la parete intestinale

I *linfomi*, a localizzazione intestinale primitiva o secondaria, sono fra i tumori che, con maggior frequenza, possono provocare quadri di m., sia per la loro rapida estensione che per l'effetto distruttivo operato sulla mucosa e sottomucosa intestinale e sulle formazioni linfatiche di drenaggio intestinale. Al quadro dell'ipoplasia della mucosa si associano le tipiche infiltrazioni cellulari linfomatose di vaste zone della parete intestinale e del tessuto linfatico mesenterico. Il m. è per lo più *globale*: domina la steatorrea e, nei casi con estesa invasione dei vasi linfatici drenanti la parete intestinale, si può associare linfangettasia secondaria, con proteinorrea per perdita di linfa (v. anche: GASTROENTEROPATIE PROTEINODISPERDENTI).

Il linfoma intestinale primitivo associato a m. costituisce una condizione endemica nel Messico e specialmente nel Medio Oriente, ove colpisce per lo più soggetti giovani, arabi o ebrei sefarditi. Il quadro clinico è quello della malattia celiaca, che non risponde però alla sottrazione del glutine. A differenza dei linfomi con m. osservati in Europa e nel Nord America, la condizione comporta una sopravvivenza molto più lunga (oltre i 10 anni) e si associa spesso a malattia delle catene α (v. anche: CATENE PESANTI, MALATTIA DA, III, 1187). Va infine rilevato che il 10% dei soggetti adulti con malattia celiaca va incontro a linfoma.

La *mastocitosi* (v.) sistemica è una rara condizione morbosa caratterizzata da infiltrazione di mastcellule a carico di vari tessuti, orticaria pigmentosa, diarrea e all'occasione m. Anche la lamina propria dell'intestino può risultare massivamente infiltrata da mastociti, con distorsione variabile dell'architettura dei villi. Non è chiaro se la diarrea e l'occasionale steatorrea siano imputabili a queste alterazioni anatomiche o se non siano secondarie all'ipersecrezione gastrica e all'ipercinesi intestinale che conseguono all'elevata concentrazione di istamina circolante, con meccanismi analoghi a quelli in atto in corso di sindrome di Zollinger-Ellison (v. sopra; v. anche: MASTOCITOSI).

Nella *sindrome da carcinoide* il m., per lo più caratterizzato da steatorrea di media entità, compare quando c'è l'invasione della parete intestinale, e relativi vasi linfatici, da parte del tessuto tumorale, cui si associa aumentata velocità del transito intestinale per eccesso di serotonina (Engelmann e coll.) (v. anche: CARCINOIDE).

Malassorbimento da lipidosi e amiloidosi della parete intestinale

Nella malattia di Wolman, ai segni di accumulo di colesterolo e trigliceridi nei tessuti ricchi di cellule reticoloistiocitarie (epatosplenomegalia), si associa m. (steatorrea) per l'ostruzione dei vasi linfatici della lamina propria e della sottomucosa da parte di istiociti repleti di trigliceridi ed esteri del colesterolo (v. anche: LIPIDOSI; WOLMAN, MALATTIA DI).

Nell'*amiloidosi*, tanto nelle forme primitive che secondarie, il deposito di sostanza amiloidea nelle pareti dei piccoli vasi intestinali, nello strato muscolare esterno e nella mucosa dell'intestino, può provocare m. oltre che enteropatia proteinodisperdente, con meccanismi multipli (ridotta superficie d'assorbimento, ischemia, etc.). Tipica la presenza di depositi di sostanza amiloidea (aree rosso-Congo positive, birifrangenti) nella parete e nella mucosa intestinale (v. anche: AMILOIDOSI).

Malassorbimento da collagenopatie

Malgrado l'impegno intestinale sia frequente nella *sclerodermia*, un m. franco non è un'evenienza comune nel corso di questa malattia. Esso compare quasi invariabilmente in forme morbose avanzate con impegno plurisistemico. Il processo morboso, come è noto, comporta atrofia e fibrosi della parete intestinale, con danno dei plessi mienterici, e grave compromissione della motilità oltre che dell'epitelio mucoso. L'alterato transito, l'atonia della parete e la stasi del contenuto intestinale comportano una proliferazione batterica e quindi una sindrome da colonizzazione del tenue (v. sopra). È stata poi postulata, ma non dimostrata, la partecipazione al m. di altri due meccanismi, cioè ostruzione linfatica e ridotto apporto arterioso alla parete intestinale.

Una sindrome da m. di modesta entità, a genesi ignota, caratterizzata da anomalie del test di assorbimento del D-xiloso e lieve aumento del grasso fecale, è stata raramente osservata anche in corso di lupus eritematoso sistemico e di artrite reumatoide.

Malassorbimento da farmaci e terapia radiante

Numerosi farmaci possono provocare m., in genere di lieve entità e prontamente reversibile, con meccanismo non sempre chiaro. Tra gli antibiotici il farmaco più noto è la *neomicina*, le cui modalità d'azione sono ben conosciute. A dosi basse, ca. 2 g al dì, il farmaco provoca precipitazione dei sali biliari con interruzione della fase micellare dell'assorbimento lipidico. A dosi più elevate si osservano anche lesioni moderate della mucosa, con appiattimento dei villi e aumento dei mononucleati nella lamina propria. Forme di m. molto meno ben documentate sono state segnalate dopo somministrazione di *cloramfenicolo, penicillina, tetracicline* (principalmente per l'assorbimento del ferro), etc.

Tra gli altri farmaci, incriminati quali causa di m., ricordiamo la *colchicina*, che esercita la sua azione, solo a dosi elevate, direttamente sulla mucosa intestinale (blocco di maturazione dell'enterocita), gli *antimitotici* in generale, l'*ac. paraminosalicilico* (principalmente m. selettivo per la Vit. B_{12}), gli *antiacidi* a base di Mg e Al (per i fosfati) e i *catartici* (per azione lesiva diretta sulla mucosa e per accelerato transito). Per quanto riguarda la *colestiramina*, v. sopra.

La *terapia radiante*, riducendo la proliferazione enterocitaria e provocando infiltrazione cellulare della lamina propria, può ridurre la funzione assorbente intestinale; gravi m. poi si possono verificare nei lunghi trattamenti radianti in rapporto all'involuzione sclerotica delle lesioni e alle gravi alterazioni della circolazione linfatica intestinale (steatorrea ed enteropatia essudativa).

Malassorbimento in corso di malattie da deficit immunologico

Nel corso di molte malattie da deficit immunologico possono osservarsi quadri di m. con meccanismo non ancora ben chiarito.

L'*ipogammaglobulinemia acquisita*, così detta per il fatto che il deficit immunitario emerge dopo un periodo di funzione immunologica apparentemente normale, è caratterizzata da spiccata riduzione delle immunoglobuline sieriche e secretorie (in alcuni casi anche da deficit dell'immunità ritardata) e clinicamente da episodi infettivi ricorrenti. Nel 20-50% di questi pazienti sono presenti anche diarrea, m. spesso marcato, e ipoalbuminemia da enteropatia proteinodisperdente. L'esame istologico intestinale mostra principalmente due quadri, il primo caratterizzato da iperplasia nodulare linfoide diffusa, ma con architettura mucosa sostanzialmente intatta, il secondo caratterizzato invece da un aspetto similceliaco della mucosa cioè atrofia dei villi e infiltrazione linfoide (ma assenza di plasmacellule). I rapporti esistenti tra deficit immunologico e comparsa di m. sono tutt'altro che chiari. Nella maggior parte di questi soggetti è presente infestazione con *Giardia lamblia* (v. sopra), la cui eradicazione comporta un miglioramento sintomatologico. Solo in una minoranza dei casi è stata riscontrata una sindrome da colonizzazione del tenue, attribuita, con modalità per altro poco chiare, alle turbe immunologiche; infine, in un altro piccolo gruppo di pazienti, è stata riscontrata una vera e propria intolleranza al glutine. Alcune osservazioni fanno ritenere che le IgA secretorie rappresentino un fattore di protezione dell'epitelio intestinale contro l'invasione di virus, batteri, parassiti e macromolecole potenzialmente tossiche.

Una sindrome da m., associata a ipoalbuminemia da enterodispersione, è frequente anche in corso di altre immunopatie quali il deficit isolato di IgA, il timoma associato ad ipogammaglobulinemia e una forma di disgammaglobulinemia con assenza virtuale di IgA e IgM, e riduzione delle IgG. Le immunodeficienze di tipo T, con displasia timica e depressione dell'immunità cellulare, si associano a deficit di disaccaridasi (v. IMMUNODEFICIENZE).

Malassorbimento da ostacolato deflusso linfatico

Tutti i processi morbosi della parete intestinale che provocano ostacolo al deflusso della linfa, e quindi dilatazione e rottura dei vasi linfatici, possono causare m. globale e proteinorrea (infiltrazioni granulomatose, enterite di Crohn, linfomi, malattia di Whipple [v. sopra]). Accanto a queste alterazioni secondarie vi possono essere alterazioni congenite dei vasi linfatici (*linfangectasia congenita*) responsabili, oltre che di m., principalmente di proteinodispersione. Alla biopsia intestinale i vasi linfatici appaiono dilatati e presentano, nel loro lume, macrofagi repleti di lipidi: negli spazi intercellulari ed extracellulari della lamina propria si possono rinvenire chilomicroni. Trattandosi di malformazioni congenite, la sintomatologia s'inizia per lo più nell'infanzia, con emissioni di feci diarroiche, abbondanti, scarso accrescimento e, nelle forme avanzate, possono comparire edemi d'origine discrasica. La rottura dei vasi linfatici provoca la perdita di chilo nel lume intestinale e con esso di proteine, grassi, vitamine, acqua e sali. Nelle forme gravi la fuoruscita di notevoli quantità di linfa causa compromissione dell'immunità tanto umorale (Stoelinga) che cellulare (Strober). V. anche: GASTROENTEROPATIE PROTEINODISPERDENTI.

Malassorbimento e dermatopatie

Come le lesioni primitive del tenue (ad es.: enteropatia da glutine, sprue) possono causare, oltre che m., anche lesioni dermatologiche, così alcune *dermatopatie primitive* (tra cui psoriasi, dermatite eczematoide e dermatite erpetiforme) si possono associare a m. Comune denominatore di queste forme è l'alterazione della mucosa intestinale, caratterizzata da aplasia dei villi e infiltrazione cellulare della sottomucosa: il m. è di grado modesto. Nella *dermatite erpetiforme* le lesioni della mucosa, localizzate nel duodeno, sono in tutto simili a quelle dell'enteropatia da glutine. Tuttavia l'impegno mucoso tende ad essere discontinuo e limitato come estensione, tanto che i segni clinici e laboratoristici di m. non sono frequenti nei pazienti affetti da questa forma morbosa. I rapporti fra enteropatia da glutine e dermatite erpetiforme devono essere ancora precisati.

In alcuni pazienti con dermatite erpetiforme, segni istologici di appiattimento della mucosa intestinale e steatorrea, si osserva un netto miglioramento del quadro clinico e bioptico dopo eliminazione del glutine dalla dieta. Inoltre, in altri pazienti con dermatite e mucosa intestinale normale, la somministrazione di una dieta ad alto contenuto di glutine comporta comparsa di lesioni del tenue non distinguibili da quelle della malattia celiaca. Ciò solleva l'interessante questione, se alcuni pazienti con dermatite erpetiforme e sindrome da m. non abbiano per caso, sprue non tropicale latente.

Nell'*eczema* e nell'*acrodermatite enteropatica* del lattante (diarrea cronica, arresto della crescita, perdita dei capelli e dermatite vescicolare delle estremità e delle aree mucocutanee) lesioni della mucosa intestinale e m. sono frequentissimi.

Malassorbimento secondario a malattie cardiovascolari

In corso di *pericardite costrittiva* e d'*insufficienza cronica congestizia* di cuore è stato osservato m. caratterizzato

principalmente da steatorrea, peraltro di lieve entità, e spesso mascherata dal basso apporto lipidico con la dieta, frequente in questi pazienti. Il meccanismo responsabile della steatorrea è ancora poco chiaro. In caso di pericardite costrittiva si sono osservati linfatici abnormemente dilatati e ostacolato deflusso della linfa intestinale. Nello scompenso cardiaco sembrano svolgere un ruolo maggiore la congestione, l'edema e l'ipossia della mucosa e/o anomalie della funzione pancreatica secondarie alla stasi. L'*ischemia* dell'intestino tenue, secondaria a restringimento arteriosclerotico di almeno due delle tre principali arterie splancniche, provoca m. in un numero molto scarso di pazienti. Sebbene l'esatta sequenza fisiopatologica non sia nota, si ritiene che l'intestino perda gradualmente la sua funzione di assorbimento come meccanismo di compenso per evitare l'infarto.

Malassorbimento e allergie alimentari

Processi immunoallergici, provocati da intolleranze alimentari, possono determinare alterazioni a livello della mucosa intestinale tali da comprometterne le capacità di digestione e di assorbimento. Tipico è l'esempio dell'*allergia al latte vaccino*, che si può verificare in alcuni bambini fra il 1° e il 5° mese di vita e che in genere cessa spontaneamente entro il secondo anno, caratterizzata da vomito, diarrea acquosa e da eliminazione di feci abbondanti, mucose, talora con tracce di sangue, e steatorroiche. Si associano frequentemente altre manifestazioni allergiche (edemi, eczemi, asma, rinite allergica). V. LATTE.

Anche negli adulti viene segnalato un disordine «allergico» dell'apparato digerente, che impegna diffusamente stomaco e intestino tenue: questa entità viene chiamata *gastroenterite eosinofila* e i suoi rapporti con l'allergia da latte vaccino nel bambino non sono ancora definiti. Dal punto di vista anatomico la condizione può assumere tre forme: un impegno prevalentemente mucoso, una localizzazione prevalente a carico della tunica muscolare e una localizzazione prevalentemente sottosierosa (v. anche: INTESTINO TENUE E CRASSO). È solo la prima forma, caratterizzata da infiltrazione massiva di eosinofili (ed eosinofilia circolante costante, superiore al 20%) che si associa a m. ed enteropatia proteinodisperdente.

La perdita di grassi oscilla attorno ai 15-20 g al dì. Solo in una minoranza dei casi la malattia rappresenta nell'adulto una risposta ad allergeni noti. Anche in assenza di allergeni evidenti, questi pazienti presentano segni di diatesi allergica specie anamnesticamente nell'infanzia e idiosincrasie alimentari. La condizione tende ad assumere un andamento cronico con sintomi recidivanti.

Malassorbimento da anomalie funzionali della mucosa intestinale

In questa categoria vengono raggruppati stati di m. dovuti a turbe cosiddette funzionali dell'enterocita, senza alterazioni morfologiche e strutturali evidenziabili della mucosa intestinale. Tali turbe possono interessare: *a*) le funzioni digestive (disaccaridi, proteine); *b*) l'assorbimento e il trasporto intracellulare dei prodotti ultimi della digestione, dei sali e delle vitamine. Molte delle forme appartenenti a questa categoria sono m. selettivi.

Deficit primitivi di disaccaridasi

Sono caratterizzati da deficit o assenza di disaccaridasi, enzimi da cui dipende l'idrolisi dei disaccaridi in monosaccaridi nell'orletto a spazzola dei villi intestinali. La carenza enzimatica è dovuta ad un errore genetico che coinvolge una o più attività disaccaridasiche e che si trasmette con modalità autosomica recessiva (Kerry e Townley).

I difetti *primitivi* vanno distinti da quelli acquisiti a seguito di numerose affezioni morbose con flogosi e danno della mucosa digiunale (ad es. gastroenteriti acute, malattia di Whipple, enterite regionale, etc.).

I disaccaridi non idrolizzati a monosaccaridi, accumulandosi nel tenue, provocano, per azione osmotica, richiamo di acqua nel lume intestinale, cui segue aumento della peristalsi e, quindi, diarrea acquosa: il carico osmotico è aggravato dalla produzione di acidi grassi a catena corta per la fermentazione dei disaccaridi ad opera della flora batterica del colon. Le feci, liquide o semiliquide, hanno un aspetto schiumoso, per l'alto contenuto di CO_2, sono fortemente acide (per l'alto tenore in ac. lattico) e possono contenere tracce di zuccheri non digeriti.

Il *deficit primitivo di lattasi* è l'evenienza più comune e non si associa ad apprezzabili modificazioni morfologiche dell'orletto a spazzola. La malattia può esordire in epoca neonatale con diarrea verde, rapido deterioramento dello stato di nutrizione del bambino e pronto recupero a seguito dell'allontanamento del latte dalla dieta o con la somministrazione di latte nel quale si è provveduto all'idrolisi del lattoso mediante l'aggiunta di lattasi specifica. Secondo alcuni AA. ca. il 5% della popolazione bianca e percentuali molto più elevate (fino al 60-90%) della popolazione negra americana e di talune popolazioni asiatiche e africane mostrano un deficit congenito di lattasi ad esordio nell'età adulta. Molti di questi pazienti vengono considerati affetti da sindrome del colon irritabile, ma mostrano scomparsa dei disturbi dopo eliminazione dalla dieta di latte e derivati. La ragione della comparsa del disturbo in età adulta non è nota. La diagnosi del deficit di lattasi si fonda sul test di tolleranza al lattoso (v. INTESTINO TENUE E CRASSO, *test per la deficienza delle disaccaridasi*, VII, 2207).

La *deficienza di saccarasi* è rara e associata a deficit di altre disaccaridasi presenti nell'orletto a spazzola, in particolare l'isomaltasi e in qualche misura anche la maltasi. Il difetto è trasmesso come carattere autosomico recessivo. Non si hanno segnalazioni d'intolleranza clinica al maltoso forse in conseguenza del fatto che esistono almeno quattro enzimi della mucosa capaci di idrolizzare il maltoso.

Malassorbimento dei monosaccaridi

In queste forme, piuttosto rare, il m. è dovuto a un'alterata capacità di trasporto attivo, Na^+ dipendente, del *galattoso* e del *glicoso*, per un difetto congenito enzimatico dell'enterocita (Schneider). La malattia, che si trasmette con modalità autosomica recessiva, è caratterizzata da diarrea fermentativa (fermentazione batterica dei monosaccaridi inassorbiti) e meteorismo. La sintomatologia regredisce del tutto escludendo cibi contenenti glicoso o galattoso: il fruttoso è invece ben tollerato.

Deficit di enterochinasi

L'assenza di enterochinasi, enzima secreto dalla mucosa duodenale e indispensabile per l'attivazione del tripsinogeno, è una rara anomalia congenita (Polonovski) che può provocare m. proteico, caratterizzato da diarrea putrida, ipoproteinemia e steatorrea (quest'ultima dovuta a mancata attivazione della fosfolipasi per assenza di attività tripsinica). Nei frammenti della mucosa intestinale, che appare morfologicamente normale, è assente l'attività enterochinasica (Hadorn, 1969).

Malassorbimento da alterato trasporto degli aminoacidi
Un difettoso assorbimento di aminoacidi si può avere per turbe congenite del complicato meccanismo di trasporto attivo (deficit di *carriers* specifici?) mediante il quale l'enterocita è in grado di far attraversare agli aminoacidi la barriera mucosa. In alcune forme analoghi deficit di trasporto possono verificarsi anche a livello delle cellule dei tubuli renali.

Il difetto di trasporto può riguardare selettivamente gli *aminoacidi dibasici* (ornitina, lisina, cistina e arginina) come nelle *cistinurie*: il m. intestinale non è tale da compromettere lo stato di nutrizione e si accompagna a calcolosi renale (cistina), aminoaciduria e, in qualche caso, deficienza mentale.

Nella *malattia Hartnup*, trasmessa come carattere autosomico recessivo, si ha un difettoso trasporto di *aminoacidi neutri* (fatta eccezione per la prolina, l'idrossiprolina e la glicina): l'anomalia enterica si accompagna ad un aumento dell'assorbimento del Ca^{2+}, con ipercalcemia, a presenza di elevate quantità di triptofano e dei suoi metaboliti nelle feci, ad aminoaciduria e a sindrome pellagroide (mancato assorbimento del triptofano precursore della nicotinamide) e atassia cerebellare.

Nella rara sindrome dell'*oasthouse* (essiccatoio), sono compromessi tanto il trasporto intestinale che il riassorbimento tubulorenale della metionina. Un difettoso trasporto intestinale di lisina e arginina, associato ad aminoaciduria (aminoacidi dibasici e neutri), caratterizza la *sindrome oculocerebrorenale di Lowe* (v. LOWE, SINDROME OCULOCEREBRORENALE DI).

V. anche: AMINOACIDURIE.

Malassorbimento da alterato trasporto dei lipidi
Un difettoso trasporto intramucoso dei lipidi è alla base del m., con steatorrea, che si verifica nell'*abetalipoproteinemia*, caratterizzata da retinite pigmentosa, acantocitosi delle emazie e atassia. La malattia, di natura congenita autosomica recessiva, è dovuta all'incapacità dell'enterocita a sintetizzare le beta-apoproteine, con conseguente impedimento alla formazione dei chilomicroni: ne deriva un ostacolo al trasporto dei trigliceridi a lunga catena che si depositano, sotto forma di gocce, nelle cellule della mucosa intestinale. Nel siero, anche dopo pasto ricco di grassi, non compaiono chilomicroni: vi è assenza totale di betalipoproteine e un ridotto tasso di colesterolo. L'acantocitosi, che interessa da un quarto a metà degli eritrociti circolanti, è verosimilmente dovuta ad un difettoso rinnovamento dei lipidi della membrana eritrocitaria, secondario alla dislipidemia che, forse, è anche responsabile della retinite e dei disturbi neurologici. Sono state descritte anche forme parziali di abetalipoproteinemia con tasso plasmatico di lipoproteine oscillante tra il 10 e 20% del normale, con acantocitosi e lieve steatorrea (v. anche: ACANTOCITOSI).

Malassorbimento per difettoso trasporto dei sali minerali
Un difettoso assorbimento intestinale del Cl^- è alla base della *cloridrorrea congenita familiare* (detta anche *alcalosi congenita con diarrea*), malattia familiare, frequente tra le popolazioni finniche, caratterizzata da diarrea cronica ad insorgenza nei primi anni di vita, da crisi di grave disidratazione, ritardo mentale, ipocloremia, alcalosi e ipopotassiemia: le feci sono ricche di Cl^-. Sembra che il m. del Cl^- dipenda da un mancato scambio fra Cl^- e bicarbonati a livello dell'ileo e del colon (Pearson). L'ipovolemia, secondaria alle crisi di disidratazione, stimolando la secrezione di aldosterone attraverso la via renina-angiotensina, sarebbe responsabile della elevata escrezione urinaria del potassio e quindi dell'alcalosi.

Sono stati descritti anche casi di deficit congenito dell'assorbimento intestinale di Mg^{2+} (*ipomagnesiemia familiare*), caratterizzati da convulsioni tetaniformi, resistenti alla terapia calcica, in epoca neonatale.

Malassorbimento della Vit. B_{12} e dell'ac. folico
Un'anomalia del trasporto del complesso fattore intrinseco+Vit. B_{12} a livello della mucosa ileale (assenza congenita di recettori specifici?) è alla base dell'*anemia perniciosa giovanile*, malattia autosomica recessiva che insorge nel 2° anno di vita, con arresto dell'accrescimento, diarrea, vomito, anemia megaloblastica (talvolta con leucopenia e trombocitopenia), proteinuria associata o meno a malformazioni delle vie urinarie. La malattia, per nulla influenzata dalla somministrazione orale di Vit. B_{12} e fattore intrinseco, risente favorevolmente della somministrazione parenterale mensile di 500 µg di cianocobalamina.

È stato descritto un deficit selettivo di assorbimento di Vit. B_{12} — deficit di transcobalamina — dovuto a carenza congenita della proteina necessaria per l'assorbimento e il trasporto intraenterocitario della cobalamina a livello ileale. La malattia, che si trasmette con modalità autosomica recessiva, presenta una sintomatologia in tutto simile a quella della forma giovanile, fatta eccezione per l'esordio più precoce (alla nascita), per la sintomatologia neurologica e la proteinuria, che qui mancano. Caratteristiche di questa forma sono l'assenza di transcobalamina II nel siero e la necessità di ricorrere a dosi più elevate di Vit. B_{12} (1000 µg settimanali) per ottenere la remissione clinica (v. anche: ANEMIE).

Rarissimo (3 casi in tutto) il m. intestinale selettivo di *ac. folico*.

Malassorbimento in corso di malattie endocrine
Nelle forme avanzate e non ben controllate di *diabete mellito insulinodipendente* in associazione a disturbi neurologici, si possono manifestare episodi diarroici, per lo più notturni, con iperperistalsi e steatorrea. La patogenesi del m. rimane ancora poco chiara: in alcuni casi è stata attribuita ad insufficienza del pancreas esocrino, in altri a disturbi del sistema nervoso autonomo (lesioni dei processi dendritici dei gangli simpatici pre- e paravertebrali) con conseguente disturbo della motilità intestinale; possono contribuire iperproliferazione batterica e insufficienza vascolare mesenterica.

Sono stati descritti casi di *ipoparatiroidismo idiopatico* e *steatorrea* associati a cirrosi (Kunin e coll.), a moniliasi (Salveson e coll.) o ad anemia perniciosa (Visakorpi e coll.). L'etiologia è sconosciuta: per Kunin, responsabile della sindrome sarebbe un'infezione virale a localizzazione multipla, mentre per Stikler si tratterebbe di un processo di autoimmunizzazione. Incerta anche la patogenesi: secondo Clarkson e coll. il m. sarebbe dovuto a un'alterazione della motilità intestinale secondaria all'ipocalcemia. Tale ipotesi sarebbe suffragata dal fatto che il ripristino della normocalcemia (mediante elevate dosi di Vit. D e calcio) porta alla scomparsa della steatorrea.

Nell'*ipertiroidismo* sono relativamente frequenti turbe dell'alvo caratterizzate da diarrea cronica. In ca. 1/3 di questi pazienti si osserva steatorrea lieve a genesi oscura (edema della mucosa e iperperistaltismo intestinale). Il trattamento dell'ipertiroidismo porta non solo alla scomparsa dei segni tipici dell'endocrinopatia ma anche della diarrea cronica e alla normalizzazione della mucosa intestinale.

Nell'*insufficienza surrenalica* (morbo di Addison) può verificarsi steatorrea più frequentemente di quanto comunemente si ritiene (MacBrien e coll.). La genesi del m. è oscura; l'opoterapia sostitutiva fa prontamente regredire la steatorrea (MacBrien).

TAB. II. CORRELAZIONE TRA ALTERAZIONI FISIOPATOLOGICHE, SEGNI DI LABORATORIO E SEGNI CLINICI NELLE SINDROMI DA MALASSORBIMENTO

(da Beeson P. B. e McDermott W., modificata)

Alterazioni fisiopatologiche	Segni di laboratorio	Segni clinici
Alterazioni del metabolismo proteico		
assorbimento ↓; apporto ↓	albuminemia ↓	ipotrofia muscolare
perdita intestinale ↑	Rx: osteoporosi	statura piccola edemi
Alterazioni dell'assorbimento ed eccessiva perdita di:		
lipidi	grassi nelle feci ↑ colesterolemia ↓ carotenemia ↓	perdita di peso feci voluminose pallide
Vit. D; Ca e Mg	calcemia ↓ fosforemia ↓ fosfatasi alcalina ↑ magnesiemia ↓ Rx: osteoporosi, pseudofratture di Milkmann, linee di Looser	parestesie, tetania Chvostek + Trousseau + dolori ossei e fratture patologiche
Vit. K	tempo di protrombina ↑ (con risposta alla Vit. K per via parenterale)	emorragie, ecchimosi
Vit. A	carotenemia ↓	ipercheratosi follicolare
Vit. B_{12}	anemia macrocitica, megaloblastosi Vit. B_{12} siero ↓	anemia, glossite, neuropatia
ac. folico	anemia macrocitica, megaloblastosi ac. folico siero ↓	anemia, glossite
ferro	anemia microcitica, ipocromica sideremia ↓	anemia, glossite, coilonichia
acqua	volemia ↓	segni di disidratazione
sodio	sodiemia ↓	crampi e astenia muscolare
potassio	potassiemia ↓ alterazioni ECG	paralisi flaccida, astenia, aritmie cardiache riflessi tendinei ↓
disaccaridi (per mancata idrolisi o ridotto assorbimento)	curva glicidica da carico orale: piatta assorbimento D-xiloso ↓ tolleranza al lattoso ↓ pH acido nelle feci	distensione addominale, flatulenza, diarrea

Aspetti clinici e diagnostici

Il quadro clinico del m. non è sempre ben definito. Spesso i sintomi sono frammentari, sfumati ed apparentemente tra loro indipendenti, tanto che, talvolta, solo attraverso un'accurata anamnesi e un'attenta osservazione clinica, suffragata da indagini di laboratorio e strumentali, si può arrivare alla diagnosi. In linea generale, esso è costituito da calo ponderale, anoressia, distensione addominale, edemi ed emissione di feci caratteristicamente chiare, giallastre, grassose e molli. In molti casi il numero delle scariche è aumentato, all'occasione può osservarsi un'unica emissione di feci al giorno. A ciò si aggiungono i segni del deficit delle vitamine liposolubili, delle vitamine del complesso B e del deficit idrico ed elettrolitico. Va subito precisato che il criterio diagnostico, basato, sulla presenza di una diarrea cronica o di feci comunque abnormi, non è sempre valido: lo stesso dicasi del cattivo stato di nutrizione, dell'aumentato volume dell'addome e del meteorismo, tutti segni che possono anche mancare. Anche l'aspetto delle feci, la loro consistenza e il numero delle scariche possono variare da caso a caso: feci diarroiche, acquose (deficit di lattasi o di saccarasi-isomaltasi, m. del glicoso-galattoso, cloridrorrea congenita); feci voluminose, schiumose, lucide (steatorrea in corso di malattia fibrocistica del pancreas, di celiachia, di sprue tropicale, di pancreatite, di malattia di Wolman, di sindrome da colonizzazione del tenue, etc.); feci normali (malassorbimento di aminoacidi, Vit. B_{12}, ac. folico, ipomagnesiemia primaria). In molti casi il m. può essere diagnosticato solo in base a test di laboratorio specifici. Anche nelle forme con evidenti alterazioni croniche dell'alvo e con anormalità delle feci è sempre necessario, anche ai fini di una terapia razionale, ricorrere all'ausilio degli esami di laboratorio e in particolare dei test atti a differenziare i vari tipi di m. Non rientra negli scopi di questa voce una discussione dettagliata dei vari test impiegati per il m. L'argomento è stato trattato in dettaglio sotto la voce INTESTINO TENUE E CRASSO (VII, 2194). Nella tab. II abbiamo elencato i principali segni e sintomi di m., con le rispettive correlazioni fisiopatologiche e di laboratorio.

Bibliografia

Ament M. E., *Intestinal Malabsorption*, in Vaughan V. C., McKay R. J. eds., *Nelson Textbook of Pediatrics*, 1975, Saunders, Philadelphia, p. 843.

Anderson C. M., Burke V., *Paediatric Gastroenterology*, 1975, Blackwell, Oxford, p. 168.

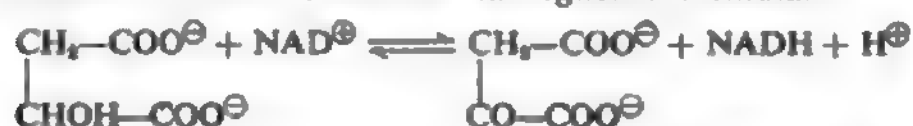
Beeson P. B., McDermott W., *Textbook of Medicine*, 1979, Saunders, Philadelphia.
Braddock L. I. *et al.*, *Gastroenterology*, 1968, **55**, 165.
Brice R. S., *Gastroenterology*, 1965, **48**, 584.
Clarkson B. *et al.*, *Metabolism*, 1960, **9**, 1093.
Crosby W. H., Kugler H. W., *Am. J. Dig. Dis.*, 1963, **8**, 2.
Cross R. J. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1953, **15**, 790.
Dahlquist T., *Anal. Chem.*, 1964, **7**, 18.
Durand P., *Minerva Pediatr.*, 1958, **10**, 706.
Engelman K. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1967, **227**, 1103.
Fosbrooke A. S. *et al.*, *Arch. Dis. Child.*, 1973, **47**, 671.
Fry L. *et al.*, *Lancet*, XXX, 1967, **II**, 729.
Gee S., *On the Coeliac Affection*, in *S. Bartholomews Hosp. Rep.*, 1888, **24**, 17.
Greenberg N. J., Isselbacher K. J., in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 1977, McGraw-Hill, New York.
Hadorn B. T. *et al.*, *Helv. Paediatr. Acta*, 1966, **21**, 87.
Hadorn B. T. *et al.*, *Lancet*, 1969, **I**, 812.
Hamilton J. R. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1968, **44**, 453.
Herbst J. J. *et al.*, *Soc. Pediatr. Res. (Abstr.)*, 1968, May.
Holzee A. *et al.*, *Lancet*, 1959, **II**, 1126.
Jeffries G. H. *et al.*, *Gastroenterology*, 1969, **56**, 777.
Kerr R. M. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1967, **46**, 2064.
Kerry K. R., Anderson C. M., *Lancet*, 1964, **I**, 981.
Kerry K. R., Townley R. R. W., *Aust. Paediatr. J.*, 1965, **1**, 223.
Kunin A. S. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1963, **34**, 856.
Lloyd J. K., *Arch. Dis. Child.*, 1968, **43**, 393.
MacBrien D. S. *et al.*, *Br. Med. J.*, 1962, **2**, 1653.
McCarthy C. F. *et al.*, *Am. J. Dig. Dis.*, 1965, **10**, 945.
McCoord *et al.*, *Pediatrics*, 1948, **2**, 652.
Marks J., Schuster S., *Gut*, 1970, **11**, 262.
Pearson A. J. G., *Q. J. Med.*, 1973, **42**, 453.
Perheentupa J., Visakorpi J. K., *Lancet*, 1965, **11**, 813.
Polonovski D. *et al.*, *Acta Paediatr. Scand.*, 1970, **59**, 458.
Roe J. H., Rice E. W., *J. Biol. Chem.*, 1948, **173**, 507.
Rolles C. J. *et al.*, *Lancet*, 1973, **II**, 1043.
Roy C. C., Dubois R. S., *Clin. Pediatr.*, 1971, **10**, 275.
Salveson H. A., Boe J., *Acta Endocrinol.*, 1953, **14**, 214.
Sandler M. *et al.*, *Lancet*, 1968, **II**, 1053.
Schilling R. F., *Lab. Clin. Med.*, 1953, **42**, 860.
Schneider A. J. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1966, **274**, 305.
Silverman A. *et al.*, *Pediatric Clinical Gastroenterology*, 1971, Mosby, St. Louis, p. 154.
Sleiseinger M. H., Brandborg L. L., *Malabsorption*, 1977, Saunders, Philadelphia.
Sleiseinger M. H., Fordtran J. S., *Gastrointestinal Disease*, 1978, Saunders, Philadelphia.
Stickler G. B. *et al.*, *Clin. Pediatr.*, 1965, **4**, 276.
Stoelinga G. B. A. *et al.*, *Pediatrics*, 1963, **31**, 1011.
Strober W. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1967, **46**, 1643.
Truelove S. C., Reynell P. C., *Diseases of the Digestive System*, 1971, Blackwell, Oxford.
Van de Kamer J. H. *et al.*, *Gastroenterology*, 1967, **52**, 135.
Verzar F., McDougall E. J., *Absorption from the Intestine*, 1936, Longmans & Green, London.
Visakorpi J. K., Gerber M., *Ann. Paediatr. Fenn.*, 1963, **9**, 128.
Waldmann T. A., *Lancet*, 1961, **II**, 121.
Waldmann T. A. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1967, **276**, 762.
Waldmann T. A., *Protein Losing Enteropathy*, in Card W., Creamier B. eds., *Modern Trends in Gastroenterology*, IV, 1970, Butterworth, London, p. 125.
Wilson F. A., Dietschy J. M., *Gastroenterology*, 1971, **61**, 911.

GIANNANTONIO STEGAGNO

MALATODEIDROGENASI

F. *malate-déshydrogénase*. - I. *malate dehydrogenase*. - T. *Malat Dehydrogenase*. - S. *malato-dehidrogenasa*.

La malatodeidrogenasi (L-malato: NAD ossidoriduttasi, EC 1.1.1.37, sigla proposta MAD) è un enzima largamente diffuso negli animali, nelle piante e nei microrganismi. È una molecola molto piccola (p. m. 40.000) che catalizza la conversione del malato ad ossalacetato in presenza di NAD^+, secondo la seguente formula:

$$\begin{matrix} CH_2\text{—}COO^{\ominus} \\ | \\ CHOH\text{—}COO^{\ominus} \end{matrix} + NAD^{\oplus} \rightleftharpoons \begin{matrix} CH_2\text{—}COO^{\ominus} \\ | \\ CO\text{—}COO^{\ominus} \end{matrix} + NADH + H^{\oplus}$$

I tessuti umani che ne sono più ricchi sono il muscolo cardiaco e quello scheletrico, il fegato e il rene. La sua localizzazione intracellulare è molteplice, a livello dei mitocondri, dei microsomi e del citosol. È dimostrato che l'enzima mitocondriale favorisce l'ossidazione del malato, mentre l'inverso avviene per l'enzima citoplasmatico.

La MAD presenta un'eterogeneità elettroforetica con presenza di 5-6 frazioni (isoenzimi) sul cui significato non ci sono dati concordi.

Nel siero umano normale sono presenti quantità variabili di enzima, per lo più di origine citoplasmatica; la frazione mitocondriale entra in circolo solo nei casi di danno tessutale grave.

L'intervallo di riferimento per i soggetti normali è compreso fra le 50 e le 100 U./l a 25 °C.

Metodi di determinazione

Tutti i metodi di determinazione debbono tener conto che la reazione catalizzata dalla MAD ha un equilibrio fortemente spostato verso il malato a causa dell'inibizione provocata dall'ossalacetato. Nel metodo colorimetrico di King (che dosa l'ossalacetato extraformato in base al suo 2,1-dinitrofenilidrazone) si è ovviato a questo inconveniente, ma ad esso si preferisce il metodo spettrofotometrico del quale diamo i dettagli. Per poter misurare l'attività malatodeidrogenasica usando l'ossalacetato come substrato, occorre che questo sia contenuto nel campione in quantità ottimale. Si attua pertanto una reazione preliminare ausiliaria catalizzata dalla transaminasi ossalacetica che trasforma aspartato e chetoglutarato in ossalacetato; si determina poi il decremento di assorbanza del NADH dovuto all'ossidazione dell'ossalacetato: questo decremento è la misura dell'attività malatodeidrogenasica. Mediante confezioni di reattivi reperibili in commercio è possibile procedere in pratica molto rapidamente.

Reattivi

1) Aspartato/tampone (tampone fosfato 0,1 *M* a pH 7,40; aspartato 42 m*M*).
2) α-chetoglutarato (66 m*M*).
3) NADH (12 m*M*).
4) Transaminasi glutammico-ossalacetica (1 mg di proteina/ml).

Procedimento

Nella cuvetta dello spettrofotometro si uniscono a 3 ml del reattivo 1,50 µl di ciascuno degli altri tre reattivi. Dopo una preincubazione di 5 min, si aggiungono 100 µl di siero.

Si leggono allo spettrofotometro, a 340 nm (o a 360 nm), le assorbanze ad intervalli regolari di tempo (ogni min, per 2 o 3 min). Si calcola la Δ A/min, media. Dalla formula:

$$\frac{\Delta\ A/min}{\varepsilon} \cdot \frac{V}{v} \cdot 1000$$

si ricava l'attività enzimatica espressa in U./l, che, nel caso specifico, essendo:

ε = coefficiente di estinzione del NADH (a 340 nm = 6,22 cm^2/mmole)
V = volume totale della soluzione di reazione (3,25 ml)
v = volume di siero (0,1 ml)
sarà data da: 5225 · Δ A/min.

Significato clinico-diagnostico

La determinazione dell'enzima non trova larga applicazione clinica, soprattutto perché la sua organospecificità è molto bassa. Si osservano aumenti anche marcati nell'infarto del miocardio, nella malattia tumorale, nelle epatopatie (specie epatiti acute).

Più interessante può essere ritenuta l'utilizzazione della frazione isoenzimatica di origine mitocondriale per valutare la gravità del danno cellulare, a prescindere dal tessuto di provenienza dell'enzima.

Bibliografia
Aquiline J. I., Farnworth W. E., *Am. Heart J.*, 1960, **59**, 166.
Bergmeyer H. U., Bernt E., *Malate Dehydrogenase*, in Bergmeyer H. U. ed., *Methods of Enzymatic Analysis*, II, 1974, Academic Press, New York.
Garbus J., *Clin. Chim. Acta*, 1971, **35**, 502.
Kaplan N. O., *Bacteriol. Rev.*, 1963, **27**, 155.
King J., *J. Med. Lab. Techn.*, 1961, **18**, 168.
Mann K., Vestling C. S., *Biochem. Biophys. Acta*, 1968, **159**, 567.
Thorne C. J. R., Grossman L. I., Kaplan N. O., *Biochem. Biophys. Acta*, 1963, **73**, 193.

ANGELO BURLINA

MALATTIA

F. *maladie*. - I. *disease*. - T. *Krankheit*. - S. *enfermedad*.

SOMMARIO

Introduzione

Tutti gli esseri viventi conoscono nella loro vita l'esperienza della malattia come un complesso di sensazioni sgradevoli o addirittura dolorose, accompagnate da alterazioni delle funzioni biologiche.

Nonostante questa universale esperienza, la definizione della m. in sé non è facile e alcuni ne hanno addirittura negato la possibilità.

Considerando il problema sotto il suo aspetto scientifico, nella storia del pensiero medico il concetto di m. ha subito un'evoluzione significativa e questa evoluzione aiuta a comprendere lo stato attuale delle nostre concezioni sui fenomeni morbosi.

Storia del concetto di malattia

L'idea della m. è stata presente fin nelle civiltà più remote di cui noi abbiamo notizia; in alcune primitive la m. è stata considerata ora come una deficienza dell'organismo, ora come un elemento che si aggiungeva in eccesso, e presso alcuni popoli a livello neolitico, essa consisteva nella penetrazione di qualche cosa di estraneo — un frammento di legno o di osso, una pietra o altro — che, per magia, era potuto entrare nel corpo del soggetto sofferente; similmente, nella concezione omerica, la peste penetrava nei malati attraverso le frecce del dio Apollo irato, e in molte leggende i morbi più vari venivano identificati in demoni che si insediavano dentro un paziente. In tutte queste teorie, ovviamente prescientifiche, la m. viene considerata come una «cosa», un «ente», dotato di una propria realtà autonoma, il quale si aggiunge alla realtà dell'organismo malato.

Questo modo di concepire i fenomeni morbosi è stato chiamato «concezione ontologica della m.» ed ha assunto una grande importanza in vari momenti del pensiero medico. Originatasi probabilmente nel neolitico, tale concezione è stata ripetutamente riproposta e la si può ritrovare nelle idee di van Helmont nel XVII sec. e perfino in certi modi di dire del linguaggio comune dei nostri giorni.

Nella medicina ippocratica al concetto di m. non viene dedicata particolare attenzione, poiché l'interesse del medico è diretto piuttosto che sul processo morboso, considerato in sé, sull'individuo affetto da certi fenomeni patologici. Nella sua formulazione più generale la m. viene concepita in quest'epoca per la prima volta come la rottura di un equilibrio preesistente. Infatti, per il medico ippocratico nell'organismo coesistono quattro umori, sangue, muco, bile gialla e bile nera: la loro armonica mescolanza — l'eucrasia — si identifica con lo stato di salute e, conseguentemente, la rottura di questa armonia — la discrasia — si identifica con la m. In tal modo il pensiero greco supera la concezione ontologica e mette in luce, per la prima volta, un concetto che resterà valido fino ai nostri giorni nel definire i processi morbosi, precisamente quello dell'alterazione di un equilibrio preesistente.

La concezione greca della m. si continuò nelle idee di Galeno e più tardi, attraverso l'opera di Avicenna, informò gran parte della medicina medioevale.

In relativa antitesi con la patologia umorale nel mondo antico sorse e si sviluppò la concezione solidistica della m. Questa riteneva che i fenomeni morbosi fossero localizzati nelle parti solide dell'organismo; fondandosi sull'opinione che il corpo fosse costituito da atomi che scorrevano attraverso aperture invisibili, affermava che le m. consistevano in un'alterazione dei rapporti fra i condotti e i corpuscoli dell'organismo, cosicché questi ultimi venivano rallentati o accelerati nel loro flusso.

Con la grandiosa evoluzione delle conoscenze anatomiche e fisiologiche nel XVI e nel XVII sec. nuovi concetti di m. vennero proposti. Due scuole, la iatrofisica e la iatrochimica, avanzarono due diverse ipotesi sulla natura dei morbi: nel primo caso questi consistevano in alterazioni di tipo fisico, soprattutto meccanico, nel secondo in modificazioni dello stato chimico dell'organismo. Come si vede, pur nell'ambito di una visione più moderna della patologia, anche per gli iatrofisici e gli iatrochimici «la salute è uno stato di equilibrio e la malattia un'alterazione di questo equilibrio» (Sigerist).

Un ulteriore fondamentale progresso si verificò nella seconda metà del XVII sec. con l'opera del clinico inglese T. Sydenham. Questi infatti aggiunse all'idea della m. come alterazione di un equilibrio l'idea che la m. consistesse in un modo di reagire dell'organismo di fronte ad una causa perturbatrice: impiegando le sue stesse parole «la malattia, per quanto le sue cause possano essere dannose per il corpo, non è altro che un vigoroso sforzo della natura per scacciare la materia morbosa e con ciò ricondurre a salute il malato». Inoltre con Sydenham cominciò ad affermarsi la convinzione secondo la quale esistono differenti tipi di m., ciascuno dotato di caratteristiche proprie e peculiari; da questo nuovo modo di concepire i fenomeni patologici sorsero poi le opere sistematiche dei nosologisti del XVIII sec. Queste trattazioni nosografiche segnarono la nascita della patologia speciale medica, intesa in senso moderno; tuttavia, per la mancanza delle conoscenze basilari sull'etiopatogenesi dei morbi, il concetto di m. che si venne poco a poco formando nel 1700 fu fondamentalmente sintomatologico. Questo modo di concepire e di individuare la m. ebbe la sua formulazione più esplicita nella definizione proposta dal clinico svizzero J. J. Zimmermann: «per malattia meglio intendiamo quel concorso di sintomi, intorno ai quali, mediante una lunga osservazione, sappiamo che nascono, crescono, arrivano al massimo grado e svaniscono insieme».

Poco più tardi, con l'opera di G. B. Morgagni e con l'affermarsi dell'anatomia patologica, la m. viene concepita in modo diverso. Essa infatti venne identificata con una particolare alterazione di un certo organo e in tal modo l'intera patologia iniziò a diventare una patologia d'organo. Il principio di Morgagni, secondo il quale la m. viene individuata grazie alla sede e al tipo della lesione anatomica, soppiantò rapidamente il criterio sintomatologico e venne portato alle sue ultime conseguenze da K. von Rokitansky e dalla fondamentale opera istopatologica di R. Virchow.

Nel XIX sec. lo sviluppo rigoglioso della fisiologia e della batteriologia determinò un nuovo e radicale cambiamento del modo di intendere i fenomeni morbosi. L'introduzione sistematica dell'esperimento nell'indagine biomedica portò alla nascita della patologia sperimentale e all'introduzione definitiva del pensiero causale in medicina. Nell'opera «Introduction à l'étude de la médecine expérimentale» il fisiologo francese Claude Bernard analizzò in modo approfondito i mutamenti che lo sviluppo delle scienze di base stava determinando nella patologia e teorizzò quella concezione delle m. che è ancor oggi del tutto attuale: «la medicina d'osservazione ammette una scienza delle malattie, cioè delle entità morbose, come scienza a sé stante. Per il fisiopatologo invece non esistono le specie come entità da classificare; egli non vede che condizioni di vita normale o anormale. Pertanto le malattie e le loro specie non sono che l'insieme dei caratteri che risultano dalla combinazione dei fatti, ma non dalla loro natura. Non esistono pertanto malattie propriamente dette, ma soltanto funzioni alterate da meccanismi di diverso tipo».

Definizione

Per quanto l'idea di m. possa sembrare intuitiva a molti, l'analisi storica di questo concetto dimostra come una sua definizione scientificamente soddisfacente non sia affatto semplice. Si è visto come lungo la storia del pensiero medico siano stati progressivamente messi in luce due caratteri fondamentali, propri a quello stato dell'organismo vivente che chiamiamo patologico: la rottura di un equilibrio preesistente e la reazione dell'organismo di fronte ad una causa perturbatrice esterna. Vediamo ora di delineare in modo più completo l'attuale concetto della m.

Tutti gli organismi viventi che si trovano in un certo ambiente sono esposti alle innumerevoli influenze di tipo fisico, chimico e biologico, che l'ambiente stesso esercita su di loro. Per questo motivo le strutture e le funzioni dell'organismo si modificano incessantemente lungo l'arco della vita in risposta alle variazioni dell'ambiente esterno; questa proprietà degli esseri viventi di cambiare l'intensità dei propri caratteri seguendo i mutamenti ambientali costituisce l'adattamento e rappresenta una delle capacità fondamentali che permettono agli organismi di prolungare la propria vita e di riprodursi.

La facoltà dei viventi di adattarsi ai mutamenti dell'ambiente è garantita dalla loro capacità di ' autocontrollo ' o di ' omeostasi '. Con questi termini «si intende quell'insieme di processi che garantisce a un sistema aperto di mantenere stazionari i propri parametri fisici e chimico-fisici interni, di dirigersi verso una meta, di realizzare in corretta successione cronologica le varie fasi di un programma complesso, nonostante le variazioni di alimentazione ed il subentrare di disturbi erratici» (Omodeo). Ovviamente, le possibilità di adattamento degli esseri viventi non sono inesauribili; al di là di certi limiti l'organismo non può modificare ulteriormente l'intensità delle proprie funzioni e tende a rimanere nello stato di massima prestazione o addirittura tende a regredire da questo e a modificare quindi il proprio ambiente interno. Queste considerazioni mostrano chiaramente come tutte le funzioni di un organismo siano in una condizione di equilibrio instabile e oscillino incessantemente intorno ad un valore base (ideale). La m. è prima di tutto un'alterazione evidente, relativamente stabile nel tempo, di questo equilibrio strutturale e funzionale dell'essere vivente.

Una variazione esterna all'organismo, quando viene avvertita all'interno di questo, provoca una reazione di segno contrario che tende a mantenere stazionario lo stato dell'intero organismo o di qualche sua funzione. Tuttavia, quando la causa perturbatrice diviene troppo intensa per poter essere soddisfacentemente controllata, l'organismo va incontro ad una modificazione esagerata dell'intensità di una o più funzioni o dei suoi caratteri interni. In questa situazione si ha l'instaurarsi di una condizione, che noi appunto chiamiamo morbosa, e che segna l'inizio del fenomeno m.

Da quanto si è detto fin qui si comprende agevolmente come, in tesi generale, la m. sia costituita dall'alterazione del normale equilibrio con cui i fenomeni biologici si svolgono e dalla reazione dell'organismo, il quale tende a riportare le funzioni alterate al loro valore ideale.

Se una definizione così generale appare accettabile, essa ci dice ancora poco sui limiti esistenti fra normale e patologico e quindi sul modo di riconoscere come morbosa una certa condizione. Poiché la definizione di m. trae origine dall'idea di funzione «normale», sarà necessario analizzare meglio quest'ultimo concetto. Come è ben noto, tutti i fenomeni biologici sono soggetti ad un'ampia variabilità individuale e i valori di una variabile presenti in una popolazione omogenea assumono nella maggior parte dei casi una distribuzione gaussiana. Appare quindi evidente che la «normalità» di un carattere non può identificarsi con un singolo valore, ma che può venire concepita soltanto come un intervallo di intensità entro il quale viene compresa una certa percentuale degli appartenenti ad una popolazione. In pratica, l'intervallo solitamente usato per stabilire i valori «normali» è quello entro il quale cade il 95% centrale dei soggetti scelti come campione di quella popolazione.

Esemplificando, in una popolazione in cui la media della pressione arteriosa sia pari a 130 mmHg e il 95% dei soggetti sia compreso fra 100 e 160 mm, valori pressori di 125 o di 135 mm saranno del tutto normali. Analogamente, in una popolazione in cui il tasso medio del colesterolo nel siero sia di 190 mg/100 ml e il 95% dei soggetti sia compreso fra 150 e 230 mg, una colesterolemia di 180 o di 205 sarà assolutamente normale. Al contrario, una pressione arteriosa di 200 mmHg e una colesterolemia di 450 mg/100 ml dovranno essere considerate fenomeni patologici.

Da tutto ciò emerge in modo chiaro che sia il concetto di *stato normale* che quello di m. trovano il loro fondamento scientifico sulla base dell'analisi statistica dei fenomeni (Vernoni, Dianzani). Questa definizione della normalità e della m. è certamente la più diffusa fra i patologi e i clinici poiché si fonda su criteri quantitativi rigorosi e controllabili. Essa, peraltro, non va esente da alcune critiche fondamentali: innanzitutto, riconoscendo per normale solo ciò che cade entro certi limiti più o meno artificiosamente stabiliti, pecca gravemente di arbitrarietà, inoltre lascia sempre aperta la possibilità di errore per una percentuale più o meno grande di individui. Infine, la concezione statistica del normale e del patologico è del tutto insoddisfacente per comprendere ciò che la maggioranza dei patologi e dei clinici è disposta a chiamare normale o patologico in certe circostanze.

Si immagini, ad es., la popolazione di una grande città americana: in questa — date certe caratteristiche, dietetiche, voluttuarie, razziali e sociali — la concentrazione media dei trigliceridi plasmatici sia pari a 300 mg/100 ml e un terzo dei suoi abitanti abbia un tasso di trigliceridi superiore a 350 mg. Questo valore dovrà essere considerato ancora normale dal punto di vista statistico, poiché cade entro l'intervallo che in quella popolazione comprende il 95% dei soggetti, tuttavia espone con certezza il singolo portatore ad un grave rischio di cardiopatia ischemica e diminuisce l'aspettativa di vita di quella frazione di popolazione. Analogamente si potrebbe sostenere che in certe popolazioni africane i portatori di certe parassitosi sono soggetti normali, mentre quelli immuni dal parassita sono malati.

Sulla base di queste considerazioni si è venuto formando un diverso concetto di salute e di m. Secondo questo modo di vedere l'idea di m. deriva dallo scostamento di un carattere non da un valore normale individuato statisticamente, ma da un valore *ideale* o *desiderabile*, che costituisce il vero punto di riferimento per il biologo e per il clinico. Nell'esempio sopra riportato sarebbe quindi normale una trigliceridemia di 150 mg/100 ml, poiché, anche se limitata ad una piccola frazione della popolazione, costituirebbe il valore meno predisponente alla cardiopatia ischemica.

Questo secondo modo di concepire la salute e la m., proposto e difeso risolutamente da Canguilhem e Péquignot, evita alcuni inconvenienti della concezione statistica, ma apre il problema dell'identificazione del valore

ideale o *desiderabile*. Tralasciando ovviamente considerazioni di tipo assiologico, che non riguardano la medicina come scienza naturale, ed esaminando il problema alla luce della biologia generale, il valore *ideale* o *desiderabile* sarà quel valore di un carattere che, in certe condizioni ambientali, dà al soggetto le maggiori probabilità di sopravvivenza e alla specie, della quale quel soggetto fa parte, le maggiori probabilità di conservazione.

In conclusione, quindi, si può affermare che la m. consiste in un'alterazione dei meccanismi omeostatici che rende l'organismo incapace di adattarsi alle variazioni ambientali e provoca una serie di danni morfologici, biochimici e fisiologici (Peery e Miller).

Stati e processi morbosi

I fenomeni patologici costituiscono una caratteristica fondamentale degli esseri viventi; nel loro ambito vengono solitamente distinti due gruppi fondamentali di manifestazioni: gli stati morbosi e i fenomeni morbosi o m. propriamente dette.

Per quanto l'assegnazione di una certa condizione ad uno dei due gruppi non sia sempre agevole, in tesi generale si può affermare che gli stati morbosi sono condizioni stabili nelle quali l'organismo si trova menomato o alterato in qualche suo carattere. L'attributo essenziale dello stato patologico è la sua stazionarietà, cosicché la parte alterata dell'organismo non può essere considerata malata, anche se l'organismo nel suo insieme può trovarsi in stato di sofferenza e/o di menomazione o se lo stato morboso può divenire causa di m. Secondo questa definizione stati patologici sono eventi di gravità molto differente, come la sindattilia, l'agenesia di un rene, la focomelia, l'alcaptonuria, un vizio valvolare cardiaco congenito e una cisti tiroidea.

I processi morbosi, o m., sono invece condizioni transitorie caratterizzate dalla presenza di fenomeni regressivi, reattivi e riparativi, i quali danno luogo ad un insieme integrato di eventi. Come esempi tipici di m. in senso stretto possiamo ricordare i vari tipi di infiammazione, le manifestazioni patologiche immunitarie, le neoplasie o le alterazioni funzionali primitive dell'apparato endocrino.

Questa distinzione fra stati e fenomeni patologici appare didatticamente utile ed è spesso usata nei trattati di patologia generale; essa, tuttavia, perde gran parte della sua importanza nell'ambito delle patologie speciali dove stati e processi morbosi vengono spesso trattati insieme e considerati sullo stesso piano.

Caratteristiche generali delle malattie

Come ha messo chiaramente in luce nel secolo scorso Claude Bernard, i fenomeni biologici che costituiscono i processi morbosi non sono qualitativamente diversi dai fenomeni fisiologici; essi si differenziano da questi ultimi soltanto per l'intensità con la quale si realizzano. Mentre in certe m. un fenomeno biologico può essere esaltato, in altre esso appare depresso e queste variazioni di intensità ne fanno appunto un fenomeno patologico. La constatazione della sostanziale identità fra fenomeni fisiologici e patologici è di grandissima importanza teorica poiché legittima sul piano teorico l'esistenza della fisiopatologia come scienza che spiega gli eventi morbosi alla luce delle leggi della fisiologia.

Mentre un tempo le m. venivano distinte in locali e generali, si è visto che, anche quando sembrano puramente locali, esse possono dare ripercussioni sull'intero organismo, cosicché tale distinzione appare oggi praticamente insostenibile e priva di significato.

È stato sottolineato che le m. costituiscono fenomeni biologici limitati nel tempo che tendono o alla guarigione o alla morte dell'individuo. Per questo loro carattere le m. hanno una loro *storia naturale*, che spesso viene chiamata decorso. I tipi di decorso delle m. possono assumere i caratteri più vari: in molti processi morbosi è possibile distinguere una fase di incubazione, una fase iniziale acuta, una fase successiva cronica, alcune fasi di riacutizzazione, e infine un esito. In altri casi il fenomeno morboso assume all'inizio un decorso lento e insidioso per poi esplodere con violenza in una fase acuta.

I processi morbosi sono fenomeni molto complessi che hanno origine in alterazioni cellulari di vario tipo e che, evolvendo, possono ripercuotersi su altre cellule dello stesso o di altri tessuti, su organi diversi o addirittura su interi apparati. Per questi motivi lo studio delle m. deve essere condotto ai vari livelli dell'organizzazione biologica e deve mirare a dare una visione integrata dei vari fenomeni biologici. Attualmente le m. vengono studiate sia a livello subcellulare che a livello delle cellule, dei tessuti, degli organi, degli apparati e infine dell'organismo intero. Negli ultimi anni inoltre le ricerche biochimiche hanno permesso di chiarire i meccanismi di diversi stati e/o processi morbosi, cosicché si è venuta configurando una nuova branca della patologia, la patologia molecolare (v.).

Sotto l'impulso dei più recenti successi della biologia e della patologia molecolare in molti campi della patologia si va affermando la tendenza a studiare i fenomeni morbosi soprattutto al loro livello più elementare, cercando nelle modificazioni delle strutture più semplici l'origine delle m. È d'altra parte noto che, passando dai livelli inferiori di organizzazione a quelli superiori, compaiono nel vivente funzioni integrate, più complesse, cosicché le spiegazioni etiopatogenetiche valide per i fenomeni più semplici non possono essere sempre sufficienti a dare ragione dell'intera fenomenologia osservabile nell'organismo intero. Inoltre si va facendo strada l'idea che alcune m. consistono in difetti o in alterazioni delle informazioni trasmesse da una cellula a un'altra, da un tessuto ad un altro, da un organo a un altro; appare quindi evidente che le alterazioni molecolari o subcellulari costituiscono soltanto una parte di quel fenomeno biologico complesso che è la m.

Queste considerazioni dimostrano la necessità di una patologia concepita come una scienza integrata e unitaria che, ricostruendo le sequenze patogenetiche dei fenomeni morbosi a tutti i livelli dell'organizzazione biologica, possa fornire una rappresentazione globale della m.

La classificazione delle malattie

Nel XVII sec. si fece strada l'idea che, al di là delle teorie generali sull'origine delle m., esistevano vari quadri morbosi assai simili fra loro, che potevano essere individuati e catalogati in specie, analogamente a ciò che i naturalisti facevano per le piante e gli animali. In base a questo convincimento ca. mezzo secolo più tardi, verso la metà del 1700, Boissier de Sauvages diede vita alla patologia speciale medica proponendo un vero e proprio sistema delle m., la *nosologia methodica*, concepito «secondo lo spirito di Sydenham e l'ordine dei botanici». Nel giro di qualche decennio a quest'opera ne seguirono diverse altre e numerose classificazioni vennero proposte ad opera dei cosiddetti sistematici: Linneo, Pinel, Cullen e Schönlein. In questi sistemi, mancando sufficienti conoscenze sulle cause e sui meccanismi delle m., queste venivano classificate su una base puramente sintomatologica, ponendo in primo piano il segno più appariscente e via via tutti gli altri (tab. I).

Successivamente con la nascita dell'anatomia patologica la sistematica delle m. mutò radicalmente e queste iniziarono ad essere classificate in base alla loro sede e alla loro natura, cioè al tipo della lesione anatomica che le caratterizzava. Questo criterio ebbe un notevolissimo successo, affermandosi anche fra i clinici, cosicché nel XIX sec. la classificazione fondamentale delle m. diveniva quella per sede e natura (tab. II).

I grandiosi progressi della microbiologia nella seconda metà dell'800 e quelli della genetica, dell'immunologia, della virologia e della patologia sperimentale nella prima metà del '900 cambiarono in buona parte la sistematica delle m. introducendo il criterio causale come il principio fondamentale sul quale fon-

darne la classificazione. Naturalmente l'antica sistematica anatomopatologica e anatomoistologica non scomparve affatto dai trattati e dall'uso quotidiano. La sua preziosa utilità nella diagnostica, la sua adattabilità alle varie concezioni patogenetiche e soprattutto il difficile e lento procedere degli studi etiologici in molti campi della medicina impedirono che essa venisse abbandonata.

Nel nostro secolo la nosografia medica si presenta del tutto disomogenea, in quanto è basata su criteri radicalmente diversi e coesistenti. In qualche settore, infatti, essa è fondata su un criterio rigidamente causale (m. da virus), mentre in quei settori nei quali non è ancora possibile introdurre un criterio etiologico la sistematica appare basata o su un criterio morfologico (m. degenerative del S.N.C., ulcera peptica, neoplasie del tubo digerente) o addirittura su basi sintomatologiche (emicrania, diabete mellito, iperlipemie; tab. III).

Nonostante le difficoltà e i lenti progressi della ricerca fondamentale appare evidente che l'identificazione delle m. è destinata ad essere fondata interamente su principi etiologici e fisiopatologici. Come conseguenza di ciò, quanto più avanzano le conoscenze sulle sequenze etiopatogenetiche che danno origine alle m., tanto più le antiche classificazioni sintomatologiche e morfologiche sono destinate a lasciare il posto ad una nosografia che, per essere fondata sulle leggi della biochimica e della fisiologia, ha il diritto di essere chiamata scientifica.

Dato il grandissimo numero, la varietà dei fenomeni morbosi e i differenti criteri usati per classificarli, l'attuale tassonomia medica presenta notevoli difetti, soprattutto per l'ambiguità e/o la diversità del significato dei termini. Vari tentativi sono stati fatti negli ultimi decenni per eliminare questi inconvenienti: in particolare, da parte dell'American Medical Association è stata proposta la *Standard Nomenclature of Diseases and Operations*, mentre il College of American Pathologists ha proposto la *Systematized Nomenclature of Pathology*; infine il Dipartimento della Sanità degli U.S.A. ha elaborato l'*International Classification of Diseases*. Per campi più

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE MALATTIE SECONDO SAUVAGES (1768)

GENERA MORBORUM

Series Classium et Ordinum

Classis I. Vitia: Maculae Efflorescentiae Phymata Excrescentiae Cystides Ectopiae Plagae	Classis VI. Debilitates: Dysaestesiae Anepithymiae Dyscinesiae Leipoischyiae Comata
Classis II. Febres: Continuae Remittentes Intermittentes	Classis VII. Dolores: Vagi Dolores capiti Dolores abdominales interni Dolores externi et artuum
Classis III. Phlegmasiae: Exanthematicae Membranaceae Parenchymatosae	Classis VIII. Vesaniae: Hallucinationes Morositates Deliria Vesaniae anomalae
Classis IV. Spasmi: Tonici partiales Tonici generales Clonici partiales Clonici generales	Classis IX. Fluxus: Sanguifluxus Alvifluxus Serifluxus Aerifluxus
Classis V. Anhelationes: Spasmodicae Oppressivae	Classis X. Cachexiae: Macies Intumescentiae Hydropes partiales Tubera Impetigines Icteritiae Cachexiae anomalae

TAB. II. CLASSIFICAZIONE DELLE MALATTIE SECONDO NIEMEYER

(incompleta; 1869)

Malattie degli organi della respirazione

- Malattie della laringe
- Malattie della trachea e dei bronchi: Iperemia e catarro della mucosa tracheale e bronchiale. Infiammazione cruposa della mucosa tracheale e bronchiale. Spasmo dei bronchi. Asma bronchico. Pertosse. Tosse convulsiva.
- Malattie del parenchima polmonare: Ipertrofia del polmone. Atrofia dei polmoni. Enfisema senile. Enfisema polmonare. Diminuzione della quantità d'aria contenuta nelle vescichette. Atelectasia. Iperemia dei polmoni. Edema polmonare. Emorragia bronchiale. Infarcimento emorragico. Apoplessia polmonare. Pneumonite cruposa. Pneumonite catarrale. Pneumonite interstiziale. Cirrosi dei polmoni. Metastasi del polmone. Cancrena polmonare. Tubercolosi del polmone. Tubercolosi miliare cronica. Tisi polmonare. Tubercolosi infiltrata. Tubercolosi miliare acuta. Cancro del polmone.
- Malattie della pleura

Malattie degli organi della circolazione

- Malattie del cuore
- Malattie del pericardio
- Malattie dei vasi maggiori

Malattie degli organi della digestione

- Malattie della cavità della bocca
- Malattie delle fauci
- Malattie dell'esofago
- Malattie dello stomaco
- Malattie del tubo intestinale
- Malattie del peritoneo

Malattie del fegato e delle vie biliari

- Malattie del fegato
- Malattie delle vie biliari

Malattie della milza

Malattie dell'apparato uropoietico

- Malattie dei reni
- Malattie della pelvi renale e degli ureteri
- Malattie della vescica urinaria
- Malattie dell'uretra

Malattie degli organi sessuali

- Malattie degli organi sessuali maschili
- Malattie degli organi sessuali femminili

Malattie del sistema nervoso

- Malattie del cervello
- Malattie del midollo spinale e de' suoi involucri
- Malattie dei nervi periferici
- Nevrosi diffuse senza base materiale conosciuta

Malattie della pelle

Malattie degli organi della locomozione

Malattie costituzionali

- Malattie acute d'infezione
- Malattie croniche d'infezione
- Anomalie generali della nutrizione, le quali dipendono da un'infezione

TAB. III. CLASSIFICAZIONE DELLE MALATTIE SECONDO HARRISON

(incompleta; 1977)

Disordini nutrizionali, ormonali e metabolici

- Deficienze nutrizionali:
  - malnutrizione proteica
  - pellagra
  - deficienza di tiamina
  - deficienza di vitamine A, E, K
- Alterazioni endocrine:
  - malattie dell'ipofisi anteriore
  - malattie della neuroipofisi
  - malattie della tiroide
  - malattie della corteccia surrenale
  - feocromocitoma
  - diabete mellito
  - melliturie non-diabetiche
  - iperinsulinismo
  - malattie dei testicoli
  - malattie dell'ovario
  - malattie della mammella
  - malattie dell'epifisi
- Errori del metabolismo:
  - alterazioni genetiche del metabolismo degli aminoacidi
  - errori nel trasporto di membrana: cistinuria, glicosuria renale, acidosi tubulare
  - sindrome da carcinoide
  - gotta
  - emocromatosi
  - disordini del metabolismo delle porfirine
  - disordini del metabolismo del glicogeno
  - galattosemia
  - disordini del metabolismo dei lipidi
  - amiloidosi

Malattie dovute ad agenti chimici e fisici

- Intossicazioni chimiche
- Emergenze dovute ad agenti fisici e ambientali

Malattie causate da agenti biologici

- Malattie causate da cocchi grampositivi
- Malattie causate da cocchi gramnegativi
- Malattie causate da bacilli gramnegativi enterici

Malattie causate da agenti biologici (segue)

- Malattie causate da altri bacilli gramnegativi
- Malattie causate da batteri anaerobi
- Malattie micobatteriche
- Malattie da spirochete
- Malattie causate da funghi
- Rickettsiosi
- Malattie da micoplasmi
- Malattie da virus
- Malattie da protozoi
- Malattie da vermi
- Malattie di incerta etiologia

Malattie dei sistemi di organi

- Malattie del sistema vascolare
- Malattie del sistema respiratorio:
  - polmonite da ipersensibilità
  - asma
  - bronchite cronica, enfisema
  - bronchiettasie, ascesso polmonare
  - malattie infiltrative diffuse
  - tumori del polmone
  - alterazioni della regolazione della respirazione
  - malattie ambientali del polmone
  - malattie della pleura, del mediastino e del diaframma
  - ipertensione primitiva polmonare
  - tromboembolismo polmonare
  - cuore polmonare
- Malattie del rene e delle vie urinarie
- Malattie del tubo digerente
- Malattie del sistema epatobiliare
- Malattie del pancreas
- Malattie del sistema emopoietico
- Neoplasie
- Malattie del sistema nervoso
- Malattie psichiatriche
- Malattie del muscolo striato
- Malattie dell'osso e del metabolismo minerale
- Malattie delle articolazioni e del tessuto connettivo
- Malattie genetiche del tessuto connettivo

ristretti della patologia, come le eteroplasie e le m. muscolari, sono state proposte particolari classificazioni internazionali.

Il problema dell'individualità

Il problema dei rapporti esistenti fra le varie m. e l'individualità dei soggetti malati risale alle origini del pensiero medico. Infatti, come si è accennato, la scuola ippocratica non riconosceva l'esistenza di m. distinte, ma focalizzava la propria attenzione sull'uomo malato, il quale diveniva il vero centro d'interesse per il medico. A partire dal XVII-XVIII sec. il problema dell'individualità cominciò a trovare sempre meno considerazione nel pensiero medico.

L'esistenza delle patologie speciali implica evidentemente l'idea che esistano singole m., intese come un determinato susseguirsi di fenomeni biologici alterati nella loro intensità, provocato da un'unica causa o da un gruppo di cause. A questa concezione, accettata oggi dalla grande maggioranza dei medici, si sono opposti nel secolo scorso e nell'attuale alcuni clinici, i quali, asserendo che i diversi tipi di m. sono costruzioni astratte elaborate dall'uomo, hanno sostenuto la preminenza dell'individualità, cioè delle caratteristiche biologiche individuali, nel determinismo dei processi morbosi.

Questa dottrina, che trova il suo nucleo nell'asserzione che «la m. non esiste come tale, mentre esistono individui malati» (Sigerist), ha dato luogo ad una serie di considerazioni teoriche respinte nella loro sostanza dall'attuale evoluzione della medicina. Peraltro essa ha il merito di aver sottolineato il valore dei fattori predisponenti alla m., o addirittura morbigeni, presenti all'interno dell'organismo, e ha limitato l'importanza assoluta che è stata data alle cause esterne di m. (Cohnheim).

In tempi recenti l'indirizzo *individualista* della patologia ha trovato una rivalutazione e una sistemazione teorica nelle dottrine costituzionalistiche, che in Italia sono state coltivate da Achille De Giovanni e da Giacinto Viola (v. COSTITUZIONE).

La malattia dal punto di vista clinico

Il clinico si trova, rispetto al processo morboso, in una posizione del tutto particolare. Mentre infatti il patologo sperimentale o il fisiopatologo possono riprodurre l'intero corso di una m. o isolarne una parte, il clinico spesso viene a contatto con questa quando il fenomeno è in fase avanzata. Inoltre, in clinica la m. vera, cioè il processo patologico fondamentale, è spesso nascosta e se ne possono osservare soltanto alcune manifestazioni secondarie, alcune volte aspecifiche e/o irrilevanti: si pensi alla febbre e all'aumento della VES in certe neoplasie epatiche, o al prurito nei processi sistemici dell'apparato linfoghiandolare.

Al di là di tutto ciò, la m. osservata dal clinico nel singolo paziente è sempre la conclusione di una serie lunga ed estremamente complicata di fenomeni causali, alcuni dei quali possono risalire anche alle prime fasi della vita dell'individuo. Così alla sequenza etiopatogenetica principale, che si identifica con una certa m., se ne aggiungono nell'individuo reale altre, collaterali, che deformano

il quadro e la storia naturale della m., allontanandoli in maggiore o minore misura dal modello ideale.

Al clinico la m. si rivela attraverso la comparsa di sintomi, e segni, che possono essere avvertiti soggettivamente dal paziente o riscontrati oggettivamente dall'osservatore.

I sintomi soggettivi vengono messi in luce e analizzati mediante l'anamnesi, cioè mediante il racconto fatto dal paziente e/o dai suoi familiari dei disturbi dai quali egli è affetto. In rari casi i sintomi soggettivi possono costituire l'intero quadro della m. (emicrania, nevralgia del trigemino), mentre in altri essi si presentano soltanto nel momento terminale di una m. a lungo decorso (arteriosclerosi con rottura di un aneurisma aortico).

I sintomi oggettivi possono essere riscontrati mediante l'esame fisico del malato e in questo caso si suole parlare — con una certa improprietà — di «segni clinicamente evidenti»; nella gran parte dei casi però i sintomi oggettivi vengono registrati mediante tecniche sofisticate che si avvalgono di attrezzature fisiche (radiologia, ecografia, medicina nucleare) e di metodiche chimico-analitiche (chimica clinica). Gli enormi progressi compiuti da queste indagini negli ultimi decenni hanno rivoluzionato la prassi medica ed hanno in molti casi ridimensionato il ruolo dello studio diretto del malato, limitandone l'importanza soprattutto al primo momento orientativo dell'*iter* diagnostico.

Poiché molte m. si rendono manifeste al paziente quando la loro evoluzione è troppo avanzata per permettere un efficace trattamento (arteriosclerosi, neoplasie), la diagnostica moderna cerca di elaborare tecniche nuove che permettano di avvicinare il momento della diagnosi clinica a quello dell'inizio biologico della m. (v. anche: DIAGNOSI; METODOLOGIA MEDICA).

Bibliografia

Bernard C., *Introduzione allo studio della medicina sperimentale*, 1973, Feltrinelli, Milano.
Canguilhem G., *Il normale e il patologico*, 1975, Guaraldi, Firenze.
Dianzani M. U., *Trattato di patologia generale*, 1970, UTET, Torino.
Federspil G., *Medicina sperimentale e medicina clinica*, in Austoni M., Federspil G., *Principi di metodologia clinica*, 1975, CEDAM, Padova, p. 219.
Major R., *Storia della medicina*, 1959, Sansoni, Firenze.
Peery Th., Miller F., *Pathology*, 1978, Little, Brown, Boston.
Péquignot H., *Initiation à la médecine*, 1961, Masson, Paris.
Poli E., *Metodologia medica*, 1965, Rizzoli, Milano.
Premuda L., *Metodo e conoscenza da Ippocrate ai nostri giorni*, 1971, CEDAM, Padova.
Riese W., *Il concetto di malattia*, 1975, Episteme, Milano.
Sigerist H., *Introduzione alla medicina*, 1947, Sansoni, Firenze.
Tietz N., *Fundamentals of Clinical Chemistry*, 1976, Saunders, Philadelphia.
Vernoni G., *Trattato di patologia generale*, 1956, Sansoni, Firenze.

GIOVANNI FEDERSPIL

MALATTIA ARITMICA ATRIALE

F. *maladie du sinus*. - I. *sick sinus syndrome*. - T. *Syndrom des kranken Sinus*. - S. *enfermedad del seno*.

Con il termine malattia aritmica atriale s'intende una sindrome clinica caratterizzata da disritmie atriali complesse, a carattere stabile o più frequentemente parossistico, talora con alternanza di fasi di bradicardia e accessi tachicardici.

Fig. 1. Malattia del nodo del seno. Fasi variabili di ritmo sinusale con blocco senoatriale e scappamenti nodali.

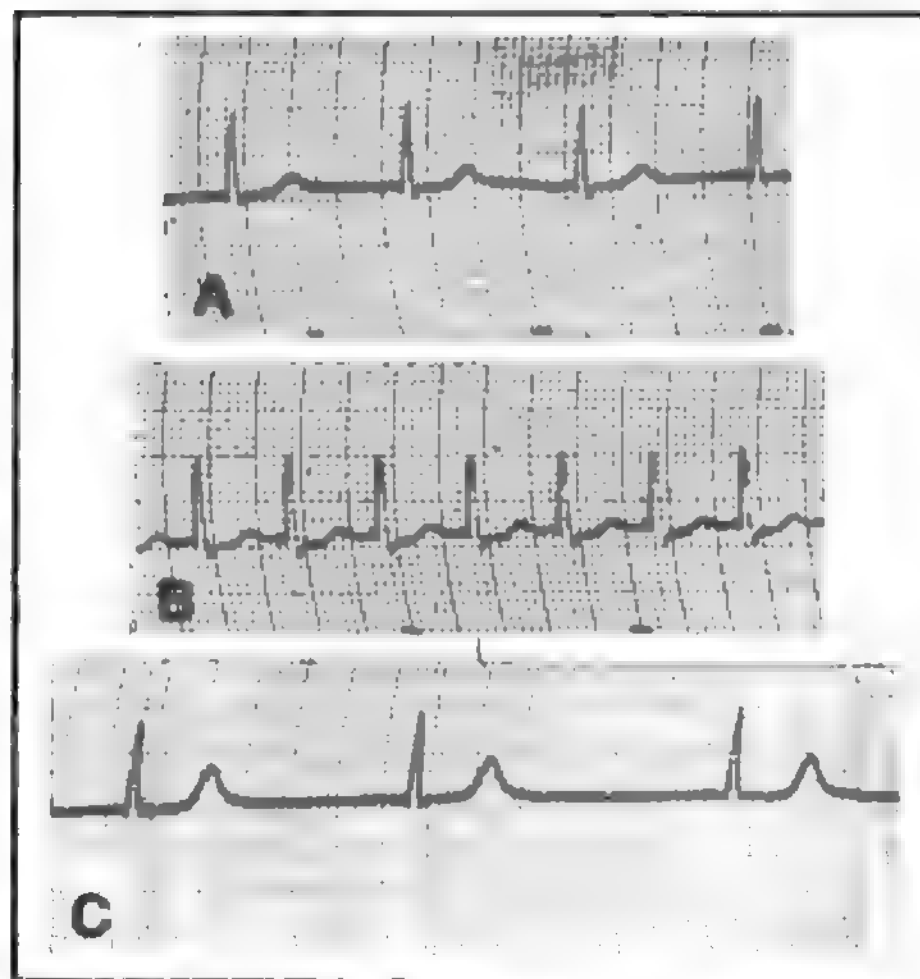
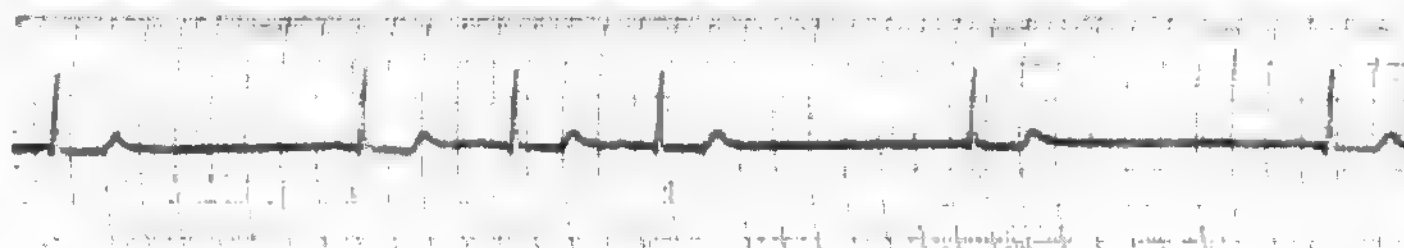
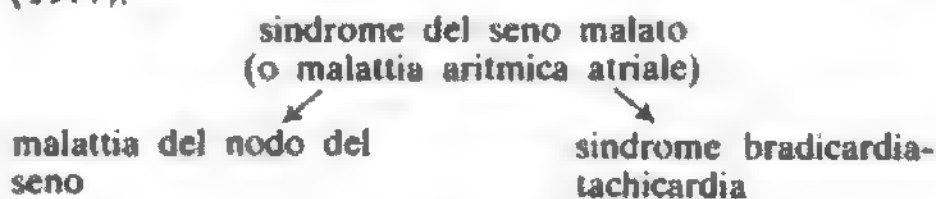



Fig. 2. Sindrome bradicardia-tachicardia. In *A* ritmo sinusale regolare; in *B flutter* atriale parossistico; in *C* blocco senoatriale con ritmo nodale.

La nosografia di questa affezione non è ancora ben definita, soprattutto per quanto riguarda i rapporti con altri disturbi del ritmo e in particolare con la malattia del nodo del seno e con la sindrome bradicardia-tachicardia. Entrambe queste affezioni rientrerebbero nell'ambito della cosiddetta sindrome del seno malato, sinonimo di m. a. a., corrispondente all'anglosassone *sick sinus syndrome*. Una *classificazione* razionale di queste affezioni può pertanto essere la seguente, proposta da Baldi *et al.* (1977):

sindrome del seno malato
(o malattia aritmica atriale)
↙ ↘
malattia del nodo del seno — sindrome bradicardia-tachicardia

La *malattia del nodo del seno* (fig. 1) è specificamente caratterizzata, sul piano elettrocardiografico, da:

1) bradicardia sinusale;
2) blocco senoatriale di 1°, 2° e 3° grado;
3) arresto senoatriale;
4) (secondo alcuni AA.) fibrillazione atriale con bassa frequenza di risposta ventricolare e con mancato ripristino del ritmo sinusale dopo cardioversione elettrica.

La bradicardia sinusale che si rileva in pazienti con malattia del nodo del seno ha in genere caratteristiche peculiari: è spesso associata ad aritmia sinusale fasica, risente scarsamente della somministrazione di farmaci quali l'atropina e l'isoproterenolo, dura per lungo tempo.

La *sindrome bradicardia-tachicardia* (fig. 2), oltre ai

Fig. 3. M. a. a. in corso di infarto miocardico acuto. In *A*: ritmo sinusale; in *B*: fibrillazione atriale ad elevata frequenza di risposta ventricolare; in *C*: ritmo sinusale con extrasistolia atriale bloccata: il fenomeno è visibile nei complessi 2° e 3°, che presentano un'onda P nella fase discendente del tratto S-T.

precedenti reperti, peraltro non sempre facilmente rilevabili, è caratterizzata, sempre sul piano elettrocardiografico, da accessi aritmici parossistici e in particolare dalle seguenti aritmie, elencate in ordine di frequenza:

1) fibrillazione atriale;
2) *flutter* atriale;
3) tachicardia atriale;
4) tachicardia atriale «caotica».

Queste fasi di ipereccitabilità si alternano, nello stesso paziente ed entro un periodo variabile di tempo, con fasi di bradicardia dovute a blocco senoatriale, bradicardia sinusale, ritmo idionodale.

L'*etiologia* della m. a. a. è quanto mai varia: sono state chiamate in causa dai vari AA. in primo luogo la cardiopatia ischemica cronica e, secondariamente, la cardiopatia reumatica, le miocarditi, l'ipertensione arteriosa. Inoltre questa affezione può presentarsi, di regola con carattere di transitorietà, nell'infarto miocardico acuto (fig. 3) soprattutto in quello a sede inferodiaframmatica. Tra le cause rare sono da ricordare: l'amiloidosi e l'emocromatosi con interessamento miocardico, le pericarditi, gli interventi cardiochirurgici che comportino operazioni di ricostruzione del setto interatriale. Sono state anche descritte forme a incidenza familiare. In una discreta percentuale di casi, infine, non sono rilevabili fattori etiologici di alcun tipo.

L'insorgenza di una sindrome bradicardia-tachicardia o di manifestazioni elettrocardiografiche analoghe a quelle rilevabili in corso di malattia del nodo del seno può essere altresì condizionata dall'assunzione di alcuni farmaci, tra i quali in particolare: i β-bloccanti, l'amiodarone, i glicosidi digitalici, gli antiaritmici propriamente detti. Questa puntualizzazione è molto importante poiché, secondo alcuni AA., la diagnosi di m. a. a. può essere posta solo in assenza di interferenze farmacologiche.

La *sintomatologia clinica* è estremamente varia, con casi asintomatici e altri manifestantisi con drammatiche crisi sincopali a carattere recidivante. In genere si osservano: vertigini, frequenti soprattutto nella malattia del nodo del seno; cardiopalmo, dovuto alle tachiaritmie; lipotimia, sia in fase tachicardica sia soprattutto in corso di bradicardia spiccata; episodi sincopali veri e propri, a tipo sindrome di Morgagni-Adams-Stokes (v. MORGAGNI-ADAMS-STOKES, SINDROME DI), per pause sinusali particolarmente prolungate senza contemporaneo ritmo di sostituzione nodale o ventricolare.

A causa delle aritmie tipiche di questa affezione non è infine raro il riscontro, durante le crisi, di *angina pectoris* o di scompenso cardiaco. I reperti elettrocardiografici caratteristici sono stati descritti precedentemente.

La *diagnosi* di certezza si basa, in ogni caso, sull'accurato studio elettrocardiografico del paziente, meglio se effettuato con monitoraggio continuo o con registrazione su nastro protratta per 24 h, con il sistema Holter. Tali indagini possono risultare specificamente diagnostiche qualora documentino asistolie o fasi di bradicardia-tachicardia.

Nei casi dubbi risulta utile la registrazione dei potenziali cardiaci endocavitari e dell'elettrogramma del fascio di His, completata dalle prove di elettrostimolazione. In questo modo è infatti possibile studiare la funzionalità del nodo senoatriale e porre con certezza la diagnosi di malattia del nodo del seno (fig. 4). In particolare lo studio viene effettuato, previa introduzione di uno o più elettrodi bi- o pluripolari nelle cavità cardiache attraverso il sistema venoso, stimolando l'atrio a frequenza crescente per una durata di 3 min: l'intervallo tra l'ultimo battito indotto dalla stimolazione e il primo di origine sinusale esprime il cosiddetto tempo di recupero del nodo del seno. Valori uguali o superiori a 1500 msec sono da

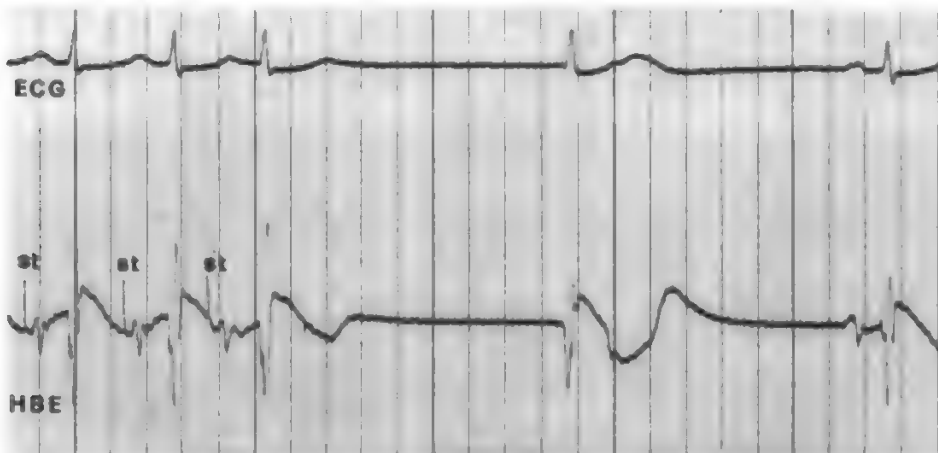



Fig. 4. Tempo di recupero patologico del nodo del seno determinato in corso di indagine endocavitaria. Alla fine del *pacing* programmato (st) il tempo di recupero è particolarmente lungo (2120 msec) ed è presente uno scappamento nodale. È più esatto calcolare il cosiddetto tempo di recupero corretto, che si ottiene sottraendo al tempo di recupero del nodo del seno la durata del ciclo in condizioni di base. Sono considerati patologici i valori del tempo di recupero corretto superiori a 525 msec. *In alto*: elettrocardiogramma convenzionale (ECG); *in basso*: elettrogramma del fascio di His (HBE).

ritenere patologici e indicativi di una malattia del nodo del seno. Nel corso dell'indagine possono essere eseguiti anche test farmacologici con atropina o isoproterenolo. La facile inducibilità, in corso di indagine endocavitaria, di aritmie sopraventricolari e in particolare di fibrillazione e *flutter* rappresenta uno specifico criterio di diagnosi della m. a. a.

La *terapia* farmacologica della m. a. a. non è facile.

I farmaci adrenergici β-stimolanti (isoproterenolo, orciprenalina), se da un lato possono essere utili per trattare le fasi di bradicardia, dall'altro inducono un aumento dell'eccitabilità atriale che può favorire l'insorgenza di crisi tachiaritmiche. L'impiego a lungo termine di questi farmaci deve essere quindi riservato a quei pazienti con malattia del nodo del seno scarsamente rilevante sul piano clinico (con bradicardia e assenza di sincopi). In condizione di emergenza i β-stimolanti possono essere indicati in quei casi che presentino fasi di asistolia, nell'attesa di procedere all'impianto di un *pacemaker*.

L'atropina, oltre a essere scarsamente tollerata dai soggetti anziani, ha un'efficacia discutibile e in genere di breve durata e comunque non risolve il problema della concomitanza di crisi tachiaritmiche.

I farmaci antiaritmici propriamente detti (disopiramide, chinidina, bunaftina, etc.), somministrati *per os*, possono risultare utili nel trattare o prevenire gli accessi tachiaritmici. Questi farmaci, tuttavia, anche se in diversa misura, deprimono tutti l'automatismo cardiaco e quindi possono facilitare o addirittura indurre la comparsa di fasi di bradicardia o di asistolia.

In conseguenza dei limiti della terapia farmacologica, nei casi francamente sintomatici, il trattamento elettivo consiste nella stimolazione cardiaca artificiale permanente tramite *pacemaker* endocavitario. Questo provvedimento previene la comparsa di crisi sincopali da asistolia e rende possibile l'impiego di tutti quei farmaci, digitale compresa, che possono interferire con l'automatismo sinusale e con l'eccitabilità atriale. L'impianto di un *pacemaker* può essere inoltre giustificato dal rilievo, non infrequente in questi pazienti, di turbe della conduzione atrioventricolare.

Bibliografia

Baldi N., Fonda F. *et al.*, *La sindrome del seno malato*, in *Le nuove frontiere delle aritmie*, 1977, Piccin, Padova, p. 295.
Baldi N., Potente D. *et al.*, *G. Ital. Cardiol.*, 1977, **7**, 659.
Bouvrain Y., Slama R., Temkine J., *Arch. Mal. Coeur*, 1967, **60**, 753.
Camerini F., Crepaldi E. *et al.*, *G. Ital. Cardiol.*, 1972, **3**, 355.
Caturelli G., Zagatti G., Gabbia G., *Terapia della malattia aritmica atriale*, in *Le nuove frontiere delle aritmie*, 1977, Piccin, Padova, p. 335.
Erant D., Shaw D. B., *Br. Heart J.*, 1971, **33**, 742.
Kaplan B. M. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1973, **31**, 497.
Moss A. J., Davis R. J., *Prog. Patol. Cardiovasc.*, 1975, **18**, 1.
Spellberg R. D., *Chest*, 1971, **60**, 603.
Strauss H. C. *et al.*, *Circulation*, 1976, **53**, 763.

DANIELE BRACCHETTI

MALATTIA DA SIERO: v. SIERO, MALATTIA DA; IMMUNOCOMPLESSI, MALATTIE DA (VII, 1456).

MALATTIA MISTA DEL TESSUTO CONNETTIVO (connettivite mista); v. LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

MALATTIA MOLECOLARE

F. *maladie moléculaire*. - I. *molecular disease*. - T. *Molekularkrankheit*. - S. *enfermedad molecular*.

Nel 1949 Pauling, Itano, Singer e Wells in uno studio rimasto famoso dimostrarono che l'emoglobina degli eritrociti dei pazienti affetti da anemia falciforme (v. EMOGLOBINOPATIE) differiva da quella degli individui normali. Sottoponendo ad elettroforesi il derivato dell'emoglobina con ossido di carbonio, la carbossiemoglobina, in tampone di fosfati con forza ionica 0,1 e pH 6,9, essi scoprirono che l'emoglobina degli eritrociti dei falcemici migrava come uno ione positivo, mentre l'emoglobina degli eritrociti degli individui normali migrava come uno ione negativo (fig. 1). Corrispondentemente, il punto isoelettrico dei due composti era significativamente diverso. Inoltre, l'emoglobina isolata dagli eritrociti degli individui portatori del carattere patologico si comportava all'elettroforesi come un miscuglio di emoglobina normale e di emoglobina falcemica. L'elettroforesi dimostrò anche che nei portatori sani la quantità dell'emoglobina falcemica era inferiore al 50% (fig. 1).

a b c d

Fig. 1. Tracciati elettroforetici della carbossiemoglobina in: *a*) individuo normale; *b*) individuo falcemico; *c*) portatore sano del carattere patologico; *d*) miscuglio 1:1 di emoglobina normale e di emoglobina falcemica. (*Da Pauling et al., 1949*).

Sulla base di questi risultati Pauling e coll. avanzarono l'ipotesi, rivelatasi corretta, che le due emoglobine, poi denominate HbA quella normale e HbS quella falcemica, differissero per il numero o la specie dei gruppi ionizzabili della molecola proteica e intitolarono il loro lavoro «Sickle Cell Anemia, a Molecular Disease» (*L'anemia falciforme, una malattia molecolare*), per sottolineare l'anomalia molecolare come responsabile della condizione patologica. Ebbe così origine l'espressione *malattia molecolare*, anche se dovettero passare altri sette anni prima che Ingram (1956) fornisse la dimostrazione definitiva del difetto molecolare, e cioè che la HbS differisce dalla HbA per la presenza, nella catena polipeptidica β della globina, di una molecola dell'aminoacido valina al posto di quella dell'ac. glutammico in posizione 6. La molecola completa dell'HbS differisce da quella dell'HbA per due aminoacidi su 474 e questa minima differenza di composizione determina il comportamento anomalo degli eritrociti dei falcemici a bassa concentrazione di ossigeno e quindi la patogenesi dell'anemia falciforme.

L'autorevolezza di Pauling, la straordinaria importanza della scoperta e la novità dell'espressione resero subito popolare il termine m. m., pur essendo evidente che l'anemia falciforme non è un *processo* ma uno *stato* patologico e che l'aggettivo *molecolare* si presta ad interpretazioni non univoche. Dopo gli studi pionieristici di Pauling e coll., di Ingram e di altri, si sono scoperte ancora numerose emoglobine anomale caratterizzanti altrettante condizioni patologiche di origine genetica che vengono ora chiamate emoglobinopatie (v.), espressione non meno ambigua di quella di m. m. Attualmente, per quanto concerne le condizioni patologiche genetiche contraddistinte dalla presenza di molecole proteiche anomale, che ven-

gono scoperte in numero crescente a mano a mano che i metodi di indagine si affinano, va affermandosi la tendenza a raccoglierle in diversi capitoli di un nuovo ramo delle scienze biomediche in rapida espansione, la *patologia molecolare* (v.), mentre l'espressione m. m. è caduta in disuso ed ha ormai soltanto valore storico.

Bibliografia

Ingram V. M., *Nature*, 1956, **178**, 792.
Pauling L., Itano H. A. *et al.*, *Science*, 1949, **110**, 543.

PAOLO BUFFA

MALATTIA PERIODICA

F. *maladie périodique (de Reimann).* - I. *periodic disease.* - T. *periodische Krankheit.* - S. *emfermedad periódica de Reimann.*

La malattia periodica è caratterizzata da un quadro clinico, di recente definizione e di etiologia sconosciuta, costituito da manifestazioni parossistiche rappresentate da *febbre, manifestazioni addominali, toraciche, articolari.* Insorge prevalentemente in individui di particolari gruppi etnici (ebrei sefarditi, iracheni e armeni). La principale complicazione della malattia è l'amiloidosi renale.

La prima descrizione organica della m. p. è stata fatta nel 1945 da Siegal, che la chiamò «peritonite parossistica benigna». Nel 1948, Reimann propose il nome di m. p., che ha finito col prevalere nonostante che la periodicità non costituisca una caratteristica della malattia, le cui crisi hanno una ricorrenza imprevedibile. Per questa ragione Siguier ha proposto il nome di *malattia cosiddetta periodica.* Lo stesso quadro clinico è descritto in letteratura con i nomi di peritonite periodica (Ehrenfeld, 1961), polisierosite ricorrente familiare mediterranea (Siegal), febbre familiare mediterranea (Heller, 1958), etc.

Sintomatologia

La m. p. è caratterizzata da crisi parossistiche di *febbre, dolori addominali* o *toracici* e *artralgie* che insorgono senza alcuna regolarità, non sono in alcun modo prevedibili e sono di breve durata.

Questi sintomi possono ripresentarsi sempre nello stesso modo o alternarsi e associarsi fra loro nelle diverse crisi. Nell'intervallo tra un episodio e l'altro i pazienti godono di completo benessere.

Spesso la malattia esordisce nell'infanzia; essa colpisce i due sessi con frequenza leggermente maggiore nei maschi. Nella tab. I si può osservare la frequenza dei sintomi riportata in diverse casistiche.

Le manifestazioni parossistiche compaiono e si risolvono rapidamente, nell'arco di 2 o 3 giorni, spesso precedute da sintomi di stanchezza e di malessere.

La *febbre* è preceduta da brividi e raramente dura più di 2 o 3 giorni, talvolta solo 24 h. In genere accompagna un'altra manifestazione parossistica, come il dolore addominale o le artralgie, ma può presentarsi anche isolata con caratteristiche molto simili alla febbre malarica.

I *dolori addominali* si manifestano con un quadro sintomatologico di peritonite parossistica. Il dolore è intenso, accompagnato da nausea e costipazione, diffuso a tutto l'addome con reazione di difesa più marcata a livello dell'epigastrio e dell'ipocondrio e fossa iliaca destra. Più rare sono le manifestazioni a carico del lato sinistro. L'esame radiologico diretto dell'addome mostra un quadro di ileo paralitico; sono talvolta presenti livelli idroaerei che depongono per la presenza di un'occlusione addominale acuta. Questo quadro radiologico, che costituisce un'indicazione per un intervento chirurgico di emergenza, in assenza di un'evidenza clinica di m. p., può condurre ad una laparotomia esplorativa, che solo a *posteriori* si rivelerà inutile. Di 42 malati giunti alla nostra osservazione, 30 (71%) avevano subito un intervento di questo tipo. Le crisi di dolore addominale durano 48 h e si risolvono bruscamente. Episodi dolorosi di durata superiore alle 48 h devono essere considerati sospetti anche in individui affetti da m. p. Gli esami laparoscopici e gli interventi di laparotomia esplorativa, eseguiti in piena crisi in 2 dei nostri pazienti, hanno mostrato un tipico quadro di peritonite acuta con fini depositi di fibrina e massiccia infiltrazione di leucociti polimorfonucleati intatti. Il ripetersi degli attacchi può determinare una peritonite plastica da depositi di fibrina a livello peritoneale con dolori addominali di origine meccanica.

Le *manifestazioni toraciche* sono meno frequenti e hanno una andamento simile a quello delle crisi addominali. Il dolore è localizzato a livello della base del torace con irradiazione a bretella e segni clinici di irritazione pleurica. L'esame radioscopico del torace mostra una cupola diaframmatica immobile con gli atti del respiro e più raramente un'immagine di atelettasia transitoria. Questa forma di pleurite può, in casi eccezionali, accompagnarsi ad una reazione pericardica. Le manifestazioni toraciche si accompagnano spesso a quelle addominali.

L'*impegno articolare* è estremamente frequente e spesso la diagnosi di m. p. viene posta dal reumatologo.

Raramente le manifestazioni articolari sono le prime a comparire, in genere l'attacco è mono- o pauci-articolare, localizzato alle grosse articolazioni degli arti, al gomito, all'articolazione tibiotarsica, spesso alle ginocchia, più raramente alle mani, ai piedi, all'articolazione sternoclavicolare o alle anche. Si può presentare sotto forma di semplici artralgie o di artropatie infiammatorie, che compaiono contemporaneamente alle manifestazioni viscerali, durano 2-3 giorni e scompaiono bruscamente. Talvolta gli attacchi sono prolungati, monofocali (ginocchio, go-

TAB. I. VARIA FREQUENZA DEI SINTOMI SECONDO ALCUNI AUTORI

	Ehrenfeld 55 casi	Siegal 50 casi	Sohar 470 casi	Cheouat 42 casi
Febbre	100%	100%	100%	100%
Dolori addominali	99%	98%	95%	100%
Dolori toracici	38%	68%	42%	18%
Manifestazioni articolari	30%	24%	18%	98%
Manifestazioni cutanee	7%	8%	47%	24%
Amiloidosi	11%	12%	26,5%	8%

mito, articolazione sternoclavicolare) e si presentano con un quadro di monoartrite infiammatoria della durata di numerosi mesi, che può essere confusa, in un soggetto giovane, con una forma tubercolare o con una monoartrite reumatoide dell'anca o del ginocchio. Le biopsie sinoviali, che abbiamo praticato ai nostri pazienti, mostrano un quadro aspecifico con infiltrazione di elementi mononucleati e dilatazioni vascolari; il liquido sinoviale è di tipo infiammatorio senza caratteristiche particolari. In genere gli attacchi guariscono senza sequele e non presentano quadri radiologici particolari.

Le *manifestazioni cutanee* sono di vario tipo: porpora, edema, orticaria,, eritema, e si presentano con frequenza variabile nelle diverse casistiche. Siguier e Mamou hanno descritto lesioni cutanee costituite da piastroni infiltrati, caldi, pseudoeresipeloidi, dolenti, localizzati agli arti e al torace, che compaiono in concomitanza o alternanza alle crisi addominali, e hanno un'evoluzione simile. Questi eritemi eresipeloidi sono stati descritti anche da Heller.

Il processo infiammatorio che coinvolge le sierose può impegnare la membrana vaginale del testicolo, può provocare crisi di meningite periodica, scialorrea parossistica, ittero, soffi cardiaci transitori, soprattutto nei bambini, con un quadro simile a quello prodotto dalla malattia reumatica.

La m. p. non produce alterazioni ematochimiche caratteristiche. Durante le crisi è spesso presente un aumento dei leucociti polimorfonucleati, che raggiungono o superano i 20.000 per mm³. Sono stati segnalati anche alcuni casi di leucopenia. Non esiste in genere un impegno della serie eritrocitaria. La VES, molto elevata durante gli episodi acuti, è normale nei periodi di remissione, a meno che le crisi non siano molto ravvicinate fra loro. All'elettroforesi è presente un aumento delle α_2- e β-globuline, la fibrinogenemia è aumentata durante gli attacchi. Recentemente Levy e coll. hanno segnalato la presenza di immunocomplessi circolanti nel siero dei malati.

Caratteristiche genetiche e distribuzione geografica

Gli elementi genetici e geografici costituiscono un criterio essenziale per la diagnosi di m. p. Essa infatti colpisce essenzialmente le popolazioni mediterranee e in particolare gli ebrei sefarditi, di origine mediterranea, mentre non colpisce gli ebrei ashkenaziti, originari dell'Europa orientale. Altre popolazioni particolarmente interessate sono gli armeni e, con minore frequenza, gli arabi orientali, i libanesi, i siriani e i palestinesi. Nelle casistiche pubblicate il 61% dei pazienti è costituito da sefarditi, il 27% da armeni e il 12% da arabi orientali. La nostra casistica è composta da 40 ebrei sefarditi, un armeno e un ebreo francese della Borgogna. Ehrenfeld in Israele e Siegal negli U.S.A. contestano la preminenza esclusiva dei sefarditi e Siegal rileva una prevalenza negli ebrei ashkenaziti. Casi sporadici sono stati segnalati fra spagnoli, turchi e maltesi, ma anche fra popolazioni non mediterranee come belgi e norvegesi.

Questa malattia, oltre ad avere una caratteristica distribuzione geografica, ha anche carattere familiare. Anche se esistono casi sporadici, è cosa comune che ci sia più di un caso per famiglia, ma solo in casi eccezionali la malattia si trasmette oltre tre generazioni, e viene ereditata come carattere autosomico recessivo.

Abbiamo studiato con Dausset il sistema HLA nel nostro gruppo di pazienti affetti da m. p. senza riuscire ad identificare però nessun allele responsabile della trasmissione della malattia.

Decorso e prognosi

La malattia tende ad evolvere per crisi intervallate da periodi di completo benessere.

La sua evoluzione generale dipende essenzialmente dalla presenza di complicazioni articolari e renali. In assenza di complicazioni, essa appare come una malattia grave a prognosi fausta.

Le complicazioni articolari possono comparire al di fuori degli episodi acuti e mostrano un'evoluzione indipendente dall'andamento della malattia. Sono rappresentate da una monoartropatia infiammatoria localizzata essenzialmente al ginocchio, al gomito, alle anche, e dalla spondilite anchilosante.

L'amiloidosi, segnalata per la prima volta da Mamou, costituisce la complicazione più grave della m. p. e sembra colpire prevalentemente gli ebrei sefarditi. L'incidenza della amiloidosi varia, nelle diverse casistiche, dal 10 al 23%.

Il primo segno clinico dell'amiloidosi è costituito da proteinuria isolata senza ematuria microscopica, con evoluzione verso una nefropatia amiloidea ad esito mortale. L'amiloide, localizzata soprattutto a livello renale, si deposita diffusamente in tutti i parenchimi, com'è clinicamente rilevato dalla frequente presenza di splenomegalia. La diagnosi può essere effettuata mediante biopsia renale, o biopsia rettale in cui venga prelevata anche la sottomucosa.

L'impegno renale non è sinonimo di nefropatia amiloidea: Reuben e coll. considerano la trombosi delle vene renali come causa frequente di sindrome nefrosica e suggeriscono di praticare, a scopo diagnostico, una flebografia renale, in corso di nefropatia ad evoluzione acuta.

La localizzazione epatica dell'amiloide è più rara.

Terapia

Non essendo conosciuta la causa di questa sindrome, tutti i tentativi terapeutici rimangono puramente empirici.

Durante le crisi acute, caratterizzate da un quadro infiammatorio generalizzato, sono stati provati diversi trattamenti antinfiammatori a base di cortisone, fenilbutazone e indometacina, per diminuire l'intensità e la durata degli attacchi. Secondo la nostra esperienza questi trattamenti non modificano l'andamento delle crisi e non dovrebbero essere utilizzati.

Gli antispastici da soli, o in associazione con derivati dell'amidoperina, sono in genere sufficienti per controllare l'episodio acuto. È necessario usare con prudenza farmaci stupefacenti, indicati solo nel trattamento delle forme iperalgiche, per il pericolo di una rapida assuefazione dovuta al frequente ripetersi delle crisi.

La terapia a lungo termine con colchicina ha dato risultati soddisfacenti nel controllo della frequenza e dell'intensità delle crisi. La dose quotidiana raccomandata nell'adulto è di 0,6 mg.

Le forme articolari, nello stadio acuto, sono talvolta sensibili alla terapia, di breve durata, con cortisonici per via generale o locale.

Le spondiliti anchilosanti secondarie devono essere trattate con fenilbutazone, indometacina e sostanze antinfiammatorie non-steroidee, in associazione con il trattamento della malattia di base.

Bibliografia

Caroit M., *Maladie périodique et pelvispondylite rhumatismale*, in de Seze S. *et al.*, *L'actualité rhumatologie 1973 présentée au praticien*, I, 1973, Expansion Sci., Paris, p. 31.
Cattan R., Mamou H., *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, **67**, 1104.
Cattan R., Khayat G., Hirsch Marie H., *Bull. Mem. Soc. Hôp. Paris*, 1962, **113**, 1137.
Chaouat Y., Tormen J. P. *et al.*, *Rev. Rhum.*, 1977, **44**, 703.
Chaouat Y. *et al.*, *Nouv. Presse Méd.*, 1977, **5**, 33.
Dissen N., *Turk Tip Cem. Med.*, 1963, **29**, 160.
Goldstein R., Schwabe A. B., *Ann. Intern. Med.*, 1974, **81**, 792.
Heller H., Sohar E., Sherf L., *Arch. Intern. Med.*, 1958, **102**, 50.
Heller H., Sohar E. *et al.*, *Arch. Intern. Med.*, 1961, **107**, 539.
Levy G. *et al.*, *J. Rheumatol.*, 1981 (in corso di stampa).
Mamou H., *La maladie périodique*, 1956, Expansion Sci., Paris.
Siegal S., *Ann. Intern. Med.*, 1945, **23**, 1.
Siguier F., Zana M. *et al.*, *Sem. Hôp. Paris*, 1953, **29**, 3649.

YVES CHAOUAT E DIDIER CHAOUAT

MALATTIE AUTOIMMUNI

F. *maladies auto-immunes.* - I. *autoimmune diseases.* - T. *Selbstimmunekrankheiten.* - S. *enfermedades por autoanticuerpos.*

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Agglutinine	AGGLUTININE (I, 907); AGGLUTININE FREDDE (I, 908); IMMUNITÀ (VII, 1431)
Amenorrea secondaria autoimmune	POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI
Anemia emolitica autoimmune	ANEMIE, *anemie emolitiche autoimmuni* (I, 1991), *anemie immunoemolitiche* (I, 1990)
Anemia perniciosa	ANEMIE (I, 1905)
Anticorpi	IMMUNITÀ (VII, 1385); IMMUNOGLOBULINE (VII, 1537)
Anticorpi monoclonali	MONOCLONALI ANTICORPI
Antigeni e apteni	IMMUNITÀ (VII, 1376); IMMUNOCHIMICA (VII, 1445)
Artrite reumatoide	ARTRITE REUMATOIDE (II, 1237)
Autoallergia	MALATTIE AUTOIMMUNI; IMMUNOTOLLERANZA (VII, 1672)
Autoanticorpi	MALATTIE AUTOIMMUNI; V. anche: IMMUNITÀ (VII, 1435)
Autoimmunità	MALATTIE AUTOIMMUNI; IMMUNOREAZIONI PATOGENE (VII, 1639); IMMUNOTOLLERANZA (VII, 1672)
Cirrosi biliare primitiva	CIRROSI EPATICA, *cirrosi biliare* (III, 2443)
Colite ulcerosa	COLITE ULCEROSA (IV, 467)
Complemento	COMPLEMENTO (IV, 819); IMMUNODEFICIENZE (VII, 1490); IMMUNITÀ (VII, 1432); IPERCOMPLEMENTEMIE E IPOCOMPLEMENTEMIE (VIII, 17)
Crioglobulinemie	CRIOGLOBULINEMIE (IV, 1492)
Deficit parziali pituitarici	POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI
Dermatomiosite	DERMATOMIOSITE (IV, 2224)
Diabete mellito autoimmune	POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI
Emoagglutinazione	EMOAGGLUTINAZIONE (V, 1337)
Emolisine	COMPLEMENTO (IV, 810); ANEMIE (I, 1989); IMMUNITÀ (VII, 1432)
Epatite cronica attiva	EPATITE CRONICA EVOLUTIVA (V, 2293)
Gastrite cronica atrofica	GASTRITI (VI, 2189)
Hashimoto, tiroidite di	TIROIDITI
HLA e malattie autoimmuni	MALATTIE AUTOIMMUNI; HLA (VII, 1022)
Immunochimica	IMMUNOCHIMICA (VII, 1445)
Immunocomplessi	IMMUNOCOMPLESSI, MALATTIE DA (VII, 1455); IMMUNOREAZIONI PATOGENE (VII, 1639)
Immunodeficienze e autoimmunità	IMMUNODEFICIENZE (VII, 1463); IMMUNOGLOBULINE (VII, 1559)
Immunoematologia	IMMUNOEMATOLOGIA (VII, 1511); ANEMIE, *anemie emolitiche autoimmuni* (I, 1991), *anemie immunoemolitiche* (I, 1990); CRIOGLOBULINEMIE (IV, 1492); TROMBOCITOPENIE
Immunofarmacologia	IMMUNOFARMACOLOGIA (VII, 1519); IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI (VII, 1646); IMMUNOTERAPIA (VII, 1660)
Immunofluorescenza	IMMUNOFLUORESCENZA (VII, 1530); IMMUNOISTOCHIMICA (VII, 1602)
Immunoglobuline	IMMUNOGLOBULINE (VII, 1537); IMMUNITÀ (VII, 1385)
Immunologia clinica	IMMUNOLOGIA CLINICA (VII, 1607)
Immunologia e tumori	TUMORI; V. anche: IMMUNITÀ (VII, 1439)
Immunoterapia	IMMUNOTERAPIA (VII, 1660); IMMUNOFARMACOLOGIA (VII, 1519); IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI (VII, 1646)
Infertilità maschile	POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI; STERILITÀ
Ipersensibilità	IPERSENSIBILITÀ (VIII, 139); IMMUNITÀ (VII, 1433); LINFOCITI (VIII, 1868)
Ipoparatiroidismo primario autoimmune	POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI
Istocompatibilità	ISTOCOMPATIBILITÀ (VIII, 749); HLA (VII, 1022)
Linfociti	LINFOCITI (VIII, 1868); IMMUNITÀ (VII, 1369); LINFATICO TESSUTO (VIII, 1838)
Linfocitotossicità	LINFOCITI (VIII, 1868); HLA (VII, 1026); ISTOCOMPATIBILITÀ (VIII, 749)
Lupus eritematoso discoide	LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE (VIII, 2407); LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (VIII, 2409)
Lupus eritematoso sistemico	LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (VIII, 2409)
Malattia mista del tessuto connettivo	LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (VIII, 2409); MALATTIE AUTOIMMUNI
Malattia di Sjögren	SJÖGREN, SINDROME DI
Malattie autoimmuni	MALATTIE AUTOIMMUNI; IMMUNOTOLLERANZA (VII, 1672)
Malattie autoimmuni della pelle	PENFIGO
Malattie autoimmuni della tiroide	TIREOTOSSICOSI; TIROIDITI; LATS (VIII, 1128)
Malattie autoimmuni dell'occhio	UVEA
Malattie autoimmuni dello stomaco	GASTRITI (VI, 2189); MALATTIE AUTOIMMUNI
Malattie autoimmuni del sangue	ANEMIE, *anemie immunoemolitiche* (I, 1990), *anemie emolitiche autoimmuni* (I, 1991); CRIOGLOBULINEMIE (IV, 1492); IMMUNOEMATOLOGIA (VII, 1511); IMMUNOCOMPLESSI, MALATTIE DA (VII, 1455); TROMBOCITOPENIE
Malattie autoimmuni, diagnosi delle	MALATTIE AUTOIMMUNI; IMMUNOENZIMATICI SAGGI (VII, 1513); IMMUNOFLUORESCENZA (VII, 1530); IMMUNOGLOBULINE (VII, 1558); IMMUNOCOMPLESSI, MALATTIE DA (VII, 1455); IMMUNOISTOCHIMICA (VII, 1602); LINFOCITI (VIII, 1868)
Malattie autoimmuni, genetica	MALATTIE AUTOIMMUNI; HLA (VII, 1022)

ARGOMENTI	RINVII
Malattie autoimmuni, meccanismi delle	MALATTIE AUTOIMMUNI; IMMUNOREAZIONI PATOGENE (VII, 1639); IMMUNOTOLLERANZA (VII, 1672)
Malattie autoimmuni, terapia delle	MALATTIE AUTOIMMUNI; IMMUNOFARMACOLOGIA (VII, 1519); IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI (VII, 1646); IMMUNOTERAPIA (VII, 1660)
Mesenchimopatie	MESENCHIMOPATIE
Miastenia	MIASTENIA
Mixedema primitivo dell'adulto	MIXEDEMA
Morbo di Addison idiopatico	ADDISON, MORBO DI (I, 462); POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI
Oftalmia simpatica	UVEA
Penfigo	PENFIGO
Poliendocrinopatie autoimmuni	POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI
Porpora trombocitopenica	TROMBOCITOPENIE
Reumatoide fattore	REUMATOIDE FATTORE; ARTRITE REUMATOIDE (II, 1237)
Sclerodermia	SCLERODERMIA
Sclerosi multipla	SCLEROSI A PLACCHE DISSEMINATE
Sistema immunitario	IMMUNITÀ (VII, 1351); LINFATICO TESSUTO (VIII, 1838); LINFOCITI (VIII, 1868); LINFONODI (VIII, 1969); MIDOLLO OSSEO; MILZA; TIMO
Teorie dell'anticorpopoiesi	IMMUNITÀ (VII, 1425)
Tireotossicosi	TIREOTOSSICOSI; TIROIDITI
Tolleranza immunitaria	IMMUNOTOLLERANZA (VII, 1672)
Uveite facogenica	UVEA

SOMMARIO

Generalità e definizione

Il concetto dell'esistenza di una patologia «autoimmune» si è largamente sviluppato soprattutto dopo il 1956, l'anno, cioè, della scoperta, nel siero di pazienti affetti da tiroidite di Hashimoto, di autoanticorpi capaci di reagire con la tireoglobulina (Roitt e coll., 1956) e della documentazione della possibilità di riprodurre nell'animale da esperimento lesioni tiroidee simili a quelle della tiroidite cronica linfocitaria dell'uomo mediante immunizzazione con estratti tiroidei autologhi emulsionati in adiuvante completo di Freund (Witebsky e Rose, 1956).

I tempi erano evidentemente maturi poiché, in seguito alle segnalazioni suddette, l'idea dell'esistenza di reazioni di tipo «autoaggressivo» — che pure sembrava contrastare con il dogma dell'*horror autotoxicus* di Ehrlich (1900) e, soprattutto, contro i principi di un disegno armonico della natura, che vedevano il sistema immunitario preposto esclusivamente alla difesa dell'organismo — non soltanto venne rapidamente accolta, ma forse venne anche, per un certo periodo di tempo, eccessivamente accreditata. Non è esagerato, infatti, affermare che, intorno agli anni '60, praticamente tutte le malattie ad etiopatogenesi sconosciuta vennero «rivisitate» alla luce del «nuovo» concetto dell'autoimmunità. Nello stesso periodo, si verificò anche, erroneamente, l'esagerata tendenza ad attribuire indistintamente alla presenza in circolo di autoanticorpi il significato di *markers* sierologici di malattie autoimmuni. Con il passare degli anni, tuttavia, si è progressivamente giunti ad una migliore precisazione delle idee. La distinzione fondamentale che, a nostro avviso, occorre sempre tener presente è quella tra «autoriconoscimento», «risposta autoimmunitaria» e «malattia autoimmune» (tab. I).

L'*autoriconoscimento* (cioè il riconoscimento da parte delle cellule immunocompetenti di ciò che è *self*), lungi dall'essere un evento anomalo o «proibito», è verosimilmente una caratteristica normale e costante. In condizioni fisiologiche esistono, sia nell'animale da esperimento che nell'uomo, linfociti in grado di riconoscere autoantigeni, quali la tireoglobulina, l'antigene microsomale tiroideo, il DNA, l'RNA e autoantigeni eritrocitari (cfr. Serafini e Masala, 1977; Talal, 1978). Le classiche ricerche sperimentali di Zinkernagel (1977) hanno altresì dimostrato che, almeno nel topo, il riconoscimento di autoantigeni di superficie codificati da geni del sistema maggiore di istocompatibilità rappresenta un prerequisito indispensabile perché si verifichi una risposta immunitaria cellulomediata rivolta verso antigeni virali: cellule T citotossiche sono in grado di lisare cellule T bersaglio infettate dal virus, ma il fenomeno è ristretto a quelle cellule T bersaglio che portano sulla loro superficie antigeni del sistema maggiore di istocompatibilità condivisi anche dalle cellule T *killer*; in altri termini, la generazione di cellule T citotossiche dipende dal riconoscimento sia di antigeni esogeni che di autoantigeni alla superficie delle cellule bersaglio. Tale fenomeno si manifesta non soltanto tra linfociti e linfociti ma anche tra linfociti e cellule accessorie, quali i macrofagi (Pierce e coll., 1976; Paul e coll., 1976), ed è noto come «fenomeno della restrizione genetica».

La *risposta autoimmunitaria* può assumere significati differenti. Essa potrebbe anzitutto rappresentare un *evento fisiologico*, forse anche di rilevante importanza. Ad es., secondo la classica *network theory* prospettata da Jerne (1974), il riconoscimento di determinanti *self* localizzati su recettori di membrana (in particolare i determinanti idiotipici) e le risposte immunitarie rivolte verso tali determinanti rivestono un ruolo essenziale nell'organizzazione funzionale dell'intero sistema immunitario. Le più recenti ricerche sperimentali sembrano portare conferma a tale ipotesi: è stato, infatti, dimostrato che anticorpi rivolti verso i determinanti idiotipici delle immunoglobuline presenti alla superficie dei linfociti possono, a seconda delle circostanze, indurre un'immunosoppressione o un'immunostimolazione della corrispondente popolazione linfocitaria; è stato altresì dimostrato che risposte autoimmunitarie umorali o cellulomediate rivolte verso recettori idiotipici delle cellule B o T possono rivestire, almeno nei modelli studiati, un ruolo fondamentale nel meccanismo di induzione della tolleranza agli autoantigeni (Kohler e Rowley, 1977; Binz e Wigzell, 1978). Il concetto secondo cui l'autoriconoscimento rappresenta un fenomeno fisiologico essenziale nell'omeostasi dell'immunità e nel controllo delle risposte immunitarie trova un certo riscontro anche nell'ipotesi prospettata da Grabar (1975), secondo cui la funzione principale degli autoanti-

TAB. I. DISTINZIONE TRA AUTORICONOSCIMENTO, RISPOSTA AUTOIMMUNITARIA E MALATTIA AUTOIMMUNE

Autoriconoscimento

↓

Risposta autoimmunitaria

Evento fisiologico?	**Epifenomeno**	**Evento patologico**
(condizionante l'induzione della tolleranza al *self*; favorente il riconoscimento di alcuni antigeni esogeni e l'eliminazione di prodotti metabolici o catabolici)	(secondario a fattori esogeni di natura infettiva, fisica o chimica; senza significato patogenetico; di solito transitorio)	(*malattia autoimmune*; alterazioni strutturali e/o funzionali correlate a risposte autoimmunitarie umorali e/o cellulomediate)

L'autoriconoscimento può o meno dar luogo ad una risposta autoimmunitaria e questa, a sua volta, può o meno dar luogo ad una malattia autoimmune.

corpi sarebbe quella di *transporteurs*, cioe di molecole deputate a favorire il trasporto e l'eliminazione, tramite meccanismi di opsonizzazione, di prodotti metabolici e catabolici o di detriti cellulari dell'organismo.

Assai frequentemente la risposta autoimmunitaria rappresenta eminentemente un *epifenomeno*, cioè un fenomeno secondario a varie cause per lo più ben definite, generalmente privo di rilevante significato patogenetico. La transitoria comparsa in circolo di autoanticorpi anticuore in soggetti con infarto del miocardio; di autoanticorpi anti-muscolo liscio nella maggior parte delle virosi acute (cfr. Masala e coll., 1979); di anticorpi antinucleari nell'epatite indotta da virus A o B e nella mononucleosi infettiva; di fattori antigammaglobulinici in corso di malattie infettive e parassitarie o anche, semplicemente, dopo vaccinazioni; di anticorpi anticute negli ustionati gravi, etc., rappresentano altrettanti esempi i quali indicano chiaramente come le risposte autoimmunitarie in sé non vadano costantemente interpretate come espressione dell'esistenza di una patologia autoimmune: in altri termini, occorre sempre operare una netta distinzione tra malattie *con* autoanticorpi e malattie *da* autoanticorpi.

Soltanto in un numero relativamente limitato di casi le risposte autoimmunitarie sono dannose per l'organismo. La denominazione «m. a.» dovrebbe essere riservata a quelle «condizioni morbose nelle quali le principali alterazioni strutturali e/o funzionali sono indotte da, o correlate a, risposte immunitarie rivolte verso costituenti propri dell'organismo».

Occorre sottolineare che «indotte da» implica che l'*etiologia* stessa delle m. a., è da ricondurre ad un'aberrante risposta del sistema immunitario, la quale avviene indipendentemente dall'intervento di stimolazioni esogene di qualsivoglia natura; e che «correlate a» non comporta, per contro, alcun presupposto etiologico, mentre sottolinea che la *patogenesi* è principalmente da ricondurre a risposte autoimmunitarie. In realtà, per quanto l'etiologia delle m. a. sia ancora in gran parte sconosciuta, le più recenti ricerche condotte in patologia sperimentale e umana indicano che le m. a. sono eminentemente, se non esclusivamente, *malattie a patogenesi autoimmune*, malattie cioè nelle quali uno o più fattori esogeni possono innescare, in un individuo geneticamente predisposto, una reazione autoaggressiva dalla quale poi dipendono l'insorgenza di alterazioni e l'automantenimento della malattia. Ad es., il lupus eritematoso sistemico, considerato come il prototipo delle m. a., sembra essere etiologicamente associato ad agenti virali (v. LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO).

Criteri proposti per definire una malattia come «autoimmune»

Secondo Milgrom e Witebsky (1962), una determinata condizione morbosa può essere considerata come «autoimmune» allorché risponde ai seguenti criteri:

1) dimostrazione di risposte autoimmunitarie umorali e/o cellulomediate;

2) riconoscimento di uno specifico antigene verso cui le risposte autoimmunitarie sono rivolte;

3) induzione di una risposta autoimmunitaria contro lo stesso antigene nell'animale da esperimento;

4) riproduzione nell'animale da esperimento di lesioni corrispondenti a quelle riscontrate in patologia umana;

5) trasporto passivo della malattia mediante il siero contenente gli autoanticorpi o mediante le cellule immunocompetenti autoreattive.

Occorre rilevare che oggi, contrariamente al passato, la maggior parte delle affezioni umane incluse nel gruppo delle cosiddette m. a. risponde ai criteri suddetti, i quali sono in essenza simili a quelli postulati da Koch per stabilire l'etiologia infettiva di determinate malattie.

Classificazione

Le forme morbose apparentemente spontanee per le quali è stato prospettato o ammesso l'intervento di un meccanismo autoimmunologico vengono classicamente suddivise in tre gruppi principali (Roitt, 1977; Serafini, 1978).

a) *Forme organospecifiche*, caratterizzate da una risposta autoimmunitaria umorale e/o cellulomediata, rivolta verso costituenti antigenici dei singoli organi, e da alterazioni, organiche o funzionali, limitate pressoché esclusivamente agli organi verso cui le risposte autoimmunitarie sono rivolte.

b) *Forme non-organospecifiche*, caratterizzate dalla perdita della tolleranza nei confronti di costituenti antigenici dell'organismo diffusamente distribuiti e da alterazioni anatomoistologiche estese a diversi organi o tessuti e per lo più correlate all'intervento di immunoreazioni patogene di tipo III (da complessi immuni autoantigene-autoanticorpo).

c) *Forme intermedie*, nelle quali o non è stato possibile dimostrare con sicurezza l'organospecificità dell'autoanti-

TAB. II. PRINCIPALI MALATTIE AUTOIMMUNI DELL'UOMO

(da Serafini U., 1978, parzialmente modificata)

Forme organospecifiche	*Forme intermedie*		*Forme non-organospecifiche*
tiroidite di Hashimoto	sindrome di Goodpasture	epatite cronica attiva (tipo A)	lupus eritematoso sistemico (LES)
mixedema primario	penfigo	cirrosi biliare primitiva	lupus eritematoso discoide
tireotossicosi	penfigoide bolloso	cirrosi criptogenetica	connettivite mista
morbo di Addison idiopatico	oftalmia simpatica	colite ulcerosa?	dermatomiosite
gastrite atrofica (tipo A)	uveite facogenica	malattia di Sjögren	sclerodermia
antrite (alcuni casi)	sclerosi multipla o altre disfunzioni del S.N.C.?	miastenia grave	artrite reumatoide (AR)
anemia perniciosa			
diabete giovanile (alcuni casi)			
ipoparatiroidismo primario	anemia emolitica autoimmune		
sindromi pluriendocrine autoimmuni	trombocitopenia autoimmune		
infertilità maschile (alcuni casi)	leucopenia (linfopenia) autoimmune		
insufficienza ovarica (alcuni casi)			
deficit parziali pituitarici?			

Caratteri differenziali tra forme organospecifiche e forme non-organospecifiche	
antigeni di solito disponibili in bassa concentrazione	antigeni apparentemente in eccesso
tolleranza «a bassa zona» (limitata alle cellule T)	tolleranza T e B?
autoanticorpi organospecifici	autoanticorpi non-organospecifici
correlazioni cliniche e sieroimmunologiche tra tiroiditi e gastriti autoimmuni	correlazioni cliniche e sieroimmunologiche tra LES e AR o altre connettiviti
tendenza familiare all'autoimmunità organospecifica	tendenza familiare alle malattie dei connettivi
lesioni indotte da vari tipi di immunoreazioni	lesioni indotte in prevalenza da complessi immuni

Caratteri comuni		
prevalenza nel sesso femminile;	esacerbazioni e remissioni spontanee;	ipergammaglobulinemia

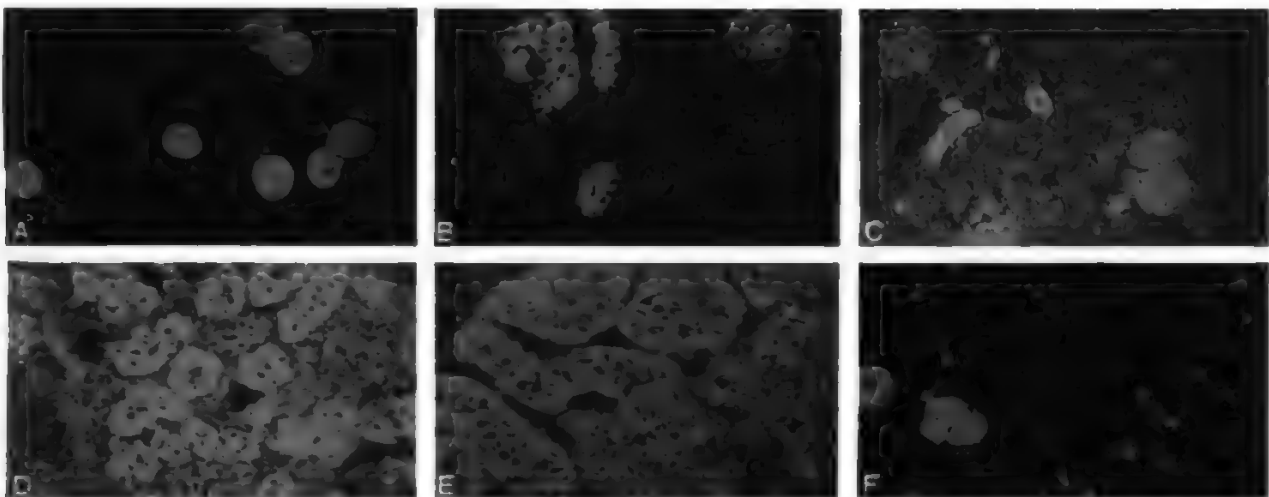



Fig. 1. *A*) Anticorpi anti-cellule parietali gastriche, associati alla gastrite cronica atrofica «semplice» o complicata da anemia perniciosa (immunofluorescenza indiretta su strisci di cellule gastriche isolate da stomaco di ratto). *B*) Anticorpi anti-insule pancreatiche, associati ad alcuni casi di diabete giovanile insulino-dipendente (immunofluorescenza su sezioni criostatiche di pancreas umano da soggetto gruppo 0). *C*) Anticorpi anti-muscolo liscio tipo «G» — fluorescenza non soltanto dei vasi, ma anche dei glomeruli — associati prevalentemente all'epatite cronica attiva, ma riscontrabili anche in corso di malattie non «autoimmuni», e soprattutto nelle virosi acute (immunofluorescenza su sezioni criostatiche di rene di ratto). *D*) Anticorpi antimitocondri, associati prevalentemente alla cirrosi biliare primitiva (immunofluorescenza su sezioni criostatiche di rene di ratto, mostrante un'intensa fluorescenza citoplasmatica delle cellule dei tubuli distali). *E*) Anticorpi antisurrene, pressoché patognomonici del morbo di Addison «idiopatico» (immunofluorescenza su sezioni criostatiche di surrene di scimmia). *F*) Anticorpi antinucleari e anti-DNA a doppia elica, associati al lupus eritematoso sistemico (immunofluorescenza su strisci di sangue periferico di ratti infettati con *Tripanosoma lewisi*: accanto ad una fluorescenza «marginale» o «periferica» del nucleo dei leucociti si osserva una fluorescenza del nucleo — dalla parte del flagello — e del cinetoplasto — in corrispondenza della terminazione posteriore — dei parassiti; la fluorescenza del cinetoplasto è correlata alla presenza, sul siero in esame, di anticorpi rivolti verso il DNA a doppia elica, rilevabili pressoché esclusivamente nei soggetti affetti da lupus eritematoso sistemico).

TAB. III. AUTOANTICORPI NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI

Malattia	Autoantigeni	Principali metodi per svelare la presenza degli autoanticorpi
tiroidite di Hashimoto	tireoglobulina	emoagglutinazione passiva; IF; precipitazione; RIA
mixedema primario	*Colloid Antigen Second*	IF
	antigene microsomale tiroideo, espresso anche alla superficie cellulare	emoagglutinazione passiva; IF; FC; RIA
	antigeni di superficie	IF su cellule vitali; citotossicità complemento-mediata
morbo di Basedow	recettore per il TSH	competizione radiorecettoriale; determinazione biologica
morbo di Addison idiopatico	citoplasma delle cellule corticosurrenaliche	IF; FC
menopausa prematura	citoplasma delle cellule produttrici di ormoni steroidei	IF
gastrite autoimmune	antigene microsomale delle cellule parietali, espresso anche alla superficie cellulare	IF; FC
antrite autoimmune	cellule « G » (secernenti gastrina)	IF
anemia perniciosa	fattore intrinseco	neutralizzazione; coprecipitazione; riduzione della motilità elettroforetica; radioimmunodiffusione
ipoparatiroidismo primario	citoplasma delle cellule paratiroidee	IF
infertilità maschile	spermatozoi e plasma seminale	spermioagglutinazione; spermioimmobilizzazione; spermiocitotossicità; IF
diabete giovanile	cellule insulari	IF su sezioni criostatiche di pancreas o su cellule insulari in sospensione
sindrome di Goodpasture	membrane basali alveolari e renali	IF
penfigo	sostanza cementante intercellulare degli epiteli	IF
penfigoide bolloso	membrana basale della cute	IF
epatite cronica attiva autoimmune	muscolo liscio; nuclei; proteina fegatospecifica	IF
cirrosi biliare primitiva	mitocondri	IF
colite ulcerosa	lipopolisaccaride delle cellule del colon	IF; emoagglutinazione passiva
malattia di Sjögren	dotti salivari; nuclei; IgG	IF; test per i fattori antigammaglobulinici
miastenia grave	recettore dell'acetilcolina	inibizione del legame dell'α-bungarotossina al recettore; immunoperossidasi-bungarotossina; RIA
lesioni del S.N.C.?	cellule del sistema nervoso	IF; microcitotossicità
anemia emolitica autoimmune	eritrociti	test di Coombs
trombocitopenia autoimmune	piastrine	attivazione del fattore piastrinico 3; liberazione di serotonina; stimolazione linfocitaria; consumo di antiglobulina
linfopenia autoimmune	linfociti	microcitotossicità; IF
artrite reumatoide	IgG	agglutinazione al lattice; test di Waaler-Rose; test dell'antiglobulina
lupus eritematoso sistemico dermatomiosite sclerodermia connettivite mista	prevalentemente antigeni nucleari o nucleolari	IF; RIA; elettrosineresi; cellule L.E.

IF = immunofluorescenza (risultati del tutto simili a quelli ottenuti con tale metodica possono essere conseguiti con il meno diffuso test dell'immunoperossidasi); RIA = *Radioimmunoassay*; FC = fissazione del complemento.

gene ovvero, accanto a risposte autoimmunitarie organospecifiche, coesistono risposte rivolte verso autoantigeni diffusamente distribuiti e le lesioni sono estese a più organi o tessuti.

Nella tab. II sono riportate le più note m. a. dell'uomo, alcuni caratteri comuni e quelli distintivi tra le forme organospecifiche e quelle non-organospecifiche.

La tab. III fornisce un'idea più precisa degli autoantigeni nelle varie m. a. e dei principali metodi impiegati per svelare la presenza dei relativi autoanticorpi. La fig. 1 mostra alcuni reperti tipici di fluorescenza indotta dagli autoanticorpi.

Modelli animali di malattie autoimmuni

In osservanza ad uno dei già ricordati criteri proposti da Milgrom e Witebsky (1962) per stabilire la natura «autoimmune» di una determinata condizione morbosa, numerose indagini sono state condotte al fine di riprodurre nell'animale da esperimento, mediante procedure di immunizzazione attiva (iniezione dell'antigene per lo più emulsionato in adiuvante) o passiva (trasporto di siero contenente autoanticorpi o di cellule immunocompetenti sensibilizzate), lesioni simili a quelle riscontrabili nella corrispondente malattia dell'uomo. Allo stato attuale delle conoscenze, è possibile affermare che la maggior parte delle m. a. — e in modo particolare delle m. a. organospecifiche — può essere immunologicamente indotta in varie specie animali: ad es., una tiroidite autoimmune sperimentale è stata dimostrata nel topo, nel cane, nella scimmia, nel pollo, nel coniglio, nella cavia e nel ratto; una gastrite atrofica nel cane, nella scimmia e nel coniglio; una surrenalite nella cavia, nel coniglio, nel ratto e nella scimmia; un'insulite nel coniglio, nel vitello, nella cavia, nella pecora, nel ratto e nel topo; un'orchite nella cavia, nel topo, nel ratto e nella scimmia; un'encefalite nella cavia, nel ratto, nel topo, nel coniglio, nel cane, nella capra e nella scimmia; etc.

Ma accanto ai modelli attivamente indotti di m. a., particolare attenzione è stata e viene attualmente rivolta ai *modelli animali «spontanei»* di m. a., a quelle specie animali, cioè, che in maniera apparentemente spontanea sviluppano malattie del tutto simili, dal punto di vista clinico, sierologico, istologico e istoimmunologico, alle corrispondenti malattie autoimmuni dell'uomo. I principali modelli «spontanei» sono riportati nella tab. IV.

L'interesse per i modelli animali di m. a. — siano essi sperimentalmente indotti o «spontanei» — è eminentemente correlato alla possibilità che tali modelli hanno offerto e tuttora offrono di meglio precisare gli aspetti patogenetici delle corrispondenti m. a. dell'uomo, con particolare riferimento al ruolo dei fattori genetici, alle possibili modalità attraverso cui si può giungere alla perdita della tolleranza nei confronti di autoantigeni e all'importanza da attribuire, rispettivamente, agli autoanticorpi circolanti o alle risposte cellulomediate nel determinismo delle alterazioni strutturali o funzionali.

TAB. IV. MODELLI ANIMALI «SPONTANEI» DI MALATTIE AUTOIMMUNI

Malattie	Animali
Tiroidite cronica linfocitaria	polli White Leghorn di ceppo obeso; ratti di ceppo BUF (Buffalo); cani Beagle (gruppi selezionati); scimmie marmoset del genere *Callithrix*
Anemia emolitica Coombs-positiva	topi, in particolare di ceppo NZB; equini
Sindromi LES-simili	topi NZB/NZW (ibridi F_1); più raramente altri ceppi (SJL, Swan, MRL/1, etc.); visoni «aleutini»; cani (in particolare pastore tedesco, ma anche altre razze)

Ad es., con riferimento al ruolo dei fattori genetici, gli studi sulla tiroidite sperimentale, soprattutto «spontanea», hanno condotto a precisare che almeno tre difetti geneticamente determinati partecipano allo scatenamento della risposta autoimmune: il primo è rappresentato dalla presenza di un probabile gene *Ir* del complesso maggiore di istocompatibilità, il quale predispone, direttamente o indirettamente, ad una risposta immune particolarmente intensa nei confronti di determinanti antigenici della tireoglobulina; il secondo fattore geneticamente determinato è costituito dalla ridotta capacità da parte delle cellule T di prevenire o di sopprimere la risposta autoimmunitaria; il terzo, infine, consiste in un difetto genetico intrinseco della ghiandola tiroidea (Rose e coll., 1977). L'importanza dei fattori genetici, oltre che nelle tiroiditi, è stata dimostrata praticamente in tutti i modelli animali, indotti o spontanei, di m. a.

Per quanto concerne le possibili modalità di autoimmunizzazione, gli studi sui modelli animali hanno offerto una mole talmente vasta di dati che non può ovviamente essere sintetizzata in questa sede. Due soli esempi saranno forse sufficienti per fare comprendere l'estrema importanza dei risultati desunti dalle indagini sui modelli animali:

a) la dimostrazione che la tolleranza immunologica nei confronti di numerosi autoantigeni è una tolleranza limitata alle sole cellule T. Vari autoantigeni — quali la tireoglobulina, gli ormoni polipeptidici, alcuni antigeni solubili di membrana, etc. — sono presenti in circolo in bassa concentrazione: in tale evenienza, soltanto le cellule T *helper* vengono rese tolleranti, mentre le cellule B (che richiedono dosi più elevate di antigene per divenire tolleranti) rimangono potenzialmente capaci di rispondere all'autoantigene. Si tratta, in altri termini, di una tolleranza parziale o incompleta la quale, come dimostrato soprattutto dagli estesi studi sulla tiroidite autoimmune sperimentale, può essere superata in maniera relativamente agevole con l'una e/o l'altra delle modalità indicate nella fig. 3 (cfr. Allison, 1977; Weigle, 1977);

b) la dimostrazione dell'importanza di sottopopolazioni T-linfocitarie nel controllo della risposta immunitaria agli autoantigeni. Nei polli di ceppo obeso e nei ratti di ceppo BUF, che spontaneamente sviluppano una tiroidite cronica linfocitaria autoimmune, la timectomia alla nascita induce una più precoce insorgenza e una maggiore gravità delle lesioni tiroidee, un più elevato titolo di autoanticorpi tiroidei e una maggiore frequenza di autoanticorpi antinucleari (cfr. Ricci, 1977). Nei ratti di ceppo Wistar, che normalmente non sviluppano una tiroidite, la timectomia alla nascita, seguita da ripetute irradiazioni con dosi subletali, determina nel 60% degli animali l'insorgenza di alterazioni flogistiche tiroidee simili a quelle della tiroidite di Hashimoto, accompagnate dalla presenza in circolo di dosi elevate di autoanticorpi tiroidei (Penhale e coll., 1973). Nei topi NZB/NZW, che spontaneamente sviluppano una sindrome LES-simile, è stata recentemente dimostrata una riduzione del numero dei linfociti T Ly 1, 2, 3^+ (attualmente considerati come le cellule T regolatorie dalle quali dipende l'equilibrio tra cellule T *helper* — Ly 1^+, 2^-, 3^- — e cellule T soppressorie: Ly 1^-, 2, 3^+; $I\text{-}J^+$), con conseguente alterazione dei meccanismi di *feedback* regolatori tra cellule T *helper* e cellule T ad attività soppressoria: tale deficit è stato osservato in animali molto giovani, prima ancora della comparsa delle manifestazioni anatomocliniche e sierologiche della malattia (Cantor e coll., 1978).

Le indagini sui modelli animali di m. a. hanno infine consentito di meglio precisare il ruolo relativo da attribuire agli autoanticorpi circolanti, ai meccanismi di ipersensibilità cellulomediata e ad altri tipi di immunoreazioni patogene nel determinismo delle alterazioni strutturali e funzionali. L'impressione generale che si ricava dalla disamina della vastissima letteratura sull'argomento è che la predominanza dell'uno e/o dell'altro tipo di meccanismo di alterazione vari in relazione alla specie animale, alla fase del processo morboso e al tipo di m. a. La tiroidite spontanea nei polli di ceppo obeso può essere prevenuta o sensibilmente attenuata dall'ablazione chirurgica o chimica *in ovo* della borsa di Fabricio (organo linfoide primario dal quale derivano le cellule B) e ciò depone per l'importanza predomi-

nante degli autoanticorpi tiroidei; nell'encefalomielite allergica sperimentale, per contro, le lesioni indotte dall'immunizzazione con la proteina basica encefalitogena in adiuvante completo sono pressoché esclusivamente correlate ad un'autoaggressione da parte di cellule T citotossiche; nell'orchite autoimmune sperimentale, sia gli autoanticorpi circolanti che i meccanismi dell'ipersensibilità cellulomediata intervengono combinatamente nel determinismo delle lesioni (cfr. Ricci, 1977).

Gli studi sui modelli animali della miastenia grave, oltre a dare maggiore concretezza al concetto di un'autoimmunità antirecettoriale, hanno anche consentito di stabilire un «nuovo» meccanismo attraverso cui gli autoanticorpi possono esplicare effetti dannosi per l'organismo. L'immunizzazione di animali da esperimento con recettori nicotinici dell'acetilcolina (ACh-R) in adiuvante completo e il trasporto passivo di anticorpi anti-ACh-R inducono nel ricevente la comparsa di una sindrome i cui caratteri clinici, elettrofisiologici, farmacologici e immunologici sono pienamente sovrapponibili a quelli della miastenia grave dell'uomo (cfr. Masala, 1977; Toccaceli e Rotigliano, 1979). Tali dati sperimentali, unitamente alla documentazione dell'esistenza, in patologia umana, di un «blocco immunofarmacologico» correlato all'esistenza di autoanticorpi ad azione antagonista con ormoni o neurotrasmettitori per i recettori specifici (ad es., la miastenia grave da anticorpi anti-ACh-R e alcuni casi di insulino-resistenza nei diabetici con *acanthosis nigricans* da autoanticorpi rivolti verso i recettori insulinici) hanno indotto Serafini (1977) a prospettare l'esistenza di un nuovo tipo di immunoreazioni patogene ([v.], *immunoreazioni di tipo VII*), correlate alla presenza di autoanticorpi in grado di indurre deficit dell'attività funzionale delle cellule o delle strutture bersaglio.

HLA e malattie autoimmuni

Come già ricordato, i dati desunti dallo studio dei modelli animali indicano costantemente che i fattori genetici rivestono un ruolo, talvolta fondamentale, nel determinismo delle m. a.

Gli studi di genetica formale condotti in patologia umana indicano che anche per le m. a. dell'uomo esiste una componente genetica. Ad es., la frequenza degli autoanticorpi tiroidei è sensibilmente elevata tra i familiari di primo grado dei soggetti con tireopatie autoimmuni e la frequenza degli anticorpi anticellule parietali gastriche è sensibilmente elevata tra i familiari dei soggetti con anemia perniciosa. Molti dei familiari dei soggetti con m. a. presentano inoltre, a loro volta, m. a. clinicamente manifeste o latenti. Esiste, altresì, una tendenza all'aggregazione per le forme organospecifiche da un lato e per le forme non-organospecifiche dall'altro: i pazienti con m. a. della tiroide hanno un'abnorme frequenza (oltre il 30%) di anticorpi anticellule parietali e, viceversa, i pazienti con anemia perniciosa hanno un'abnorme frequenza di autoanticorpi tiroidei (oltre il 50%).

D'altra parte, nei pazienti con LES è documentabile un'abnorme frequenza di anticorpi antigammaglobulinici (fattore reumatoide) e nei soggetti con artrite reumatoide è riscontrabile un'aumentata frequenza di anticorpi antinucleari. Tali rilievi hanno indotto Serafini (1977) a prospettare l'ipotesi dell'esistenza di una «diatesi autoimmunologica» e a distinguere tale diatesi in «diatesi autoimmunologica organospecifica» e «diatesi autoimmunologica non-organospecifica».

La documentazione nel topo che una larga varietà di risposte immunologiche è controllata da geni specifici *Ir* (geni delle risposte immuni) localizzati nel sistema maggiore di istocompatibilità H-2 e la scoperta nell'uomo del sistema HLA, omologo al sistema H-2 del topo, hanno indotto ad effettuare estesi studi volti a stabilire l'esistenza di eventuali correlazioni tra determinati antigeni o aplotipi HLA e determinate malattie.

Nel sistema maggiore di istocompatibilità dell'uomo, tre serie di antigeni sierologicamente definiti dal test di microlinfocitotossicità sono controllati dai *loci* HLA-A, B e C. Gli antigeni del *locus* HLA-D vengono per contro identificati mediante la reazione mista linfocitaria. Recentemente è stata sierologicamente definita una serie di alloantigeni, svelabili prevalentemente sui linfociti B: tali antigeni sono o identici o strettamente correlati ai determinanti HLA-D e pertanto sono stati denominati HLA-DR (*D-Related antigens*). Per quanto sia noto che gli antigeni HLA-DR rappresentano prodotti del sistema HLA, il numero e la localizzazione dei geni interessati non sono stati ancora stabiliti (v. HLA; ISTOCOMPATIBILITÀ).

I risultati delle indagini che hanno dimostrato l'esistenza di significative correlazioni tra determinati antigeni HLA-A, B, C, D e/o DR e m. a. sono riportati nella tab. V. Non riportati in tabella sono i dati relativi alla tiroidite di Hashimoto e ad altre m. a. per le quali non è stata sin qui riscontrata alcuna significativa associazione con particolari antigeni HLA.

TAB. V. ASSOCIAZIONI SIGNIFICATIVE TRA ANTIGENI HLA O DR E MALATTIE AUTOIMMUNI

Malattia	Antigeni HLA o DR	Frequenze percentuali dell'antigene		Rischio relativo
		pazienti	controlli	
Diabete giovanile insulinodipendente	B8	32	16	2,5
	Bw15	31	18	2,1
	Bw18	11	7	1,7
	Dw3	50	18	4,5
	DRw3	27	17	1,8
	DRw4	39	15	3,6
Tireotossicosi:				
Caucasici	B8	44	18	3,6
	Dw3	53	[illegible]	5,1
Giapponesi	Bw35	57	21	5,0
Morbo di Addison idiopatico	B8	55	24	3,9
	Dw3	70	18	10,5
Anemia perniciosa	B7	45	27	2,2
Epatite cronica attiva	B8	67	20	8,1
	DRw3	41	17	3,4
Miastenia grave:				
Caucasici	B8	39	17	3,1
	DRw3	32	17	2,3
Giapponesi	DRw4	59	35	2,7
Lupus eritematoso sistemico*	DRw2	57	26	—
	DRw3	46	22	—
	DRw2 o DRw3	89	48	—
Artrite reumatoide	DRw4	56	15	7,2

Tabella compilata sulla base dei dati di Svejgaard e Ryder (1976) e di Bodmer e Bodmer (1978). * = risultati ottenuti da Reinertsen e coll. (1978).

Nella tabella sono riportate soltanto le malattie autoimmuni per le quali sono state documentate *associazioni significative* con determinati HLA; non sono indicate altre malattie autoimmuni (tiroidite di Hashimoto, etc.) per le quali non sono state sin qui documentate associazioni significative.

Come risulta dalla tab. V, il diabete giovanile insulinodipendente, la tireotossicosi nei caucasici, il morbo di Addison idiopatico e la miastenia grave sono significativamente associati agli antigeni B8, e/o DRw3. Nel diabete insulinodipendente associazioni sono state riscontrate anche con DRw4 (soprattutto nei giapponesi), con Bw15 e con Bw18. Per contro, nelle forme non-organo-specifiche (lupus eritematoso sistemico e artrite reumatoide) l'antigene B8 non ricorre con significativa frequenza, mentre particolarmente elevata appare la frequenza degli antigeni DR: ad es., l'89% dei soggetti con LES presenta l'antigene DRw2 e/o DRw3.

L'esatto significato delle associazioni tra determinati antigeni HLA e determinate malattie non appare tuttora precisato. L'ipotesi attualmente più accreditata è quella del *linkage disequilibrium*: in accordo con tale ipotesi, i determinanti HLA — e in modo particolare i determinanti D o DR — rappresentano i *markers* dell'esistenza di geni, tuttora non identificati, che sono in *linkage disequilibrium* con i determinanti HLA e che verosimilmente controllano la suscettibilità alla malattia. Il rischio relativo di contrarre il diabete giovanile insulinodipendente è aumentato tra i soggetti Dw3 e DRw3 con secondaria associazione con A1, B8 o B18 o nei soggetti che sono DRw4; per contro, il rischio relativo di contrarre la stessa malattia è significativamente ridotto tra i soggetti che sono Dw2 o DRw2, con secondarie associazioni con A3 e B7: ciò verosimilmente in relazione al fatto che questi ultimi determinanti sono in *linkage disequilibrium* con geni che conferiscono la resistenza al diabete giovanile (Cudworth e Festenstein, 1978). Alla luce di questi dati può anche essere prospettata la possibilità che in condizioni fisiologiche esistano sia geni *Ir*, che condizionano una particolare iperreattività immunologica, sia geni *Is* (immunosoppressori) che controbilanciano l'effetto dei geni *Ir*: un'alterazione del normale equilibrio omeostatico tra i due tipi di geni potrebbe condizionare l'insorgenza della malattia.

Possibili modalità di autoimmunizzazione

I meccanismi che conducono nell'uomo alla perdita della tolleranza nei confronti di autoantigeni rappresentano un fenomeno complesso e tuttora non pienamente noto. Occorre infatti rilevare che la maggior parte dei dati sull'argomento deriva da indagini di ordine sperimentale e da studi *in vitro* e che è pertanto necessario esercitare la massima cautela prima di estrapolare tali risultati a fenomeni occorrenti *in vivo* nella specie umana.

Gli aspetti relativi alla tolleranza immunologica e alle possibili modalità di perdita della tolleranza nei confronti del *self* sono stati di recente svolti in maniera sistematica da Serafini e Masala (1977). Rinviando, pertanto, a tali AA. e alla voce IMMUNOTOLLERANZA per più ampi dettagli sull'argomento, ci limiteremo in questa sede a ricordare le principali modalità di autoimmunizzazione, confortate da un maggior numero di dati desunti dalla patologia sperimentale o umana (fig. 2).

1. *Autoimmunizzazione da mancata «eliminazione» clonale.* – In accordo col classico modello della «selezione» o «eliminazione» clonale proposto da Burnet nel 1959, le cellule immunocompetenti che giungono a contatto con un autoantigene in una fase particolare della loro differenziazione, vanno incontro alla morte «fisica» o «funzionale». Peraltro, quale conseguenza di *mutazioni somatiche* indotte da fattori fisici, chimici o biologici, alcuni immunociti potrebbero acquisire una particolare resistenza, per cui, contrariamente a quelli normali, non verrebbero eliminati in conseguenza del contatto con gli autoantigeni: persisterebbero in tal modo nell'organismo cellule immunocompetenti capaci, dietro opportune sollecitazioni, di proliferare e di dar così luogo alla formazione dei cosiddetti *cloni proibiti*, in grado di fornire una risposta autoimmunitaria specificamente rivolta verso quegli autoantigeni responsabili della stimolazione e della proliferazione.

Tale ipotesi, per quanto probabilmente ancora valida in alcune situazioni sperimentali di tolleranza artificialmente indotta, appare oggi difficilmente conciliabile con vari dati desunti da recenti ricerche e soprattutto con la documentazione del fatto che *in condizioni fisiologiche* esistono, sia nell'uomo che nell'animale da esperimento, cloni linfocitari dotati di recettori specifici per determinanti *self* e quindi potenzialmente capaci di rispondere agli autoantigeni.

2. *Autoimmunizzazione da contatto tardivo dell'autoantigene con le cellule immunocompetenti.* – Gli ampi studi sperimentali sulla tolleranza immunologica hanno chiaramente dimostrato che la tolleranza stessa è tanto più facilmente acquisibile quanto più è immaturo il sistema immunitario. Il periodo di massima suscettibilità alla tolleranza varia da specie a specie, ma si ammette tuttavia che sia di solito il periodo perinatale.

Per *ragioni fisiologiche* alcune strutture dell'organismo si sviluppano allorché il sistema immunitario ha ormai raggiunto la sua più completa competenza immunologica ed è quindi difficilmente suscettibile all'acquisizione della tolleranza: tale è il caso, ad es., degli antigeni degli spermatozoi, ovviamente assenti prima dell'età puberale.

Per *ragioni anatomiche* alcuni tessuti o sostanze, durante l'embriogenesi, si sviluppano e maturano «isolati» o «protetti» dalle cellule linfoidi, e i loro antigeni non inducono pertanto uno stato di tolleranza specifica. Se dopo l'acquisizione della piena competenza immunologica tali antigeni vengono, per qualsivoglia causa, immessi nella circolazione, essi vengono considerati come «estranei» e «*non-self*» dal sistema immunitario e suscitano pertanto una risposta immunitaria alla stessa stregua di qualsiasi altro antigene eterologo (*teoria degli antigeni «segregati» o «inaccessibili»*). Contrariamente al passato, la lista dei cosiddetti antigeni «sequestrati» si è oggi notevolmente ridotta: alcuni esempi possono essere rappresentati da costituenti degli spermatozoi, della cornea, del cristallino (gli anticorpi antilenticolari nell'uveite facogenica probabilmente rappresentano l'esempio più tipico di autoimmunizzazione da liberazione di antigeni segregati) e dalla proteina basica della mielina. Va rilevato, tuttavia, che in numerose molecole, cellule o tessuti potrebbero esistere determinanti antigenici i quali sono in condizioni fisiologiche «sepolti» ma che possono diventare «esposti» in relazione all'intervento di vari fattori (modificazioni della configurazione strutturale di una molecola, agenti fisici, chimici, biologici, etc.).

3. *Autoimmunizzazione da variazioni della concentrazione dell'autoantigene e da contatto incostante dell'autoantigene con le cellule immunocompetenti.* – Studi sperimentali *in vivo* e *in vitro* hanno posto in evidenza che il mantenimento di uno stato di tolleranza nei confronti di antigeni eterologhi e anche autologhi è condizionato dal continuo contatto degli antigeni, in dosi adeguate, con le cellule immunocompetenti: se la concentrazione dell'antigene diminuisce, prima le cellule B e successivamente anche quelle T perdono il loro stato di tolleranza e riacquistano inalterata la capacità di dare una risposta immunitaria in occasione di una successiva esposizione allo stesso immunogeno. In patologia umana è teoricamente possibile che la concentrazione di un potenziale autoantigene possa temporaneamente scendere, per vari fattori (rallentata sintesi, aumentata eliminazione, etc.), al di sotto della soglia richiesta per mantenere uno stato di tolleranza da parte delle cellule T: qualora, dopo un adeguato periodo di tempo, la concentrazione aumentasse nuovamente, l'autoantigene in causa potrebbe incontrare una «nuova» popolazione di cellule T *helper* non più tolleranti e suscitare in tal modo una risposta immunitaria specifica.

4. *Autoimmunizzazione da bypass della tolleranza dei linfociti T helper autoreattivi.* – Si ammette attualmente che la concentrazione effettiva di gran parte dei potenziali autoantigeni a livello delle cellule immunocompetenti sia assai modesta e tale, pertanto, da indurre una tolleranza soltanto a carico delle cellule T, cioè una «tolleranza a bassa zona». Per contro, le scarse concentrazioni dell'autoantigene non sono sufficienti a rendere tolleranti anche le cellule B: queste riceverebbero soltanto il *primo segnale*, non sufficiente ad indurne l'attivazione, rappresentato

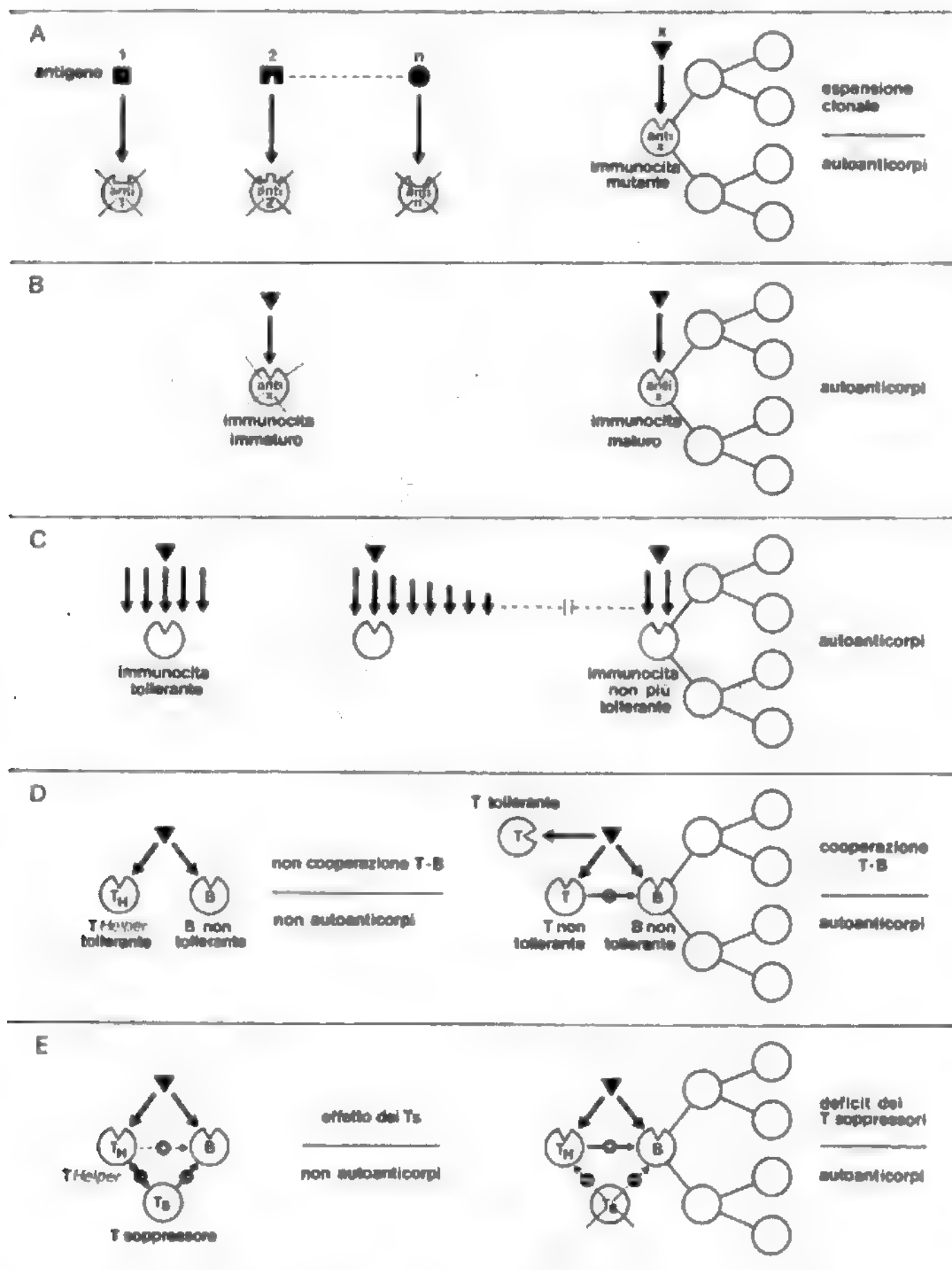



Fig. 2. Rappresentazione schematica delle principali modalità di autoimmunizzazione. *A*) Autoimmunizzazione da mancata «eliminazione» clonale; *B*) autoimmunizzazione da contatto tardivo dell'autoantigene con le cellule immunocompetenti; *C*) autoimmunizzazione da variazioni della concentrazione dell'autoantigene o da contatto incostante dell'autoantigene con le cellule immunocompetenti; *D*) autoimmunizzazione da *bypass* della tolleranza dei linfociti T *helper* autoreattivi; *E*) autoimmunizzazione da deficit dei linfociti T soppressori (per la spiegazione v. testo). (*Da U. Serafini e C. Masala, 1977, modificata*).

dal riconoscimento dell'autoantigene e dalla eventuale unione dei loro recettori con l'autoantigene stesso. Le cellule B, pertanto, pur mantenendo inalterata la loro potenziale capacità di risposta all'autoantigene, non possono esprimere tale funzione in quanto viene loro a mancare il *secondo segnale* che dovrebbe essere apportato, con modalità ancora non pienamente note, dalle cellule T *helper* che sono state rese tolleranti. Ne deriva che la tolleranza immunologica nei confronti di numerosi costituenti *self* è una tolleranza «precaria» o «parziale» o «incompleta» (limitata alle sole cellule T), che può essere pertanto, in maniera relativamente agevole, aggirata (*bypassed*) per l'intervento di vari meccanismi, tra cui principalmente: *a*) modificazioni della configurazione molecolare dell'autoantigene, ad opera di agenti fisici, infettivi, chimici, etc.; *b*) aggiunta all'autoantigene di «nuovi» determinanti antigenici: virus, apteni, etc.; *c*) penetrazione nell'organismo di un antigene esogeno crossreattivo con quello endogeno, cioè di un alloantigene dotato di determinanti propri e di determinanti condivisi dall'autoantigene (batteri, etc.); *d*) stimolazione aspecifica di cellule T ad effetto *helper*: tale effetto, ad es., può essere esplicato da adiuvanti, *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium parvum*, e polipeptidi sintetici; *e*) stimolazione aspecifica diretta delle cellule B autoreattive (fig. 3). Particolare attenzione viene attualmente rivolta a quest'ultima modalità, dal momento che è stato dimostrato che lipopolisaccaridi di batteri endogeni gramnegativi, endotossine contenenti una proteina associata al lipide A e anche prodotti non identificati di *Tripanosoma brucei*, sono in grado di comportarsi come *attivatori policlonali delle cellule B*, di scatenare cioè direttamente, senza il concorso delle cellule T *helper*, la proliferazione e la differenziazione dei linfociti B autoreattivi, con conseguente formazione di autoanticorpi e in modo particolare di autoanticorpi IgM rivolti verso costituenti antigenici dei nuclei, dei linfociti e degli eritrociti (Kobayakawa e coll., 1979); una stimolazione aspecifica delle cellule B autoreattive può essere anche indotta da cellule T allogeniche e da altri fattori.

5. *Autoimmunizzazione da deficit dei linfociti T soppressori.* – Rappresenta indubbiamente il meccanismo di maggior interesse attuale (cfr. Waldmann e coll., 1978).

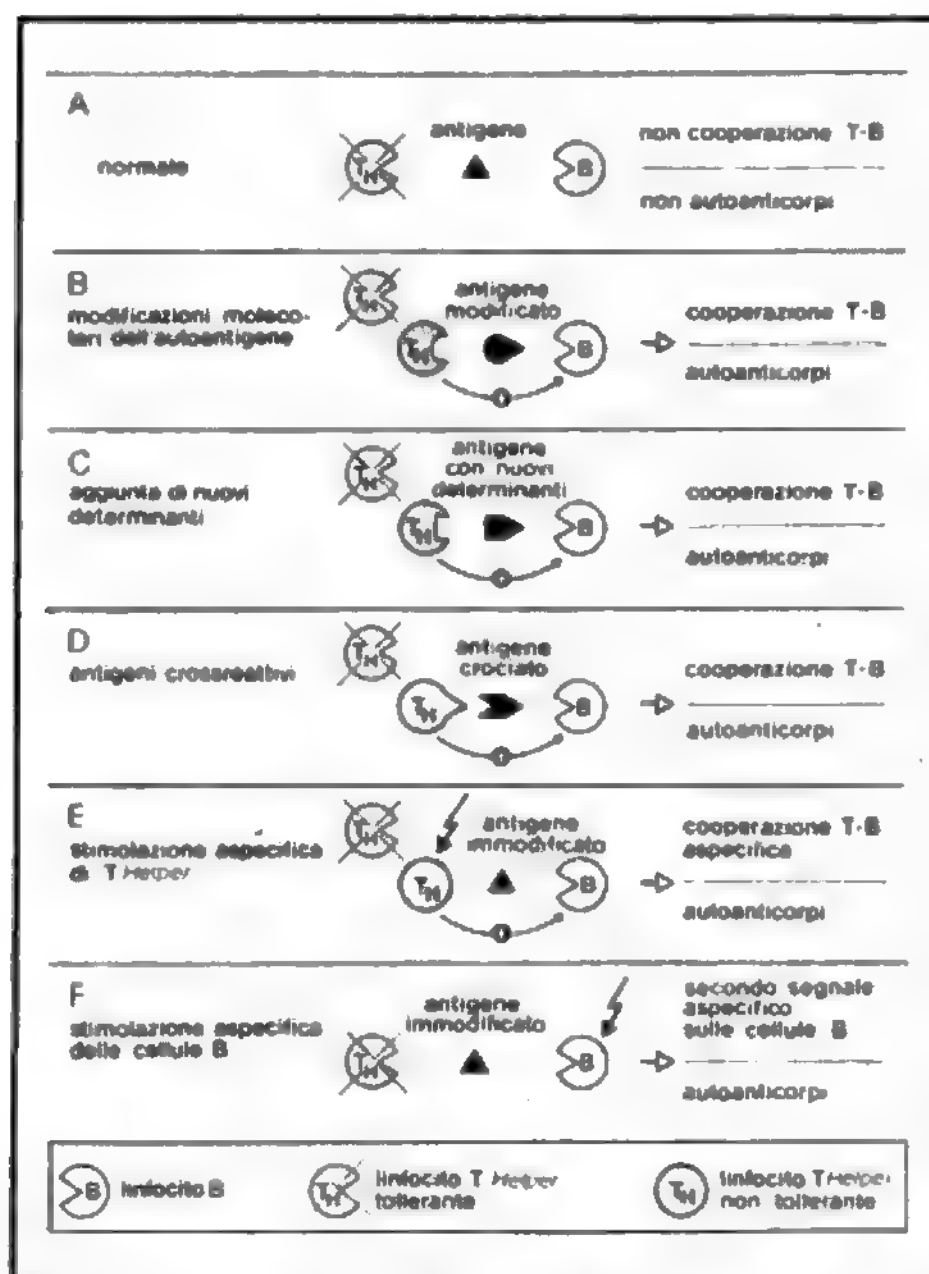



Fig. 3. Rappresentazione schematica dell'autoimmunizzazione correlata a *bypass* della tolleranza delle cellule T (per la spiegazione v. testo). (*Da U. Serafini e C. Masala, 1977, modificata*).

Come risulta dalla fig. 2, *E* si può schematicamente immaginare che la funzione delle cellule B autoreattive sia bilanciata da due forze contrastanti: da un lato le cellule T *helper* tendono a stimolare le cellule B alla risposta (auto)immunitaria, dall'altro le cellule T soppressorie tendono ad inibire tale funzione. In condizioni normali si crea una sorta di equilibrio dinamico tra le due forze, per cui o non si ha una risposta autoanticorpale, ovvero vengono sintetizzate soltanto quantità insignificanti di autoanticorpi, il cui ruolo, in accordo con l'ipotesi di Grabar (1975), potrebbe essere semplicemente quello di *transporteurs*. In situazioni patologiche l'equilibrio dinamico potrebbe essere alterato in relazione ad un'iperattività funzionale delle cellule T *helper* ovvero, e forse più frequentemente, in relazione ad un deficit assoluto o funzionale dei linfociti T soppressori: in entrambi i casi, la conseguenza è rappresentata dalla risposta autoimmunitaria all'autoantigene, risposta che può essere transitoria o permanente, in relazione non soltanto alla persistenza o meno nell'organismo dell'autoantigene in causa, ma anche al grado e alla durata dell'alterazione della popolazione T linfocitaria implicata nella regolazione della risposta stessa.

Come già brevemente ricordato, l'importanza dei linfociti T soppressori nel controllo della risposta autoimmune è stata largamente dimostrata in vari modelli animali di m. a., e soprattutto nella sindrome LES-simile dei topi NZB/NZW. In patologia umana, mediante anticorpi monoclonali (v. MONOCLONALI ANTICORPI) è stato documentato un deficit di cellule T soppressorie in varie malattie autoimmuni, comprendenti il LES, l'artrite reumatoide, l'anemia emolitica e la sclerosi multipla in fase attiva (cfr. Newman e coll., 1979; Masala, 1981), ed è possibile che tale deficit sia presente anche in altre m. a. Un «fisiologico» declino dell'attività T soppressoria sembra inoltre verificarsi con il progredire dell'età, e ciò potrebbe render conto del progressivo aumento, in soggetti apparentemente sani, della frequenza degli autoanticorpi con l'avanzare dell'età (Serafini e coll., 1964). È probabile che più precise informazioni sull'argomento derivino dai risultati delle indagini, tuttora in pieno svolgimento, volte a precisare nell'uomo, analogamente a quanto è stato realizzato nel topo, la natura dei marcatori di superficie delle varie sottopopolazioni T linfocitarie.

Occorre sottolineare che, mentre nell'animale da esperimento è talvolta possibile stabilire con relativa precisione il meccanismo predominante che sta alla base dell'autoimmunizzazione, nell'uomo tale precisazione appare assai più difficile ed è probabile che la perdita della tolleranza al *self* si verifichi per la variabile combinazione dei differenti meccanismi sin qui ricordati.

Meccanismi di lesioni o di alterazioni funzionali correlate alle risposte autoimmunitarie

I possibili meccanismi attraverso cui le risposte autoimmunitarie possono provocare lesioni tessutali, ovvero la stimolazione o l'inibizione funzionale delle strutture o delle cellule bersaglio, sono molteplici e possono essere analizzati da differenti punti di vista.

Probabilmente il criterio più soddisfacente è quello di inquadrare le reazioni autoimmunitarie nell'ambito dei vari tipi di reazioni allergiche (o, meglio, immunoreazioni patogene) inizialmente proposti da Coombs e Gell (1963) e successivamente ampliati da altri AA. (cfr. Serafini, 1977; 1978); viene ora ammessa l'esistenza di sette tipi fondamentali di immunoreazioni patogene (v.).

1) *Immunoreazioni di tipo I* (reazioni anafilattiche), correlate alla presenza di anticorpi reaginici, appartenenti prevalentemente alla classe delle IgE. Il ruolo di tale tipo di reazioni nella patologia autoimmune dell'uomo non appare finora documentato, anche se teoricamente non può essere esclusa la possibilità della formazione di «autoreagine».

2) *Immunoreazioni di tipo II* (reazioni citolitiche o citotossiche), mediate da anticorpi sierici, prevalentemente IgG e IgM, che reagiscono con antigeni localizzati alla superficie delle cellule o delle strutture bersaglio, ovvero con antigeni o apteni legati alla superficie delle cellule stesse; l'effetto lesivo degli anticorpi è mediato dal complemento. I principali esempi di m. a. dell'uomo correlate a tale tipo di immunoreazioni sono rappresentate dalle anemie emolitiche Coombs-positive, dalle trombocitopenie e dalle leucopenie (linfopenie in particolare) autoimmuni, dalla sindrome di Goodpasture e, probabilmente, da alcune lesioni del S.N.C.

3) *Immunoreazioni di tipo III* (reazioni da complessi antigene-anticorpo). Nella genesi di tali reazioni si possono distinguere tre fasi: *a*) produzione di anticorpi rivolti verso un antigene presente a vari livelli (spazi tessutali, pareti vasali, in circolo, etc.); *b*) formazione di complessi immuni antigene-anticorpo; *c*) lesioni tessutali conseguenti ad una intricata serie di reazioni tra i complessi Ag-Ac, il complemento, i leucociti neutrofili e basofili, i mastociti, le piastrine e i sistemi delle chinine, della coagulazione e fibrinolitico. La patogenesi delle lesioni vasculitiche in genere e renali in particolare del LES e delle altre connettiviti è principalmente riconducibile a tale tipo di immunoreazioni.

4) *Immunoreazioni di tipo IV* (reazioni di tipo ritardato o ipersensibilità cellulomediata): le lesioni sono correlate o all'effetto diretto di linfociti T ad azione lesiva per le cellule bersaglio (linfociti T *killer* o citotossici) ovvero alla liberazione da parte di linfociti T attivati di una serie di mediatori dotati di proprietà flogogene o lesive (linfociti T produttori di linfochine). In patologia sperimentale, l'unico modello ben documentato per il quale è stata dimostrata l'importanza predominante, se non esclusiva, dei meccanismi dell'ipersensibilità cellulo-

mediata è rappresentato dall'encefalite allergica. In patologia umana non è nota alcuna m. a. che possa essere sicuramente correlata all'esclusivo intervento di immunoreazioni di tipo IV, mentre è probabile che tali reazioni frequentemente intervengano in combinazione con altri meccanismi nella patogenesi delle lesioni tessutali.

5) *Immunoreazioni di tipo V* (reazioni «stimolatorie»): sono correlate alla presenza di anticorpi IgG rivolti verso recettori della superficie cellulare e capaci di determinare un'attivazione dell'attività funzionale delle cellule bersaglio. L'unico esempio sin qui noto di m. a. indotta da tale tipo di reazione è rappresentato dal morbo di Basedow, ma non si può escludere che autoanticorpi dotati di attività «stimolatoria» possano intervenire in altre malattie.

6) *Immunoreazioni di tipo VI* (citotossicità cellulomediata anticorpo-dipendente): dette reazioni sono correlate alla presenza di anticorpi IgG specificamente rivolti verso antigeni presenti alla superficie delle cellule o delle strutture bersaglio e capaci di fissare, tramite il loro frammento Fc, cellule in grado di svolgere un'azione citotossica: tali cellule effettrici della reazione sono state chiamate cellule «K» o *killer*. Le cellule K non possiedono apparentemente né i *markers* dei linfociti B (non hanno, ad es., immunoglobuline di superficie) né quelli dei linfociti T (non hanno recettori di superficie per le emazie di pecora): esse rappresentano verosimilmente una sottopopolazione di quella che Frøland (1979) denomina «terza popolazione linfocitaria», la cui caratteristica principale è quella di possedere recettori di superficie per il frammento Fc delle IgG. Tramite tali recettori ad alta affinità, le cellule K si fissano al frammento Fc degli anticorpi IgG, a loro volta fissati al rispettivo antigene presente alla superficie cellulare: in tal modo le cellule K prendono stretto contatto con le cellule bersaglio e ne determinano la lisi con meccanismi tuttora non ben conosciuti (liberazione di enzimi?). È stato dimostrato che sono necessarie da 5 a 10 cellule K per distruggere una cellula bersaglio (v. LINFOCITI). Gli esempi più noti di m. a. dell'uomo nella cui patogenesi intervengono immunoreazioni di tipo VI sono rappresentati dalle tiroiditi croniche linfocitarie autoimmuni (cfr. Allison, 1977; Serafini e Ricci, 1978) e, probabilmente, dall'epatite cronica attiva autoimmune (Cochrane e coll., 1976).

7) *Immunoreazioni di tipo VII* (reazioni «inibitorie»; Serafini, 1977): tali reazioni sono correlate alla presenza di anticorpi, prevalentemente IgG, in grado di indurre deficit di una determinata attività funzionale in quanto rivolti verso i recettori di superficie (o verso strutture strettamente correlate ai recettori) di neurotrasmettitori (ad es. dell'acetilcolina) o di ormoni (ad es. dell'insulina). La miastenia e alcuni casi di insulinoresistenza, in soggetti con diabete associato ad *acanthosis nigricans* o a sclerodermia, sono correlati all'intervento di reazioni di tipo VII.

Occorre sottolineare che i vari tipi di immunoreazioni patogene sin qui ricordati solo di rado intervengono isolatamente; più di frequente, infatti, la patogenesi delle m. a. è da ricondurre all'intervento di due o più tipi di immunoreazioni, variamente combinate tra loro (*immunoreazioni di tipo combinato*: Serafini, 1977; 1978; Serafini e Ricci, 1978).

Un differente approccio per la comprensione dei meccanismi di lesione e di alterazioni funzionali correlati alle risposte autoimmunitarie potrebbe essere quello di considerare il ruolo relativo da attribuire agli autoanticorpi da soli, agli autoanticorpi in combinazione con altri elementi e all'ipersensibilità cellulomediata da sola nella patogenesi delle m. a. (Allison, 1977).

1) *Autoanticorpi da soli.* – Un primo gruppo di autoanticorpi di per sé patogeni è rappresentato dagli *autoanticorpi capaci di neutralizzare un'attività biologica.* In oltre il 90% dei soggetti con anemia perniciosa sono presenti, nel siero e/o nel succo gastrico, anticorpi antifattore intrinseco. Sono attualmente noti due tipi di anticorpi antifattore intrinseco, cioè gli anticorpi di tipo I o «bloccante», che inibiscono la formazione del complesso fattore intrinseco-Vit. B_{12}, e gli anticorpi di tipo II o «precipitante» che reagiscono con un sito antigenico della molecola del fattore intrinseco distante dal sito di combinazione della Vit. B_{12}: in entrambi i casi l'esito finale indotto dagli autoanticorpi antifattore intrinseco è rappresentato dalla neutralizzazione dell'attività funzionale del fattore intrinseco stesso, con conseguente deficit dell'assorbimento della Vit. B_{12} e comparsa delle manifestazioni cliniche dell'anemia perniciosa. Un analogo effetto inibente potrebbe essere attribuito agli autoanticorpi rivolti verso vari fattori della coagulazione, riscontrabili soprattutto nei soggetti con LES.

Un secondo gruppo di autoanticorpi di per sé attivi è costituito dagli *autoanticorpi antirecettori.* Praticamente nella totalità dei soggetti con tireotossicosi è presente in circolo una serie di autoanticorpi tireostimolanti (tra cui il LATS (v.) — *Long Acting Thyroid Stimulator* — e l'HTS — *Human Thyroid Stimulator* —) rivolti verso un antigene strettamente associato, se non identificabile, con il recettore per il TSH presente sulla membrana plasmatica delle cellule tiroidee: tali immunoglobuline tireostimolanti, prevalentemente IgG non fissanti il complemento, competono con il TSH nel legame al suo recettore ed esistono oggi pochi dubbi sul fatto che esse siano direttamente responsabili dell'ipertiroidismo del basedowiano, dal momento che riproducono, sia *in vivo* che *in vitro*, tutti gli effetti del TSH a livello tiroideo ed extratiroideo (cfr. Masala, 1977). In oltre il 95% dei soggetti con miastenia grave sono documentabili in circolo autoanticorpi specificamente rivolti contro il recettore nicotinico per l'acetilcolina (ACh-R) della giunzione mioneurale. Il ruolo patogenetico di tali autoanticorpi appare dimostrato, oltre che dai modelli animali già ricordati, anche dal rilievo di una miastenia neonatale transitoria correlata alla trasmissione transplacentare di anticorpi anti-ACh-R dalla madre miastenica al feto e dalla dimostrazione che ripetute inoculazioni di IgG purificate di soggetti miastenici inducono nel topo alterazioni della trasmissione neuromuscolare. Per quanto sia stato prospettato che la distruzione dei segmenti della membrana postsinaptica che contengono gli ACh-R sia indotta dagli autoanticorpi specifici in presenza di complemento, tuttavia il meccanismo predominante sembra essere rappresentato da un incremento, autoanticorpo-mediato, del *turnover* metabolico dei recettori, che si esplicherebbe con un meccanismo di endocitosi e di successiva proteolisi enzimatica: ciò giustificherebbe anche il rilievo che nei soggetti miastenici il numero degli ACh-R è inferiore al normale. I possibili meccanismi d'azione degli anticorpi anti-ACh-R nella miastenia sono schematicamente illustrati nella fig. 4. Analogo meccanismo sembra essere esplicato dagli autoanticorpi capaci di competere con l'insulina nel legame ai recettori insulinici: detti autoanticorpi sono stati riscontrati in alcuni pazienti con insulinoresistenza associata ad *acanthosis nigricans* o a sclerodermia, e la loro presenza è stata segnalata anche in due fratelli affetti da atassia-teleangettasia (cfr. Toccaceli e Rotigliano, 1979).

Autoanticorpi spermioagglutinanti sono documentabili nel siero e/o nel liquido seminale di una certa percen-

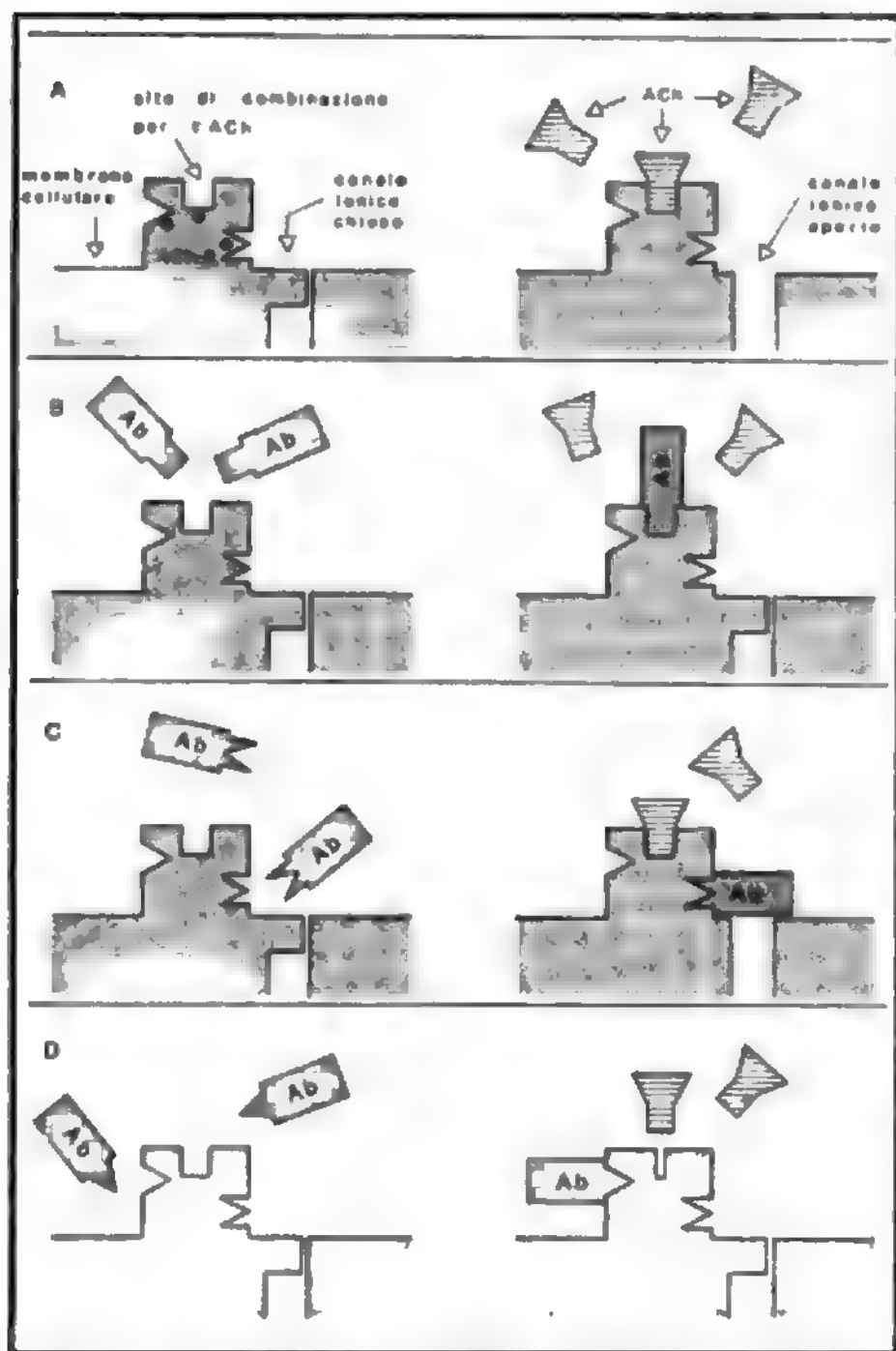



Fig. 4. Alcuni dei possibili meccanismi d'azione degli anticorpi anti-ACh-R nella miastenia grave. *A*) Rappresentazione schematica di un ACh-R della membrana postsinaptica della giunzione neuromuscolare: sono raffigurati il sito di combinazione per l'ACh e vari determinanti antigenici della molecola recettoriale. Il legame dell'ACh al recettore provoca l'apertura del canale ionico che dà inizio alla depolarizzazione. *B*) Anticorpi anti-ACh-R occupano il sito di combinazione rendendolo inaccessibile alla molecola dell'ACh. *C*) Anticorpi anti-ACh-R ostruiscono l'apertura del canale ionico. (*Da Mackay e Carnegie, 1977, modificata*). *D*) Anticorpi anti-ACh-R provocano una modificazione allosterica del sito di combinazione rendendolo inidoneo al legame con la molecola dell'ACh. (*Da F. Toccaceli e G. Rotigliano, 1979, modificata*).

ACh) Acetilcolina; ACh-R) recettore per l'acetilcolina; Ab) anticorpo; *) determinanti antigenici del recettore.

tuale (3-10%) di maschi infertili, nonché nel siero e/o nel muco cervicale di donne non vergini. In presenza degli autoanticorpi, gli spermatozoi autologhi o isologhi vanno incontro a rapida agglutinazione ed è stato documentato un rapporto inverso tra presenza di spermioagglutinine e capacità di invasione da parte degli spermatozoi del muco cervicale (cfr. Masala e Dondero, 1977). Gli studi di Rumke e Hekman (1975) sembrano indicare che nessun soggetto con spermioagglutinine nel plasma seminale a titoli superiori ad 1:32 sia in grado di diventare padre.

2) *Autoanticorpi e cellule fagocitarie mononucleate.* – I monociti umani e i macrofagi peritoneali possiedono sulla loro superficie vari recettori, tra cui quelli per il frammento Fc delle IgG1 e delle IgG3. È probabile che la cooperazione degli autoanticorpi con i fagociti mononucleati rivesta un ruolo di una certa importanza nella patogenesi dell'emolisi autoimmune: tranne rare eccezioni, infatti, gli eritrociti rivestiti con anticorpi IgG1 o IgG3 si attaccano ai monociti, e i pazienti mostrano segni di anemia emolitica. Presumibilmente in alcuni casi il contatto degli eritrociti con i fagociti esita nella fagocitosi, mentre in altri casi gli eritrociti vengono lisati in una posizione extracellulare.

3) *Autoanticorpi e complemento.* – Gli anticorpi anti-eritrociti da soli sono in grado di agglutinare, ma non di lisare, le emazie: perché ciò si verifichi è necessaria la partecipazione del complemento alla reazione. La componente C8 del complemento, infatti, potenziata dalla componente C9, è dotata di spiccata attività litica. La collaborazione autoanticorpi-complemento appare necessaria anche nella patogenesi delle leucopenie autoimmuni (e in particolare delle linfopenie). Gli autoanticorpi spermioimmobilizzanti e spermiocitotossici, il cui significato è analogo a quello degli anticorpi spermioagglutinanti, esplicano altresì il loro effetto in presenza di complemento.

La capacità di attivare il complemento da parte di complessi immuni rappresenta uno dei prerequisiti essenziali perché i complessi stessi siano patogeni. L'importante ruolo svolto da complessi immuni autoantigene-autoanticorpo-C nella patogenesi delle lesioni di varie m. a. dell'uomo appare attualmente ben precisato. Per es., è stato dimostrato che le lesioni renali nel LES sono correlate alla presenza di complessi costituiti da DNA, anticorpi anti-DNA e complemento; le alterazioni flogistiche sinoviali nell'artrite reumatoide sono molto verosimilmente indotte da complessi IgG-fattore reumatoide-C; anche la miosite dei muscoli extraoculari — che unitamente alla retrazione spastica del muscolo elevatore della palpebra e all'aumento del tessuto retrobulbare caratterizza il quadro dell'oftalmopatia del basedowiano — è stata attribuita alla presenza *in loco* di complessi costituiti da tireoglobulina, anticorpi specifici e complemento (cfr. Masala, 1977).

Poiché, tranne rare eccezioni, gli autoanticorpi dimostrabili in patologia umana sono in grado di fissare il complemento (ivi compresi gli autoanticorpi anti-insule pancreatiche, recentemente individuati), appare probabile che una collaborazione autoanticorpi-complemento rappresenti un evento frequente nella patogenesi delle lesioni delle m. a.

4) *Autoanticorpi e cellule K.* – Come già accennato, autoanticorpi appartenenti alla classe delle IgG possono fungere da mediatori di un'aggressione citotossica indotta da cellule K. I linfociti del sangue periferico di soggetti con tiroidite di Hashimoto, con mixedema primario o con tireotossicosi appaiono in grado di dare una citotossicità K in un sistema in cui le cellule bersaglio (eritrociti di pollo o cellule di mastocitoma) sono rivestite con tireoglobulina e sensibilizzate con anticorpi antitireoglobulina (cfr. Masala, 1977). Analogamente, cellule aventi le caratteristiche delle cellule K, provenienti da soggetti con epatite cronica attiva, sono in grado di indurre *in vitro* la lisi di epatociti isolati (Cochrane e coll., 1976). È probabile che una citotossicità K intervenga anche in altre m. a. soprattutto organospecifiche.

5) *Autoanticorpi e ipersensibilità cellulomediata.* – Gli studi sulla tiroidite autoallergica sperimentale nella cavia hanno posto in evidenza che, almeno in tale specie, l'insorgenza, la gravità e la progressione delle lesioni tiroidee sono in parte correlate ad un'ipersensibilità cellulomediata nei confronti di estratti tiroidei e di tireoglobulina e, in misura minore, all'azione degli autoanticorpi

tiroidei e/o di una citotossicità K (cfr. Ricci, 1977). Analogamente, gli studi sull'orchite sperimentale hanno dimostrato che le lesioni sono correlate alla simultanea comparsa di autoanticorpi e di uno stato di ipersensibilità cellulomediata rivolta verso l'antigene impiegato per l'immunizzazione.

In patologia umana, il concorso di meccanismi correlati con l'ipersensibilità cellulomediata è stato sospettato, ma non sicuramente dimostrato, per numerose m. a., sulla base delle caratteristiche delle lesioni istologiche (infiltrati parvicellulari a disposizione prevalentemente perivascolare), dei risultati (rari) delle prove cutanee con autoantigeni e, soprattutto, dei risultati dei test *in vitro* proposti per la rilevazione di un'ipersensibilità cellulare.

In realtà, i test *in vitro* più comunemente impiegati, cioè il test della trasformazione linfocitaria e quello dell'inibizione della migrazione leucocitaria in presenza di autoantigeni, risultano frequentemente positivi nei soggetti con m. a. (tab. VI). Tali risultati vanno tuttavia interpretati con cautela, dal momento che è stato dimostrato che non soltanto le cellule T, ma anche quelle B possono incorporare timidina marcata in presenza dell'antigene o liberare il LIF (fattore d'inibizione della migrazione leucocitaria). Nonostante tali riserve, è probabile che linfociti T sensibilizzati concorrano nel determinismo delle lesioni di alcune m. a. organospecifiche o intermedie e anche, probabilmente, dell'artrite reumatoide: in quest'ultima condizione morbosa è stato dimostrato che il drenaggio del dotto toracico (nel quale circolano prevalentemente cellule T) induce talvolta un drammatico miglioramento della sintomatologia, che la migrazione dei leucociti del sangue periferico viene inibita in presenza di IgG aggregate e che i linfociti T sensibilizzati liberano, tra le altre linfochine, un «fattore attivante gli osteoclasti» e un «fattore attivante il tessuto connettivo»; dette linfochine potrebbero rivestire un ruolo nella patogenesi, tuttora imprecisata, delle erosioni dell'osso subcondrale e della proliferazione del panno articolare, lesioni tipiche della malattia reumatoide.

TAB. VI. TEST DELL'INIBIZIONE DELLA MIGRAZIONE LEUCOCITARIA IN ALCUNE MALATTIE AUTOIMMUNI ORGANOSPECIFICHE

Malattia	Antigene impiegato	% di positività
Tireopatie autoimmuni (tiroidite di Hashimoto, mixedema primario e tireotossicosi)	estratti tiroidei tireoglobulina microsomi tiroidei	70
Gastrite atrofica «semplice» e con anemia perniciosa	estratti di mucosa gastrica succo gastrico microsomi delle cellule parietali fattore intrinseco	60
Morbo di Addison idiopatico	estratti di surrene umano e di scimmia	45-80
Ipoparatiroidismo primario	estratti di paratiroide umana	? *
Diabete giovanile insulinodipendente	estratti di pancreas umano	60

N.B.: Fenomeno comune alle varie malattie autoimmuni organospecifiche è l'inibizione della migrazione leucocitaria in presenza di *mitocondri*.

* Riportato in letteratura un solo studio nel quale è stata riscontrata positività al test in 5 casi su 8.

6) *Ipersensibilità cellulomediata da sola.* – A prescindere dalla già ricordata encefalomielite allergica sperimentale, non sono sin qui note altre m. a. sperimentali o umane la cui patogenesi sia correlata esclusivamente all'effetto diretto o indiretto di cellule T attivate.

Significato e valore pratico dei test per l'identificazione degli autoanticorpi

Contrariamente al passato, la ricerca degli autoanticorpi nel siero o in altri liquidi biologici è oggi relativamente agevole, grazie all'introduzione in commercio di appositi reattivi o *kits* (antisieri fluoresceinati, *kits* per le determinazioni radioimmunologiche, etc.): essa, pertanto, non dovrebbe più essere confinata a pochi laboratori specializzati, bensì dovrebbe essere estesa anche ai centri periferici. L'importanza di una maggiore diffusione dei test per gli autoanticorpi è correlata anzitutto alla possibilità che essi offrono di porre una precisa diagnosi: non infrequentemente, la positività di un determinato test consente di formulare la diagnosi di una malattia in atto, ma clinicamente asintomatica, ovvero di una malattia che esiste allo stadio latente. In altri casi, i risultati dei test per gli autoanticorpi possono fornire utili elementi per una migliore valutazione prognostica e rappresentare una preziosa guida per la terapia. Alcuni esempi serviranno ad illustrare l'importanza dell'espletamento dei test per gli autoanticorpi.

Gli *autoanticorpi tiroidei* (antitireoglobulina, anti-CA2 e/o antifrazione microsomale tiroidea) sono presenti praticamente nella totalità dei soggetti con tiroidite di Hashimoto e nel 90% dei soggetti con mixedema primario, a titoli di solito assai elevati; invece sono assenti, o presenti a titoli modesti, in soggetti affetti da tireopatie che con la tiroidite di Hashimoto possono suscitare problemi di diagnostica differenziale, quali lo struma di Riedel, il gozzo semplice diffuso e il gozzo nodulare non-tossico. Approssimativamente l'85% dei soggetti con morbo di Basedow presenta in circolo autoanticorpi tiroidei: nel 15% ca. di tali pazienti i titoli sono assai elevati e allorché si esamina istologicamente la ghiandola tiroidea, si osserva che essa, oltre alle alterazioni tipiche del Basedow, presenta spiccate alterazioni flogistiche, con un'intensa infiltrazione linfocitaria, che giunge talvolta a configurare veri e propri follicoli linfoidi. Si tratta, in pratica, di una vera e propria associazione tra morbo di Basedow e tiroidite di Hashimoto, di quella forma, cioè, che gli AA. anglosassoni designano con la denominazione (impropria) di «Hashitossicosi»: tale forma tende ad evolvere spontaneamente dall'ipertiroidismo verso l'ipotiroidismo, e tale evoluzione viene notevolmente accelerata se i pazienti vengono sottoposti a tiroidectomia parziale. Il rilievo, pertanto, di autoanticorpi tiroidei a titoli elevati (e in modo particolare di anticorpi anti-microsomi tiroidei) nei soggetti con morbo di Basedow dovrebbe indirizzare verso una terapia esclusivamente farmacologica, evitando la somministrazione di radioiodio e, soprattutto, il trattamento chirurgico.

Autoanticorpi tiroidei, a titoli di solito modesti, sono presenti approssimativamente nel 5% della popolazione generale: la loro frequenza aumenta con l'avanzare dell'età ed è maggiore nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile. L'esame istologico *post mortem* della tiroide di soggetti che in vita, pur essendo clinicamente eutiroidei, presentavano autoanticorpi tiroidei circolanti, ha consentito di dimostrare, nel 75% dei casi, lesioni flogistiche multifocali. Più recenti studi hanno

consentito di dimostrare che nei soggetti apparentemente sani con autoanticorpi tiroidei circolanti i livelli plasmatici del TSH sono significativamente più elevati rispetto ai controlli di corrispondente età e sesso, senza autoanticorpi tiroidei; in alcuni casi, inoltre, è possibile osservare un'anomala risposta del TSH alla stimolazione con TRH. Sembra pertanto di poter ammettere che gli autoanticorpi tiroidei circolanti, in soggetti apparentemente sani o comunque eutiroidei, rappresentino i *markers* sierologici dell'esistenza di una tiroidite multifocale, alla quale sono state attribuite le denominazioni di «tiroidite latente», «tiroidite asintomatica», «ipotiroidismo preclinico», «premixedema». Il riconoscimento di tale forma assume rilevante importanza sul piano di una medicina sociale a carattere preventivo, soprattutto per due ordini di fattori: *a*) in quanto gli studi longitudinali hanno chiaramente indicato che l'evoluzione nel tempo di una tiroidite asintomatica è, nell'80% dei casi, verso un mixedema conclamato; *b*) in quanto è stato dimostrato che nei soggetti con tiroidite asintomatica i livelli plasmatici del colesterolo sono, in media, compresi tra quelli dei soggetti normali e quelli dei soggetti mixedematosi; relativamente a tale fenomeno, è stato posto in evidenza che la tiroidite «asintomatica» rappresenta un importante «fattore-rischio» per l'insorgenza di una malattia coronarica (cfr. Masala, 1977).

Gli *anticorpi anticellule parietali gastriche* sono presenti nel 50% ca. dei soggetti con gastrite cronica atrofica. In particolare, essi caratterizzano un tipo di gastrite in cui le lesioni sono di solito limitate al fondo e al corpo dello stomaco e in cui i livelli della gastrinemia sono di solito elevati (gastrite di tipo A, secondo la classificazione di Strikland e Mackay, 1973).

Non di rado la gastrite atrofica decorre in maniera clinicamente asintomatica e la ricerca degli anticorpi anticellule parietali rappresenta pertanto un utile e non invasivo mezzo per porne la diagnosi. Un'abnorme frequenza di anticorpi anticellule parietali (20-30%) è stata riscontrata in varie affezioni, quali le tireopatie autoimmuni, l'anemia sideropenica e la vitiligine. Nella popolazione generale la frequenza degli anticorpi anticellule parietali è pari approssimativamente al 3-5%. Gli studi istologici dello stomaco condotti in soggetti apparentemente sani, in soggetti tireopatici o in soggetti vitiligoidei, nei quali era stata previamente documentata la presenza in circolo di anticorpi anticellule parietali gastriche, ha consentito di svelare, in tutti i casi, l'esistenza di una gastrite cronica atrofica o ad evoluzione verso l'atrofia (cfr. Serafini, Masala e Ricci, 1977). Pertanto, la presenza in circolo di anticorpi anticellule parietali, anche in soggetti apparentemente sani, denota pressoché costantemente, se non costantemente, l'esistenza di una gastrite cronica atrofica o ad evoluzione verso l'atrofia (fig. 5).

Gli *anticorpi antifattore intrinseco* sono riscontrabili pressoché esclusivamente nei soggetti con anemia perniciosa biermeriana. Essi, pertanto, sono utili ai fini di una diagnosi diretta, nonché

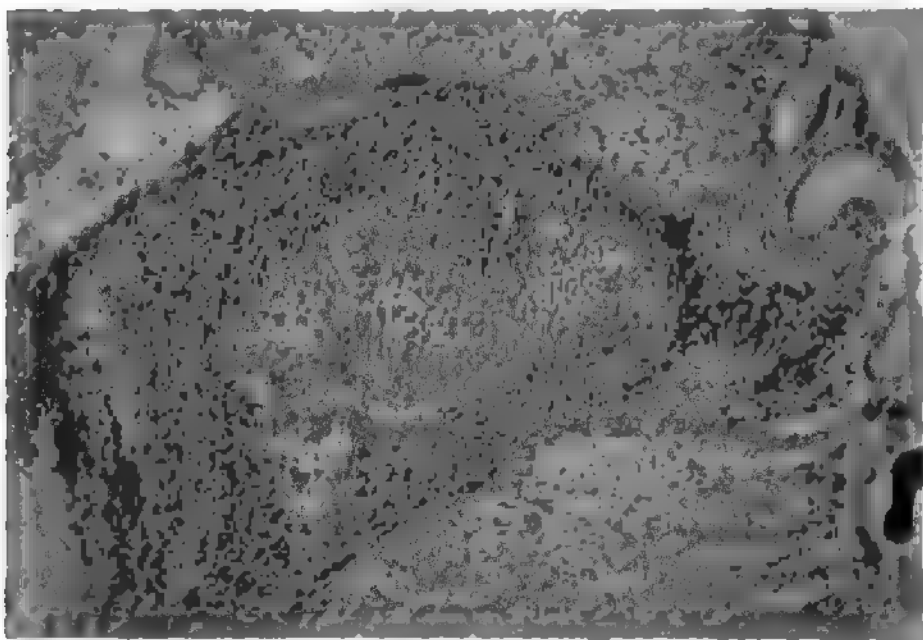



Fig. 5. Reperto bioptico dello stomaco di un bambino vitiligoideo di 6 anni, nel cui siero era stata previamente documentata la presenza di anticorpi anticellule parietali a titoli elevati: gastrite preatrofica, con massivi infiltrati linfocitari (colorazione ematossilina-eosina).

di una diagnosi differenziale, talvolta assai difficile, tra anemia biermeriana e altre forme di anemia megaloblastica, quali l'anemia perniciosa giovanile «vera» (dovuta a un difetto genetico della secrezione del fattore intrinseco), la sindrome di Gräsbeck-Imerslund (da deficit selettivo dell'assorbimento della Vit. B_{12} attraverso la mucosa dell'ileo distale) e le sindromi perniciosiformi da dismicrobismo, da botriocefalo, etc. La presenza di anticorpi antifattore intrinseco in soggetti apparentemente sani denuncia invariabilmente l'esistenza di una forma perniciosa «latente» e induce pertanto ad attuare un precoce trattamento al fine di prevenire le potenziali lesioni della malattia conclamata (lesioni neurologiche, etc.).

Analogo significato diagnostico rivestono gli *anticorpi antisurrene*, i quali sono associati esclusivamente al morbo di Addison «idiopatico», mentre sono costantemente assenti nel morbo di Addison di natura tubercolare o di altra origine. Gli *anticorpi anti-insule pancreatiche* contrassegnano un particolare sottotipo di diabete giovanile insulinodipendente (sottotipo I B), spesso associato ad altre endocrinopatie (Bottazzo e Doniach, 1977): la presenza in circolo di anticorpi anti-insule in soggetti senza alterazioni della curva da carico di glicoso può precedere, anche di anni, l'insorgenza del diabete. I differenti quadri di fluorescenza indotta dagli *anticorpi anticute* consentono di differenziare il penfigo dal penfigoide bolloso, e gli *anticorpi antimitocondri* non infrequentemente consentono di differenziare la cirrosi biliare primitiva da altre forme di ittero ostruttivo.

La ricerca degli *anticorpi antispermatozoi* appare utile non soltanto per la diagnosi di infertilità immunologica, ma anche per la relativa terapia: nell'infertilità maschile, infatti, buoni risultati sono stati conseguiti inducendo un'azoospermia (cioè, in pratica, eliminando l'autoantigene in causa) mediante la somministrazione di testosterone eventualmente associato a corticosteroidi, sino alla completa negativizzazione dei test per gli anticorpi antispermatozoi; qualche tempo dopo la sospensione del trattamento, si ripristina la spermatogenesi, spesso accompagnata, almeno per un transitorio periodo di tempo (finché, cioè, non si riformano gli anticorpi), dalla ripresa della fertilità. Nell'infertilità da autoanticorpi antispermatozoi nella donna potrebbe essere per contro sufficiente l'accorgimento di praticare coiti protetti sino alla completa clearance degli anticorpi, e riprendere quindi i rapporti non protetti.

L'estrema importanza ai fini diagnostici, prognostici e terapeutici della ricerca degli *anticorpi antinucleari* e della loro caratterizzazione è stata già ampiamente sottolineata (v. anche: LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO).

Malattie autoimmuni e immunodeficienze

I pazienti con immunodeficienze (ID) primarie o secondarie, sia del sistema B che del T, hanno un'incidenza abnormemente elevata di autoanticorpi, e in modo particolare di autoanticorpi non-organospecifici (anticorpi antimuscolo liscio, fattori antinucleari, fattori antigammaglobulinici, anticorpi anticollagene, etc.; cfr. Serafini e Masala, 1977).

Dal punto di vista clinico, la frequenza delle associazioni tra ID e m. a. appare superiore a quella casuale. Nei pazienti con ipogammaglobulinemia è stata segnalata la concomitante esistenza di malattie clinicamente simili all'artrite reumatoide, alla dermatopolimiosite, alla sclerodermia, all'anemia emolitica autoimmune e all'anemia perniciosa. Numerosi casi di deficit selettivo di IgA sono stati descritti in associazione con varie m. a., tra cui il LES, l'artrite reumatoide, la polimiosite, la porpora trombocitopenica idiopatica, l'anemia emolitica autoimmune, la tiroidite autoimmune, il morbo di Addison idiopatico, l'epatite cronica attiva e la sindrome di Sjögren (cfr. Green Schaller, 1975; Ammann, 1977).

Con riferimento ai deficit del sistema T, sporadiche segnalazioni esistono in merito alle associazioni tra sindrome di Wiskott-Aldrich e anemia emolitica autoimmune e tra atassia-teleangettasia e varie m. a., di solito clinicamente latenti (tiroidite, gastrite, etc.). L'esempio

più singolare è tuttavia rappresentato dalla candidosi mucocutanea cronica, condizione associata prevalentemente ad un deficit dell'immunità cellulare: approssimativamente il 50% dei pazienti con tale affezione presenta in associazione un'endocrinopatia idiopatica. Tutti i tipi di endocrinopatie sono stati descritti (diabete, ipotiroidismo, ipopituitarismo, etc.), ma l'associazione più frequente è con il morbo di Addison idiopatico, con l'ipoparatiroidismo primario e con le poliendocrinopatie autoimmuni (v.; cfr. Masala, 1977; Ammann, 1977).

Vari meccanismi possono essere prospettati per giustificare le associazioni tra ID e m. a., tra cui principalmente: *a*) esistenza di un terreno genetico che predispone da un lato all'ID e dall'altro alla proliferazione di cloni linfocitari autoreattivi; *b*) deficit delle funzioni cellulomediate, incluse quelle deputate alle difese dell'organismo nei confronti delle infezioni e al controllo omeostatico delle risposte (auto)immunitarie; *c*) stimolazione aspecifica, con effetto similadiuvante, di cellule T *helper* autoreattive da parte di microrganismi; *d*) attivazione aspecifica di cellule B autoreattive da parte di sostanze capaci di agire come *polyclonal B-cell activators* (endotossine di germi gramnegativi, etc.); *e*) abnorme distruzione da parte di agenti infettivi di tessuti endogeni, con conseguente immissione in circolo di larghe quantità di materiale autoantigenico; *f*) abnorme riassorbimento — soprattutto nei deficit di IgA secretorie — di antigeni alimentari o batterici, alcuni dei quali potenzialmente cross-reattivi con autoantigeni.

V. anche: IMMUNODEFICIENZE (VII, 1463).

Autoimmunità e neoplasie

L'esistenza di impressionanti rapporti tra m. a. e neoplasie è stata largamente documentata nelle specie animali che «spontaneamente» vanno incontro a m. a. non-organospecifiche: se gli animali non decedono in età troppo giovane a causa della loro m. a., sviluppano con frequenza assai elevata (dal 10-20% sino anche al 60-80%, a seconda della specie e del ceppo) malattie neoplastiche in larghissima prevalenza di tipo linfoproliferativo (tab. VII).

Gli esperimenti di Lewis (1974) hanno posto in evidenza che estratti *cell-free* di milza di cani affetti da lupus eritematoso sistemico inducono, allorché inoculati in topi di ceppo CAF_1, non soltanto la comparsa in circolo di autoanticorpi antinucleari, ma anche l'insorgenza di linfomi.

Nell'uomo, i rapporti tra m. a. e neoplasie, pur non essendo, fortunatamente, altrettanto evidenti come nei corrispondenti modelli animali, sembrano tuttavia ugualmente sussistere.

In una percentuale abnormemente elevata (20-50%) di soggetti con neoplasie sono presenti in circolo autoanticorpi (in grande prevalenza anticorpi antinucleari e/o anticorpi antimuscolo liscio): ciò è stato da vari AA. e da noi stessi osservato in corso di neoplasie solide (carcinomi mammario, polmonare, ovarico, gastrico, etc.; neuroblastoma; ipernefroma; melanoma, etc.), di linfomi (morbo di Hodgkin, linfadenopatia angioimmunoblastica, sindromi immunoproliferative croniche pluripotenziali di Waterhousen e Oehlert, etc.) e di malattie mieloproliferative (soprattutto leucemia mieloide cronica e leucemia mieloblastica acuta). La presenza di autoanticorpi nei soggetti con neoplasie rappresenta, in genere, un epifenomeno secondario, con scarso significato patogenetico. Fanno eccezione gli autoanticorpi rivolti verso gli elementi figurati del sangue (eritrociti, leucociti, piastrine) i quali possono essere direttamente responsabili

TAB. VII. MODELLI ANIMALI «SPONTANEI» DI DISORDINI AUTOIMMUNI ASSOCIATI A NEOPLASIE

Animali	Disordine autoimmune	Neoplasia
Visoni «aleutini»	sindrome plurisistemica (anemia, trombocitopenia, glomerulonefrite membranosa, alterazioni fibrinoidi vasali, proteinuria, ipergammaglobulinemia, ANA > 50%)	sindromi similmielomatose
Equini	anemia emolitica «infettiva» Coombs-positiva	linfoproliferazione maligna (a tipo leucemico?)
Topi: SJL MRL/l NZB NZB/NZW altri ceppi	sindromi plurisistemiche LES-simili anemia emolitica Coombs-positiva nefropatie da complessi immuni ANA = 50-100%, in relazione al ceppo	linfomi pleiomorfi a cellule B sarcomi immunoblastici gammopatie monoclonali

ANA = *antinuclear antibodies* (autoanticorpi antinucleari).

delle sindromi emolitiche, leucopeniche (linfocitopeniche in particolare) e trombocitopeniche, di non infrequente riscontro soprattutto nei soggetti con malattie linfoproliferative. Sembra, inoltre, che la presenza di anticorpi antinucleari (ANA) nei soggetti con neoplasie comporti una prognosi più sfavorevole: è stato infatti osservato che nei soggetti neoplastici ANA-positivi l'accrescimento del tumore è più rapido, le metastasi più frequenti e la risposta alla terapia inferiore, rispetto ai soggetti con lo stesso tipo di neoplasia, ma senza anticorpi antinucleari.

Clinicamente, l'associazione tra alcune m. a. (in larghissima prevalenza non-organospecifiche) e neoplasie è attualmente ben conosciuta: nella maggior parte dei casi la m. a. precede di mesi o di anni l'insorgenza della neoplasia, in un numero più limitato di casi la m. a. insorge dopo la neoplasia, e in altri, infine, le due affezioni insorgono simultaneamente. Non di rado le m. a. associate alle neoplasie vengono semplicisticamente considerate come «sindromi paraneoplastiche» o come «manifestazioni sistemiche di una neoplasia maligna». Approssimativamente il 20% dei pazienti con dermatopolimiosite presenta un carcinoma e una percentuale imprecisata di pazienti con artrite reumatoide e poliarterite nodosa ha una neoplasia maligna, per lo più di tipo linfoide. Un timoma è riscontrabile, come è noto, nel 10% ca. dei pazienti con miastenia grave e gli studi più recenti hanno posto in evidenza che nei soggetti miastenici — e soprattutto in quelli nei quali la malattia assume caratteri di maggiore gravità e data da maggior tempo — vi è un'abnorme tendenza allo sviluppo di linfomi maligni. Nella letteratura medica sono riportati almeno 18 casi ben documentati di associazioni tra LES e linfomi, sia di tipo Hodgkin che non-Hodgkin (cfr. Green e coll., 1978). Particolare attenzione va infine rivolta alla sindrome di Sjögren: nel 90% dei casi la malattia segue il suo classico

decorso (progressiva atrofia delle ghiandole salivari e lacrimali, con presenza o meno di artrite reumatoide), ma nel restante 10% dei casi l'evoluzione finale è rappresentata da un linfoma indifferenziato o a cellule B, che può essere facoltativamente preceduto da uno stadio di «pseudolinfoma» (Talal, 1977).

I possibili rapporti (etio)patogenetici tra autoimmunità e neoplasie sono ben lungi dall'essere precisati.

Qualche informazione al riguardo è derivata dallo studio di modelli animali, nei quali viene artificialmente indotta, con varie modalità, l'insorgenza sia di una m. a. sia di una malattia neoplastica. I più significativi modelli sono rappresentati: *a*) dalla *malattia allogenica cronica* o *Graft-Versus-Host Disease*, provocata dalla inoculazione in ibridi F_1 di cellule linfoidi istoincompatibili di uno dei genitori e caratterizzata dalla sequenza cronologica: anemia emolitica autoimmune, iperplasia del tessuto linfoide, linfomi a cellule B; *b*) dalla *malattia murina conseguente ad infezioni indotte alla nascita con oncornavirus* — o virus RNA tipo C — e caratterizzata da una patologia da complessi autoantigene-autoanticorpo e da neoplasie; *c*) dalla già ricordata *malattia dei topi di ceppo* CAF_1 (autoimmunità antinucleare e linfomi). I dati desunti dallo studio di tali modelli sperimentali indicano che gli eventuali rapporti tra autoimmunità e neoplasie sono da ricercare soprattutto: *a*) in fattori genetici comuni allo sviluppo di autoimmunità e neoplasie: l'immunodeficienza e lo «squilibrio» immunologico probabilmente rappresentano i più importanti di tali fattori geneticamente determinati, dal momento che è stato calcolato (Gatti e Good, 1970) che tra i pazienti con immunodeficienze primarie la frequenza delle neoplasie maligne è 10.000 volte superiore a quella teoricamente prevista; *b*) in infezioni virali, soprattutto da virus RNA tipo C, in grado da un lato di indurre, con varie modalità, un'autoimmunizzazione e, dall'altro, di condizionare o favorire lo sviluppo di neoplasie; *c*) in una proliferazione neoplastica conseguente a stimolazione cronica di un clone linfocitario da parte di un autoantigene. È possibile che quanto dimostrato nei modelli sperimentali «provocati» possa verificarsi anche nei modelli «spontanei» e in patologia umana. Ulteriori fattori condizionanti l'evoluzione di una determinata m. a. sistemica verso una forma neoplastica potrebbero essere rappresentati dalla presenza, nei soggetti con m. a., di uno o più fattori sierici (autoantigeni liberi, autoanticorpi liberi, complessi autoantigene-autoanticorpo) capaci di neutralizzare alcuni dei meccanismi di difesa dell'organismo nei confronti delle neoplasie (citotossicità T, citotossicità K, etc.) e dall'ulteriore deterioramento delle funzioni immunitarie cellulomediate ad opera di agenti immunodepressori impiegati a scopo terapeutico.

La tab. VIII riassume i dati sin qui esposti: i vari elementi riportati nella tabella non si escludono reciprocamente, ma anzi è probabile che essi concorrano simultaneamente.

TAB. VIII. POSSIBILI RAPPORTI TRA AUTOIMMUNITÀ E NEOPLASIE

1. Fattori genetici comuni allo sviluppo di reazioni autoimmuni e di neoplasie (in particolare immunodeficienza o squilibri immunologici)
2. Infezioni virali, soprattutto da virus RNA tipo C, in grado, da un lato, di indurre, con vari meccanismi, un'autoimmunizzazione e, dall'altro, di favorire direttamente o indirettamente lo sviluppo di neoplasie
3. Proliferazione neoplastica conseguente a stimolazione cronica di un clone linfocitario da parte di un autoantigene
4. Presenza, nei soggetti con malattie autoimmuni, di uno o più fattori sierici (autoantigeni liberi, autoanticorpi liberi, complessi autoantigene-autoanticorpo o altri sconosciuti) in grado di neutralizzare uno o più dei meccanismi immunologici di difesa dell'organismo nei confronti delle neoplasie (citotossicità T, citotossicità K, etc.)
5. Deterioramento dei meccanismi di difesa dell'organismo nei confronti delle neoplasie (nonché delle infezioni) ad opera dei trattamenti cui vengono spesso sottoposti i pazienti con malattie autoimmuni sistemiche

Criteri generali di terapia e prospettive future

Non esiste, allo stato attuale delle conoscenze, un trattamento «specifico» delle m. a. La terapia delle forme organospecifiche è eminentemente sostitutiva (ormoni tiroidei nella tiroidite di Hashimoto e nel mixedema, Vit. B_{12} nell'anemia perniciosa, insulina nel diabete giovanile, etc.), anche se sono stati effettuati alcuni *tentativi atti ad eliminare o a ridurre la concentrazione dell'autoantigene in causa* (ad es., azoospermia transitoria da testosterone nei maschi con infertilità da autoanticorpi antispermatozoi e nefrectomia bilaterale nei soggetti con sindrome di Goodpasture da autoanticorpi antimembrana basale renale, crossreattivi con la membrana basale alveolare). Nelle forme non-organospecifiche (LES in particolare) e in alcune delle forme «intermedie» il trattamento mira eminentemente a *ridurre la sintesi degli autoanticorpi* e a *neutralizzare gli effetti delle interazioni autoantigene-autoanticorpo o dell'ipersensibilità cellulomediata*. I corticosteroidi, talvolta in dosi elevate, rappresentano ancora oggi il cardine fondamentale intorno al quale ruotano, eventualmente, altri farmaci, quali gli antiflogistici non-steroidei e gli immunodepressori (azatioprina, ciclofosfamide, metotrexate, etc.). Il ruolo dei sieri antilinfocitari è tuttora controverso. La riduzione della concentrazione degli autoanticorpi mediante *plasmaferesi* ripetute, eventualmente seguite dalla somministrazione di immunodepressori, ha indotto brillanti, per quanto transitori, risultati in alcune m. a. dell'uomo, quali la sindrome di Goodpasture, la nefrite fulminante da immunocomplessi, la miastenia grave e il LES: tale procedura, pertanto, potrebbe essere più largamente applicata, soprattutto per consentire di superare alcune fasi critiche, di riacutizzazione, di alcune m. a. Il drenaggio del dotto toracico potrebbe risultare utile in quei pazienti nei quali venisse documentato il ruolo preminente dell'ipersensibilità cellulomediata nella patogenesi delle lesioni autoimmuni.

L'etiologia delle m. a. è ancora sconosciuta e ogni tentativo di trattamento etiologico potrà pertanto essere effettuato soltanto se e quando verrà dimostrata la precisa responsabilità di determinati agenti (virali?, altri?).

Le prospettive future di trattamento delle m. a. sono, a nostro avviso, correlate eminentemente: *a*) alla possibilità di interferire *selettivamente* sulle popolazioni cellulari implicate nelle risposte autoimmuni (macrofagi, cellule B, linfociti T *helper*, linfociti T soppressori, linfociti T citotossici e linfociti T produttori di linfochine); *b*) alla possibilità di ristabilire un normale equilibrio delle funzioni linfocitarie (*immunoregolazione* o *immunomodulazione*), mediante *immunopotenziamento* delle funzioni deficitarie e *immunodepressione* delle funzioni esagerate. Al riguardo, particolare interesse potrebbero rivestire le recentissime ricerche su anticorpi monoclonali (v. MONOCLONALI ANTICORPI) in grado di identificare specifiche sottopopolazioni cellulari.

La prima tappa della risposta autoimmunitaria è rappresentata dalla captazione e dalla «manipolazione» dell'autoantigene ad opera dei *macrofagi*: varie sostanze sono oggi note per la loro proprietà di indurre una «paralisi funzionale» di tali cellule, ma il loro impiego è controindicato dal fatto che esse inducono una «paralisi» non soltanto delle cellule macrofagiche implicate nella captazione dell'autoantigene, ma anche di tutte le altre cellule macrofagiche che esplicano funzioni di difesa dell'organismo nei confronti di vari agenti nocivi.

In ultima analisi, la sintesi degli autoanticorpi avviene

ad opera di uno o più cloni di *cellule B autoreattive*: una soppressione di tali cloni potrebbe essere operata selettivamente mediante la somministrazione di anticorpi specificamente rivolti verso i determinanti idiotipici delle cellule B autoreattive (*soppressione idiotipica*).

Le cellule B autoreattive funzionano in quanto ricevono un «segnale» da parte delle *cellule T helper*: la precisa identificazione nell'uomo, come realizzato nel topo, dei marcatori di superficie di tali cellule potrebbe consentire di attuare un'immunosoppressione specifica.

L'attività funzionale delle cellule T *helper* è controbilanciata da fattori solubili — alcuni antigenespecifici, altri non-antigenespecifici — liberati dalle *cellule T soppressorie*, la cui attività, come già riferito, sembra essere deficitaria almeno in alcune m. a. Vari tentativi sono stati effettuati nell'uomo al fine di stimolare prevalentemente la funzione T soppressoria: somministrazione di ormone timico, di *Transfer Factor*, di adiuvanti (B.C.G. e altri), di levamisolo (farmaco apparentemente dotato di proprietà «immunomodulanti»), etc.: i risultati sin qui conseguiti sono contrastanti e non consentono di pervenire a conclusioni definitive. Nella sindrome simil-lupica dei topi NZB/NZW, per contro, risultati brillanti sono stati conseguiti mediante la somministrazione di un fattore solubile derivante dalle cellule T soppressorie spleniche di animali singenici (v. LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO) e ciò suscita fondate speranze per il futuro trattamento della corrispondente malattia dell'uomo.

Le *cellule T autoreattive*, implicate nelle manifestazioni da ipersensibilità cellulomediata, agiscono o provocando la lisi diretta delle cellule bersaglio sulla cui superficie sia localizzato l'autoantigene specifico (cellule T citotossiche), ovvero indirettamente, mediante la liberazione di linfochine ad azione flogogena o lesiva. La possibilità di un'immunosoppressione specifica delle cellule T citotossiche è condizionata dalla precisa identificazione dei marcatori di tali cellule, e sembra essere più teorica che praticamente attuabile. Maggiormente attinente alla realtà sembra essere, per contro, la possibilità di neutralizzare l'effetto delle linfochine, dal momento che è stato dimostrato che *anticorpi antilinfochine* sono in grado di inibire, sia *in vitro* che *in vivo* (nella cavia) molti dei fenomeni correlati all'ipersensibilità cellulomediata.

Va rilevato che il progresso delle conoscenze nel settore del trattamento delle m. a. potrebbe portare anche ad importanti applicazioni in altri settori della patologia, non escluso quello delle neoplasie.

Bibliografia

Allison A. C., *Autoimmune Diseases: Concepts of Pathogenesis and Control*, in Talal N. ed., *Autoimmunity*, 1977, Academic Press, New York, p. 92.
Ammann A. J., *Immunodeficiency Disorders and Autoimmunity*, in Talal N. ed., *Autoimmunity*, 1977, Academic Press, New York, p. 479.
Binz H., Wigzell H., *J. Exp. Med.*, 1978, **147**, 63.
Bodmer W. F., Bodmer J. G., *Br. Med. Bull.*, 1978, **34**, 309.
Bottazzo G. F., Doniach D., *Autoimmunità e pancreas endocrino*, in Serafini U., Masala C., Ricci M., *Aspetti clinici dell'autoimmunità organo-specifica*, 1977, Pozzi, Roma, p. 290.
Burnet F. M., *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity*, 1959, Univ. Press, Cambridge.
Cantor H., McVay-Boudreau L. *et al.*, *J. Exp. Med.*, 1978, **147**, 1116.
Cochrane A. M. G., Moussouros A. *et al.*, *Lancet*, 1976, **1**, 441.
Coombs R. R. A., Gell P. G. H., *The Classification of Allergic Reactions Underlying Disease*, in Gell P. G. H., Coombs R. R. A., *Clinical Aspects of Immunology*, 1963, Blackwell, Oxford, p. 317.
Cudworth A. G., Festenstein H., *Br. Med. Bull.*, 1978, **34**, 285.
Frøland S. S., *Folia Allergol. Immunol. Clin.*, 1979, **26**, 1.
Gatti R. A., Good R. A., *Med. Clin. North Am.*, 1970, **54**, 281.
Grabar P., *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1975, **4**, 453.
Green J. A., Dawson A. A., Walker W., *Lancet*, 1978, **2**, 753.
Green Schaller J., *Birth Defects*, 1975, **11**, 173.
Jerne N. K., *Ann. Immunol.*, 1974, **125c**, 373.
Kobayakawa T., Louis J. *et al.*, *J. Immunol.*, 1979, **122**, 296.
Kohler H., Rowley D. A., *Self-recognition: the Basic Principle in the Immune System*, in Talal N. ed., *Autoimmunity*, 1977, Academic Press, New York, p. 267.
Lewis R. M., *Rev. Exp. Pathol.*, 1974, **13**, 55.
Masala C., *Miastenia grave*, in Serafini U., Masala C., Ricci M., *Aspetti clinici dell'autoimmunità organo-specifica*, 1977, Pozzi, Roma, p. 336.
Masala C., *Malattie autoimmuni della tiroide*, in Serafini U., Masala C., Ricci M., *Aspetti clinici dell'autoimmunità organo-specifica*, 1977, Pozzi, Roma, p. 147.
Masala C., *Ipoparatiroidismo idiopatico*, in Serafini U., Masala C., Ricci M., *Aspetti clinici dell'autoimmunità organo-specifica*, 1977, Pozzi, Roma, p. 262.
Masala C., Dondero F., *Infertilità immunologica*, in Serafini U., Masala C., Ricci M., *Aspetti clinici dell'autoimmunità organo-specifica*, 1977, Pozzi, Roma, p. 270.
Masala C., Di Prima M. A. *et al.*, *G. Ital. Mal. Infett. Parassit.*, 1979, **31**, 375.
Masala C., *Medicina, Riv. E.M.I.*, 1981, **1**, 40.
Milgrom F., Witebsky E., *J.A.M.A.*, 1962, **181**, 706.
Morimoto C., Abe T., Homma M., *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1979, **13**, 161.
Newman B., Blanck S. *et al.*, *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1979, **13**, 187.
Paul W. E., Shevach E. M. *et al.*, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1976, **41**, 571.
Penhale W. J., Farmer A. *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 1973, **15**, 225.
Pierce C. W., Kapp J. A., Benacerraf B., *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1976, **41**, 563.
Reinertsen J. L., Klippel J. H. *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 1978, **21**, 586.
Ricci M., *Modelli sperimentali dell'autoimmunità organo-specifica*, in Serafini U., Masala C., Ricci M., *Aspetti clinici dell'autoimmunità organo-specifica*, 1977, Pozzi, Roma, p. 69.
Roitt I. M., *Essential Immunology*, 1977, Blackwell, Oxford.
Roitt I. M., Doniach D. *et al.*, *Lancet*, 1956, **2**, 820.
Rose N. R., Bacon L. D. *et al.*, *Genetic Regulation in Autoimmune Thyroiditis*, in Talal L. ed., *Autoimmunity*, 1977, Academic Press, New York, p. 63.
Rumke P. H., Hekman A., *Clin. Endocrinol. Metabol.*, 1975, **4**, 473.
Serafini U., *L'autoimmunità oggi*, in Serafini U., Masala C., Ricci M., *Aspetti clinici dell'autoimmunità organo-specifica*, 1977, Pozzi, Roma, p. 7.
Serafini U., *Autoimmunità e malattie autoimmuni. Aspetti Clinici*, in Serafini U., *Immunologia clinica ed allergologia*, 1978, USES, Firenze.
Serafini U., Masala C., *Possibili modalità di autoimmunizzazione*, in Serafini U., Masala C., Ricci M., *Aspetti clinici dell'autoimmunità organo-specifica*, 1977, Pozzi, Roma, p. 46.
Serafini U., Masala C., Ricci M., *Aspetti clinici dell'autoimmunità organo-specifica*, 1977, Pozzi, Roma.
Serafini U., Ricci M., *Classificazione e meccanismo delle immunoreazioni*, in Serafini U., *Immunologia clinica e allergologia*, 1978, USES, Firenze, p. 21.
Serafini U., Torrigiani C., *The Incidence of Autoantibodies in the Normal Population*, in *Proc. 5° Int. Congr. Allergol.*, 1964, Paz Montalvo, Madrid, p. 527.
Svejgaard A., Ryder L. P., *Lancet*, 1976, **2**, 547.
Talal N., *Autoimmunity and Lymphoid Malignancy*, in Talal N. ed., *Autoimmunity*, 1977, Academic Press, New York, p. 184.
Talal N., *Arthritis Rheum.*, 1978, **21**, 853.
Toccaceli F., Rotigliano G., *Folia Allergol. Immunol. Clin.*, 1979, **26**, 10.
Waldmann T. A., Blaese R. M. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1978, **88**, 226.
Weigle W. O., *Cellular Events in Experimental Autoimmune Thyroiditis, Allergic Encephalomyelitis, and Tolerance to Self*, in Talal N. ed., *Autoimmunity*, 1977, Academic Press, New York.
Witebsky E., Rose N. R., *J. Immunol.*, 1956, **76**, 408.
Zinkernagel R. M., *H-2 Restriction of Cell-mediated Virus-specific Immunity and Immunopathology: Self-recognition, Altered Self, and Autoaggression*, in Talal N. ed., *Autoimmunity*, 1977, Academic Press, New York, p. 363.

CESARE MASALA

MAL D'ARIA: v. AERONAUTICA MEDICINA, *il mal d'aria* (I, 793); v. anche: CHINETOSI (III, 2082).

MAL DI MARE: v. CHINETOSI (III, 2082).

MAL DI MONTAGNA

F. *mal de montagne.* - I. *mountain sickness.* - T. *Bergkrankheit.* - S. *mal de las montañas.*

Il termine *mal di montagna* è stato inizialmente usato per denotare qualsiasi incapacità fisica e mentale derivante dall'esposizione all'altitudine. Esso corrisponde ad un quadro morboso complesso risultante da una risposta abnorme dell'organismo all'*ipossia* (ridotta pressione parziale dell'ossigeno nell'aria ambiente).

Il primo riconoscimento del m. di m. risale al 1569, quando il gesuita José de Acosta descrisse alcuni dei sintomi da lui stesso provati (prevalentemente cefalea e nausea) nell'attraversare a dorso di mulo le Ande all'altezza di 5300 m. Tali sintomi furono attribuiti alla «rarefazione» dell'aria. Gli stessi inconvenienti avevano da tempo afflitto gli Indiani delle Ande (che avevano chiamato *puna* in Bolivia e *soroche* in Perù i sintomi del m. di m.). Più di due secoli dopo, de Saussure, nel corso della scalata del monte Bianco rilevò fenomeni analoghi, da lui attribuiti alla ridotta pressione dell'ossigeno. Tra le descrizioni più esaurienti del m. di m., si annoverano quelle di Paul Bert, di Whymper e di Angelo Mosso, al quale dobbiamo, tra l'altro, la prima descrizione di un caso di edema polmonare acuto ad alta quota. In particolare, Whymper descrive in maniera molto precisa la sintomatologia accusata da lui stesso e dai propri compagni nel corso di una traversata delle Ande: esaurimento estremo, cefalea, senso di costrizione al torace, disappetenza, incapacità a concentrarsi, assoluta repulsione per il fumo.

Il m. di m., tuttavia, non può essere considerato un'entità nosologica ben definita. In pratica, ne sono stati identificati e descritti alcuni quadri clinici o stadi ben individuabili, che sono stati classificati come segue:

ipossia acuta;
m. di m. acuto;
m. di m. subacuto e cronico;
edema da altitudine;
edema polmonare acuto da altitudine.

L'*ipossia acuta* presenta sintomi abbastanza caratteristici (v. IPOSSIA E IPOSSIEMIA). Poco dopo aver raggiunto un'altitudine di 3500 m ca., specie facendo uso di mezzi meccanici, il soggetto può andare rapidamente incontro a pallore, e astenia, senso di smarrimento, deficit di memoria e difficoltà di concentrazione, che lo possono condurre a commettere errori nello svolgimento di compiti anche facili. Talora, specie all'inizio dell'esposizione, si osservano manifestazioni di euforia, che possono anche indurre l'individuo a compiere azioni pericolose (v. AERONAUTICA MEDICINA). Un'improvvisa esposizione ad un'altezza di 7000 m (in camera a decompressione) conduce spesso alla perdita di coscienza. Soggetti acclimatati all'altitudine di 4500 m possono sopportare tale prova senza sintomi spiacevoli.

Il *m. di m. acuto* interviene dopo ca. 6-18 h dall'esposizione all'ipossia. È caratterizzato da sintomi tipici quali cefalea, nausea, vomito e senso di debolezza muscolare. I sintomi possono manifestarsi già a partire dall'altezza di 2500 m. I soggetti che sono più facilmente e gravemente colpiti sono coloro che raggiungono l'alta quota servendosi di mezzi di trasporto. L'evoluzione del quadro è generalmente favorevole, potendo la sintomatologia scomparire per una progressiva acclimatazione del soggetto. La terapia della forma acuta del m. di m., a prescindere dal trasporto del malato a quote inferiori, trova il suo presidio nella somministrazione di ossigeno, eventualmente associato ad analettici del circolo e del respiro.

Nella cosiddetta *forma subacuta del m. di m.* si comprendono un insieme di sintomi che colpiscono soggetti che trascorrono ad alta quota un periodo di tempo abbastanza prolungato, come avviene nel corso di spedizioni alpinistiche. I sintomi soggettivi consistono generalmente in una profonda astenia fisica e mentale, cefalea ostinata, senso di oppressione respiratoria con frequenti crisi dispnoiche, anoressia spiccata e insonnia. Obiettivamente si riscontrano un certo grado di dimagramento, congestione delle mucose, specie delle congiuntive, una spiccata cianosi e frequenti epistassi; si possono apprezzare una discreta splenomegalia e una poliglobulia, con valori di 7-9 milioni di globuli rossi, nonché un frequente, se pure incostante, aumento dei globuli bianchi. All'origine di questa forma è da ricercare una non completa acclimatazione del soggetto all'alta quota, malgrado il prolungato soggiorno in altitudine.

L'evoluzione della sintomatologia dipende dall'instaurarsi o meno della condizione di completa acclimatazione; se ciò avviene, la malattia si attenua fino alla scomparsa dei sintomi; in caso contrario i disturbi si aggravano e la malattia evolve nella forma cronica.

La terapia di tale forma subacuta di m. di m. è basata soprattutto su sintomatici: analgesici, calmanti, fermenti digestivi, alimentazione fisiologicamente controllata; se l'acclimatazione tarda ad instaurarsi, si rende necessario riportare il soggetto a livello del mare.

I sintomi della *forma cronica del m. di m.* sono molto simili a quelli della forma subacuta, ma in genere molto più accentuati: particolarmente intensa è la desaturazione in O_2 del sangue arterioso, la cianosi, tanto che il paziente assume un colorito rosso-cupo quasi nero, con viso gonfio, palpebre e lingua tumefatti e violacei; tutto il quadro morboso è, d'altronde, di preoccupante gravità. In molti casi prende particolare evidenza una sintomatologia a carico del torace e della funzione respiratoria: relativa ipoventilazione, dispnea, torace grande e conformato a botte con segni di enfisema, diminuzione notevole della capacità vitale, dita a bacchetta di tamburo; viene così configurandosi il cosiddetto tipo «enfisematoso» del m. di m. cronico. È possibile mettere in evidenza una diminuzione della sensibilità del centro respiratorio al CO_2, il che può essere considerato la causa della relativa ipoventilazione. Nel sangue si nota un aumento dei globuli rossi, con conseguente elevata viscosità ematica, e un aumento della massa sanguigna totale. Il cuore presenta un aumento dei diametri e all'ECG si rilevano alterazioni corrispondenti alle condizioni di cuore polmonare. Anche sintomi nervosi e mentali vengono a far parte del quadro morboso: parestesie e algie estremamente fastidiose, confusione mentale e grave apatia.

La forma cronica del m. di m. può presentarsi sia come evoluzione di una forma subacuta, sia come manifestazione apparentemente primitiva in indigeni che, pur abitualmente viventi in regioni montagnose, si trovino a soggiornare anche temporaneamente in zone più elevate di quelle usuali, per perdita dell'acclimatazione naturale. Anche per tale quadro morboso il trattamento di elezione consiste nel trasporto del malato a quote inferiori e nel migliorarne le condizioni di ossigenazione. Se tale intervento terapeutico non viene attuato, può intervenire la morte per fenomeni embolici polmonari, per broncopolmonite, per progressiva insufficienza cardiaca o per emorragia.

L'*edema da altitudine* è causato da un aumento generalizzato dei fluidi nei tessuti. Si osserva molto di frequente in soggetti che abbiano trascorso alcuni giorni al di sopra dei 4000 m. Colpisce prevalentemente il volto,

alterandone i lineamenti, e le mani, rendendone impacciati i movimenti; lo si osserva particolarmente al mattino; nei soggetti che abbiano mantenuto a lungo la stazione eretta si possono osservare accumuli di liquido anche nelle zone declivi del corpo, particolarmente a livello delle caviglie.

L'edema può manifestarsi in maniera più o meno grave anche a livello dell'encefalo. Come tutte le manifestazioni del m. di m., può colpire chiunque, prevalentemente, peraltro, chi non si sottoponga ad un adeguato periodo di acclimatazione. Mentre i sintomi più lievi, consistenti in cefalea, specie occipitale, resistente ai comuni analgesici, e senso di disorientamento, sono molto frequenti, l'edema cerebrale è abbastanza raro nella sua forma acuta conclamata. Esso ha inizio con una forte cefalea, diplopia, allucinazioni, disorientamento e può svilupparsi nei casi più gravi fino a provocare perdita della coscienza, paralisi, coma e morte. Il trattamento più efficiente è l'immediato trasporto ad altitudine inferiore, in ogni caso al di sotto dei 3000 m. Utile l'uso di desametasone e di betametasone per via endovenosa oltre che di diuretici.

L'*edema polmonare* colpisce, entro 4-6 giorni dalla partenza dal livello del mare, più facilmente persone non acclimatate che raggiungono i 3800-4000 m, facendo uso di mezzi di trasporto, e che poi proseguono a piedi verso quote più elevate. Il primo caso di edema polmonare fu descritto da Angelo Mosso verso la fine del secolo scorso e riguarda un medico di Chamonix deceduto alla capanna Vallot dopo la scalata del Monte Bianco. Casi analoghi sono stati riconosciuti e descritti spesso anche in seguito, specie nelle Ande, anche se talora la diagnosi posta è stata quella di polmonite. È solo nell'ultimo decennio che, soprattutto nelle regioni himalayane, dove eventi bellici hanno condotto rapidamente migliaia di uomini a soggiornare a grandi altezze, si sono potuti raccogliere elementi significativi sulle modalità di insorgenza, sulla diagnosi, sulla prognosi e sul trattamento dell'edema polmonare da alta quota. Ciononostante, l'etiologia della malattia resta tuttora dubbia. Le cause dell'edema polmonare sono complesse e non sostanzialmente diverse da quelle del m. di m. acuto. Lo schema tratto da un lavoro di J. Sutton (fig. 1) riporta in forma diagrammatica i fattori causali, diretti e indiretti con le varie interrelazioni, ritenuti responsabili del m. di m. acuto, dell'edema generalizzato e dell'edema polmonare acuto da altitudine.

Fig. 1. Diagramma illustrante i vari fattori responsabili del m. di m. acuto, dell'edema generalizzato e dell'edema polmonare acuto da altitudine. (*Da Sutton, ridisegnata*).

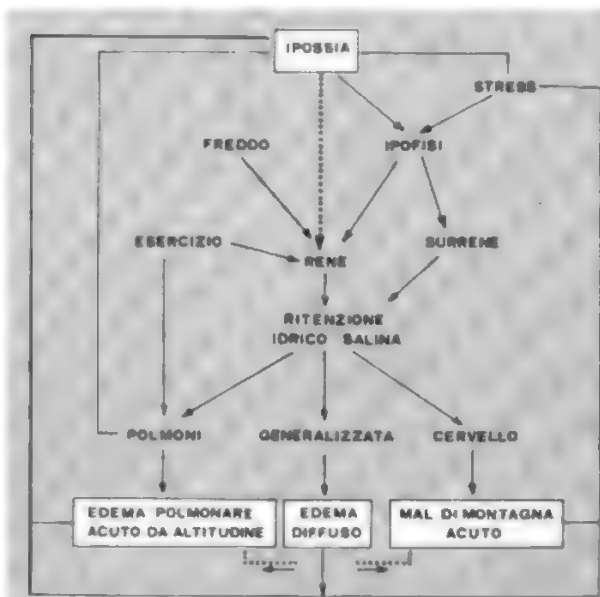
I sintomi dell'edema polmonare consistono in una graduale perdita di forze, seguita da una dispnea relativamente più intensa di quella imputabile all'altitudine, da tosse stizzosa con espettorato sanguigno, sensazione di gorgogliamento nel torace, percepibile dal paziente o dalle persone vicine. Il respiro diventa difficoltoso, aumenta l'espettorato schiumoso, mentre si verifica un aumento della temperatura corporea e della frequenza cardiaca. Il paziente diviene rapidamente incosciente ed entra in coma. La morte interviene rapidamente. Nei soggetti sottoposti a trattamento adeguato, il quadro clinico può essere molto attenuato. Le statistiche indicano una prognosi infausta solo per il 5-10% dei casi.

La terapia più efficiente dell'edema polmonare da alta quota è il trasporto rapido del paziente a quote inferiori. L'ossigenoterapia è evidentemente di grande ausilio. Il trattamento farmacologico suggerito si basa sull'impiego di un potente diuretico, la furosemide (Lasix®, in dosi da 40 a 120 mg, possibilmente per via endovenosa) associato, anche se ciò può apparire paradossale, all'ingestione di bevande per evitare che una perdita massiva di liquidi causata dal diuretico possa condurre il paziente ad uno stato di shock. L'uso associato della morfina e della digitale può essere utile. Soggetti visibilmente edematosi (al volto, alle caviglie), e talora gli stessi pazienti in preda all'edema polmonare, appaiono gravemente disidratati. Pertanto, tra le norme preventive dell'edema polmonare non vi è quella di limitare l'apporto di liquidi, che risulta invece necessario per favorire l'eliminazione dei bicarbonati che si verifica nei periodi iniziali dell'acclimatazione all'alta quota. Per la prevenzione del m. di m., particolarmente dell'edema polmonare, è stato raccomandato l'uso dell'acetazolamide (Diamox®), più che per la sua qualità di diuretico, per quella di inibitore dell'anidrasi carbonica. La somministrazione di 2 compresse (500 mg) di Diamox® durante i 2 giorni precedenti una rapida ascesa oltre i 3500 m, seguita per altri 3 o 4 giorni da un'ulteriore somministrazione giornaliera della stessa dose, sembra ridurre in maniera apprezzabile l'insorgenza del m. di m. Il Diamox® deve essere associato, come indicato precedentemente, ad un'adeguata somministrazione di liquidi. La furosemide (Lasix®) è invece assolutamente controindicata, come preventivo.

Il modo più sicuro per prevenire il m. di m., specie nelle sue manifestazioni più gravi (edema cerebrale, edema polmonare), è quello di compiere ascensioni lente e progressive. L'uso di agenti farmacologici quali preventivi può essere indubbiamente utile, ma non è stato ancora oggetto di sufficiente indagine.

Bibliografia

CIBA Foundation Symposia, *High Altitude Physiology*, 1971, Churchill-Livingstone, New York.
Houston C. S., *Am. Alpine J.*, 1972, **83**.
Mosso A., *Fisiologia dell'uomo sulle Alpi*, 1897, Treves, Milano.
Rotondo G., *Riv. Med. Aeron. Sp.*, 1977, **40**, 5, *bibl.*
Sutton J., *Alpine J.*, 1973, **153**.

PAOLO CERRETELLI

MALEICO ACIDO: v. FUMARICO ACIDO (VI, 2025).

MALE PERFORANTE PLANTARE: v. ULCERA PERFORANTE PLANTARE.

MALFORMAZIONI

F. *malformations.* - I. *malformations.* - T. *Missbildungen.* - S. *malformaciones.*

SOMMARIO

Introduzione

Deformità manifeste nei bambini alla nascita erano note sin dai tempi più antichi. Numerose sculture, incisioni e dipinti sulle pareti di caverne, vestigia di culture passate, mostrano che la nascita di bambini deformi affascinava e incuteva rispetto all'uomo primitivo. I difetti congeniti hanno attratto l'attenzione di filosofi e scienziati e sono stati oggetto di speculazioni intellettuali che vedevano in questi fenomeni manifestazioni di forze soprannaturali.

La nascita di bimbi con gravi imperfezioni morfologiche è stata attribuita, nelle varie epoche della storia, a influenze astrologiche, alla volontà divina, all'intervento di streghe e demoni (Persaud, 1970). Nell'interpretazione delle malformazioni congenite hanno quindi dominato per secoli la magia, la superstizione e la speculazione filosofica.

Un approccio moderno alle m. congenite come problema biologico è relativamente recente e risale alla classica comunicazione di Gregg del 1941: madri che avevano contratto la rosolia nelle prime epoche della gravidanza davano alla luce bambini con molteplici, gravi, m. Era questa la prima volta che un fattore ambientale esogeno veniva ritenuto responsabile di danni al nascituro.

Negli ultimi anni l'etiologia e la prevenzione dei difetti congeniti hanno suscitato un enorme interesse, certamente non solo per via del disastro causato dalla talidomide, ma anche in conseguenza della graduale diminuzione della mortalità infantile dovuta ad altre cause, quali le malattie infettive e i disturbi della nutrizione, nei confronti delle quali è più realizzabile la prevenzione.

Definizione e classificazione

Anomalie congenite è un termine genericamente usato per indicare le conseguenze di una deviazione del processo ontogenetico; esso comprende tutte le forme di difetti di sviluppo presenti alla nascita. Tali difetti possono essere strutturali, funzionali, metabolici, del comportamento o ereditari. Se un difetto è principalmente strutturale si parla di m.

Le m. congenite possono essere ben evidenti o microscopiche, uniche o plurime (polimorfiche), esterne o interne, maggiori o minori.

Il documento più diffusamente usato per classificare le m. umane è la «Classificazione internazionale delle malattie», pubblicata dall'OMS. Si deve però riconoscere che nessuna singola classificazione e nessun criterio di guida per la nomenclatura possono avere valore universale, essendo limitati dal fatto di essere stati designati per uno scopo particolare.

Nello sforzo di fornire una «nomenclatura versatile e pratica, ma precisa, che potesse essere usata dai medici come base di una classificazione universale», diverse proposte concrete sono state fatte da un comitato misto di esperti (Christiansen *et al.*, 1975). Secondo tali proposte una *malformazione*, che deriva da un errore circoscritto di morfogenesi, deve essere distinta da una *deformazione* (ad es. collo torto), che è un'alterazione nella forma e/o nella struttura di una parte già formata. Un'*anomalia* è l'insieme di una m. e delle alterazioni strutturali che da essa sono successivamente derivate, ad es. anomalia di Robin, anomalia della oloprosencefalia. Le *sindromi malformative* sono tipi riconosciuti di m. multiple della stessa etiologia. Questa può essere sia nota (alterazione cromosomica: trisomia 21; sindrome di Turner; alterazioni geniche: neurofibromatosi; sclerosi tuberosa), sia non definita (sindrome di Noonan, sindrome di Beckwith-Wiedmann, sindrome di Prader-Willi) oppure riconducibile a fattori ambientali (sindromi congenite da rosolia e da alcolismo). Un insieme di m., che non è considerato né una sindrome né un'anomalia, è designato come *associazione*, ad es. emi-ipertrofia con tumore di Wilms. Inoltre, le combinazioni di più m. che non possono essere attribuite a nessuna delle categorie precedenti dovrebbero essere riconosciute come tali.

Dal punto di vista dell'anatomia e della patologia dello sviluppo (Willis, 1958; Gray e Skandalakis, 1972; Moore, 1977), le m. congenite possono essere classificate nel modo seguente.

I. Agenesia (difetto di sviluppo); ad es.: agenesia renale, anoftalmia.

II. Ipoplasia (arresto di sviluppo); ad es.: utero infantile, palatoschisi.

III. Iperplasia (eccesso di sviluppo); ad es.: polidattilia.

IV. Anomalie di sviluppo dello scheletro; ad es.: focomelia.

V. Persistenza di strutture primordiali, per difetto di involuzione; ad es.: dotto arterioso pervio, ano non perforato.

VI. Difetto di separazione e di canalizzazione; ad es.: sindattilia, atresia esofagea.

VII. Disrafia (difetto di coalescenza); ad es.: spina bifida.

VIII. Differenziazione atipica; ad es.: teratoma sacrococcigeo, neuroblastoma.

IX. Organi accessori (presenza di più centri di organogenesi) o ectopici (sviluppo in sedi anormali); ad es.: capezzoli soprannumerari e ureteri ectopici, rispettivamente.

Secondo la classificazione di Tuchmann-Duplessis (1975), le m. si distinguono in tre gruppi principali: anomalie uniche, anomalie doppie, mostruosità parassite. Le *anomalie uniche* sono le più comuni e sono caratterizzate da assenza o deficienza circoscritta nello sviluppo di un dato organo, ad es. spina bifida (fig. 1), anencefalia, craniorachischisi, onfalocele, labbro leporino, palatoschisi, difetti degli arti (polidattilia [fig. 2], ectrodattilia, meromelia, etc.). Le *anomalie doppie* si presentano come associazioni di due feti, ciascuno dei quali pressoché completamente sviluppato. Le m. doppie sono dunque strettamente correlate al fenomeno dei gemelli; ne sono stati distinti tre tipi: teratopagia, cioè duplicazione di un individuo con successiva fusione di parti del corpo, ad es. varie forme di gemelli congiunti (fig. 3); duplicazione parziale o localizzata del feto (mostri a Y, cioè due teste su un tronco comune o due teste con quattro braccia e due gambe) e mostri a Y capovolta, cioè una testa con due tronchi e quattro gambe. Le *mostruosità parassite* sono rarissime. Dei due feti uno si sviluppa a spese dell'altro, le cui dimensioni sono molto ridotte e gli organi non facilmente identificabili. I tessuti parassiti possono

Fig. 1. Bambino con un grosso meningomielocele lombare.

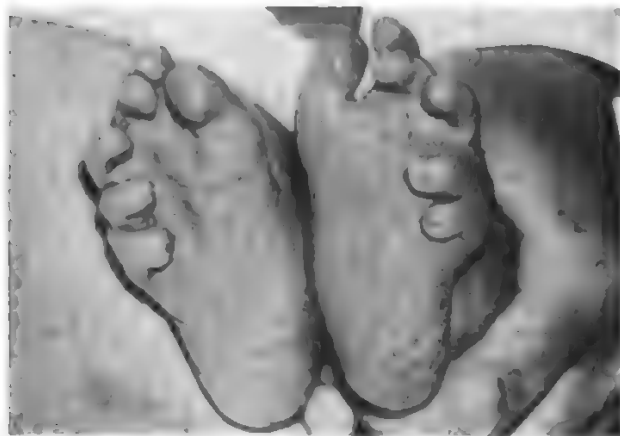



Fig. 2. Polidattilia bilaterale.

anche presentarsi come un tumore di origine embriologica, ad es. cisti dermoidi e teratoma sacrococcigeo.

Frequenza

Sono stati condotti molti studi epidemiologici sulle m. congenite, studi basati su dati retrospettivi (registrazioni di nascite, certificati di morte, questionari) o prospettivi; ma le differenze nella terminologia adottata e nei criteri diagnostici utilizzati rendono raramente possibile un confronto dei risultati (Kennedy, 1967; Wynter e Persaud, 1972; Leck, 1977). Alcuni dati derivano da studi continuativi perseguiti per più di un anno; altri da studi di appena pochi giorni. È improbabile che i criteri adottati per la valutazione siano gli stessi; inoltre non tutti gli studi comprendono le m. minori. La frequenza riportata può variare notevolmente in conseguenza delle differenze nella definizione e nella terminologia. Quasi sempre negli

studi retrospettivi il campione di popolazione e i criteri diagnostici non sono controllati. Problemi ancora più grandi si presentano quando si utilizzano documenti ospedalieri: i dati sono spesso inadeguati o incompleti, per cui molti devono essere scartati, con pregiudizio del campione analizzato. Per questi motivi la frequenza totale riportata per le m. congenite può essere di scarso valore, a meno che non si intraprendano studi prospettivi accuratamente pianificati, per i quali si deve con notevole anticipo identificare il campione di popolazione e formulare dei protocolli precisi per l'esame dei bambini e per la registrazione delle m. minori e maggiori.

Si deve a Kennedy (1967) una delle rassegne più complete della letteratura mondiale, pubblicata nel periodo 1901-1960, sulla frequenza e sulla distribuzione geografica delle m. congenite. Dai dati di 238 studi, relativi a più di 20 milioni di nascite, risultava una percentuale globale di m. congenite pari a 1,08, con variazioni da 0,83 (dati ottenuti da archivi ospedalieri, certificati di nascita e questionari retrospettivi) a 4,50 (esame accurato dei bambini). Le m. congenite contribuivano in misura significativa alle morti neonatali; si registrava anche un'alta frequenza di difetti in casi di aborto e di nascita di creature morte.

Un'indagine dettagliata di 421.781 gravidanze distribuite in 24 centri di 16 paesi è stata svolta sotto gli auspici dell'OMS, utilizzando tecniche standardizzate per la raccolta e la registrazione dei dati. I parti unici risultarono 416.695, quelli plurimi 5086, con un numero glo-

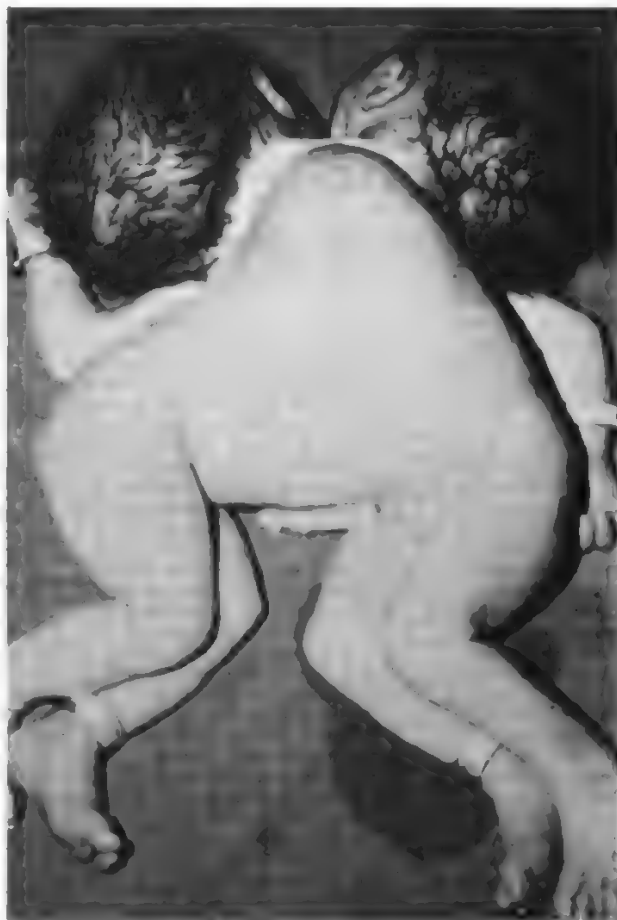



Fig. 3. Gemelli toracopagi.

bale di 426.932 bambini nati, sia vivi che morti. La frequenza totale di m. maggiori e minori nei parti unici era, rispettivamente, 12,7 e 4,6 per 1000 nascite (Stevenson *et al.*, 1966).

In uno studio prospettivo ben controllato su 53.394 parti unici consecutivi, con 1004 nati morti, Myrianthopoulos e Chung (1974) riferirono una frequenza di m. del 15,56% fino alla fine del primo anno. M. multiple furono trovate nel 2,59% dei figli, con frequenza più elevata (78,41%) per il sistema cardiovascolare. I bambini di sesso maschile avevano una frequenza più alta di m. maggiori e multiple, mentre la frequenza di m. minori era più alta nei negri rispetto ai bianchi (cfr. anche Wynter e Persaud, 1972; Leck, 1977). Uno studio analogo sui gemelli rivelò in questi una frequenza di m. congenite più alta (18,33%) rispetto ai nati unici; m. multiple furono riscontrate nel 3,25% dei figli (Myrianthopoulos, 1975).

Nei paesi occidentali la frequenza di m. evidenti alla nascita è stata valutata pari al 2-3% e al 4-6% dopo un periodo di osservazione di due anni, dato che anomalie cardiovascolari, renali e del S.N.C. si manifestano solo più tardi (Tuchmann-Duplessis, 1975).

La distribuzione di frequenza delle m. congenite a carico dei diversi sistemi e organi, valutata da varie fonti, è la seguente: arti, 26%; S.N.C., 17%; sistema urogenitale, 14%; faccia, 9%; sistema gastrointestinale, 8%; sistema cardiovascolare, 4%; m. polimorfe e associazioni, 22% (Tuchmann-Duplessis, 1975). La prevalenza di alcune m., ad es. difetti del tubo neurale (Leck, 1974; Imaizumi, 1979) e cardiovascolari (Berry, 1974; Bankl, 1977), è in relazione con alcune variabili demografiche, quali la posizione geografica, l'epoca, il sesso del bambino, i genitori (età, parità, classe sociale, gruppo etnico) e la famiglia nel suo insieme.

Polani (1973) ha calcolato che almeno il 6% di tutti i neonati mostra difetti genetici (2%) e di sviluppo (4%). Le m. maggiori sono presenti in almeno il 2% di tutti i bambini nati vivi, e sono responsabili di ca. il 20% di tutte le morti neonatali. Come prevedibile, l'elevata frequenza di difetti di sviluppo tra le morti neonatali è un'osservazione comune ad altri studi analoghi (Mitchell *et al.*, 1959; Buckfield, 1973; Harris *et al.*, 1975; Thorburn *et al.*, 1969).

Relativamente pochi studi sono stati condotti sulla occorrenza di evidenti difetti di sviluppo nelle fasi iniziali del concepimento e in casi di aborto spontaneo, spesso per via della non disponibilità di materiale idoneo. Hertig e Rock (1967), su 23 esemplari, ne trovarono 10, dei quali uno di 17 giorni, anormali. Su un totale di 901 campioni, tra embrioni in fase avanzata e feti in fase iniziale ottenuti dopo l'interruzione della gravidanza, furono riscontrate m. esterne nel 3,7-4,7% (Nishimura *et al.*, 1968).

La prevalenza di aborti spontanei può essere espressione di un rigetto naturale di embrioni anormali. Boué *et al.* (1975) trovarono che su 1498 aborti (a meno di 12 settimane) più del 60% erano associati con anormalità cromosomiche. In altri studi la frequenza globale variava dall'8% (Stenchever *et al.*, 1967) al 64% (Szulman, 1965). È stato ipotizzato che le perdite prenatali possono essere la «regola piuttosto che l'eccezione» con l'ovvia implicazione che nel mondo degli embrioni allo stadio iniziale le m. sono la norma piuttosto che l'eccezione (Roberts e Lowe, 1975).

Stadi passibili di sviluppo anormale

Un concetto fondamentale in teratologia è che certi stadi dello sviluppo embrionale sono più vulnerabili di altri. L'epoca di esposizione a un teratogeno potenziale determina non solamente la gravità del danno, ma anche il tipo di difetto. Il prodotto del concepimento, se non è ucciso nei primi stadi, continua a svilupparsi, dando luogo a un individuo che può essere normale o malformato oppure mostrare qualche deficit funzionale dopo la nascita. Nel caso della talidomide, ad es., l'elemento più importante per l'induzione della m. era rappresentato dalla fase dell'organogenesi nella quale si praticava il trattamento farmacologico, piuttosto che dalla dose del farmaco. In generale, l'embrione è più vulnerabile all'epoca della massima differenziazione tessutale in un dato organo (Persaud, 1978).

La fusione dello spermatozoo e dell'oocita dà luogo alla formazione di una cellula unica, lo zigote, che ha tutto il potenziale per svilupparsi in un nuovo individuo. L'aspetto più fondamentale di questo complesso processo citologico è la ricombinazione del materiale ereditario di due diverse origini e la sua successiva ridistribuzione nel genoma dei figli. Difetti cromosomici si verificano con elevata frequenza nei prodotti del concepimento appena formati, molti dei quali sono eliminati con l'aborto, fornendo così un meccanismo molto efficace di selezione. Queste anormalità di solito si verificano durante la meiosi, principalmente in seguito a mancata disgiunzione, oppure al momento della fecondazione. Uno studio recente ha rivelato che ca. il 50% di tutti i prodotti del concepimento sono anormali dal punto di vista cromosomico (Boué *et al.*, 1975). Come già detto, in uno studio prospettivo di 1498 aborti, tutti ad un'età inferiore a 12 settimane, anormalità cromosomiche erano presenti in più del 60%.

E del resto, già nel 1911, Bardeen, nel primo di molti studi di teratogenesi preconcezionale, aveva osservato che l'irradiazione dei gameti prima della fecondazione determina una vasta gamma di difetti congeniti. È prevedibile che molti fattori ambientali, inclusi i farmaci somministrati alle donne gravide, possano influenzare negativamente lo sviluppo dei figli; il problema è di stabilire quali anormalità possono essere attribuite a eventi verificatisi durante la gametogenesi.

Benché anomalie congenite siano state indotte sperimentalmente negli animali durante gli stadi precedenti l'impianto dell'uovo, non si sa se ciò si verifichi anche nella specie umana. Quello precedente l'impianto dell'uovo è probabilmente un periodo di massima vulnerabilità, come dimostrato nel topo da molti esperimenti di irradiazione con raggi X.

Il prodotto del concepimento si muove liberamente nelle trombe uterine e nell'utero, utilizzandone le secrezioni per il proprio nutrimento. Sostanze quali la nicotina e la caffeina raggiungono la blastocisti per questa via, determinandone un rallentamento della crescita oppure degenerazione (Persaud, 1979 a). Se la lesione è relativamente «minore», le cellule danneggiate possono essere sostituite grazie alla totipotenza delle cellule embrionali.

Molti studi sperimentali hanno dimostrato che l'esposizione a influenze teratogene durante gli stadi precedenti l'impianto dell'uovo non determina in generale anomalie nello sviluppo dell'embrione. Il motivo non è chiaro, ma probabilmente dipende appunto dalla totipotenza delle cellule embrionali, a sua volta dovuta alle identiche necessità metaboliche di queste prima dell'inizio dello stadio della linea primitiva. Un intervento deleterio può probabilmente distruggere completamente questo ammasso omogeneo di cellule oppure ucciderne una parte a caso.

M. riferite come indotte durante questo periodo potrebbero essere spiegate in termini di danno genetico diretto all'embrione oppure di danno secondario ad un'azione primaria sulla madre, quali modificazioni dell'endometrio o alterazioni nel liquido degli ovidotti. Secondo studi su animali alcune sostanze chimiche e farmaceutiche (ad es., nicotina e actinomicina) possono accumularsi nella blastocisti quando siano somministrate alla madre in epoca molto precoce della gravidanza. È probabile, tuttavia, che il teratogeno non raggiunga la blastocisti in concentrazione efficace sino a quando essa non venga in contatto diretto con l'endometrio materno (Persaud, 1979 a).

All'inizio del suo sviluppo l'embrione è caratterizzato da intensi fenomeni di proliferazione, migrazione, degenerazione e morte cellulari, i quali tutti hanno una indubbia relazione con la teratogenesi. L'azione teratogena di diverse sostanze chimiche e farmaceutiche (ad es., galattoflavina e actinomicina) negli animali aumenta progressivamente dal momento dell'impianto dell'uovo allo stadio della linea primitiva, ma non si sa se ciò si verifica anche per la specie umana.

In conseguenza dell'attività sinciziotrofoblastica, i vasi uterini sono lesi, con passaggio di sangue nelle lacune sinciziali. Il sangue materno comincia a scorrere in questi spazi; si stabilisce così una circolazione utero-placentare primitiva. In questo stadio la nutrizione dell'embrione passa dalla precedente forma istotrofica (assorbimento di cellule deciduali digerite) alla forma emotrofica (Moore, 1977). Gli agenti teratogeni possono agire sull'unità placentare in più modi: *a*) danneggiando le cellule deciduali (macromolecole) e il loro ritmo metabolico, cosicché la nutrizione istotrofica ne risulta alterata; *b*) interferendo con la funzione di scambio della placenta corion-allantoidea definitiva; *c*) interferendo con la produzione di ormoni.

La migrazione cellulare ha luogo su matrici preformate di vario tipo, ad es. collagene. La distruzione e l'interferenza con questa matrice ha una profonda influenza sulle cellule libere migranti. Un disturbo nella formazione della matrice (secrezione disorganizzata di glicosaminoglicano) può anche essere importante nella patogenesi delle m. umane.

Le interazioni tra componenti di tessuti vicini (ad es. il processo notocordale che induce la formazione dall'ectoderma superficiale della placca neurale, abbozzo primitivo del S.N.C.) rappresentano un principio di guida universale, essenziale per la sincronia dello sviluppo durante l'embriogenesi. È noto che una deficienza nei sistemi induttori contribuisce a determinare difetti di sviluppo in animali di laboratorio, ed è verosimile che meccanismi analoghi siano operativi nella specie umana. Essi possono comprendere: mancanza di contatto tra le parti che interagiscono; restrizione spaziale dell'area di contatto; deficienza dell'induttore; mancanza di competenza; alterata regolazione dell'interazione (Persaud, 1979 b).

Dopo la formazione dei tre foglietti germinativi, che è completa alla fine della III settimana di sviluppo embrionale, cominciano a comparire gradualmente tutte le strutture interne ed esterne, con qualche eccezione. Con la formazione dei tubi cardiaci primitivi e del neuroectoderma comincia lo sviluppo dei sistemi rispettivamente cardiovascolare e nervoso. Durante la IV settimana è definita la forma generale dell'embrione. Con il ripiegamento di questo lungo gli assi longitudinale e trasverso il disco embrionale piatto si trasforma in una struttura tu-

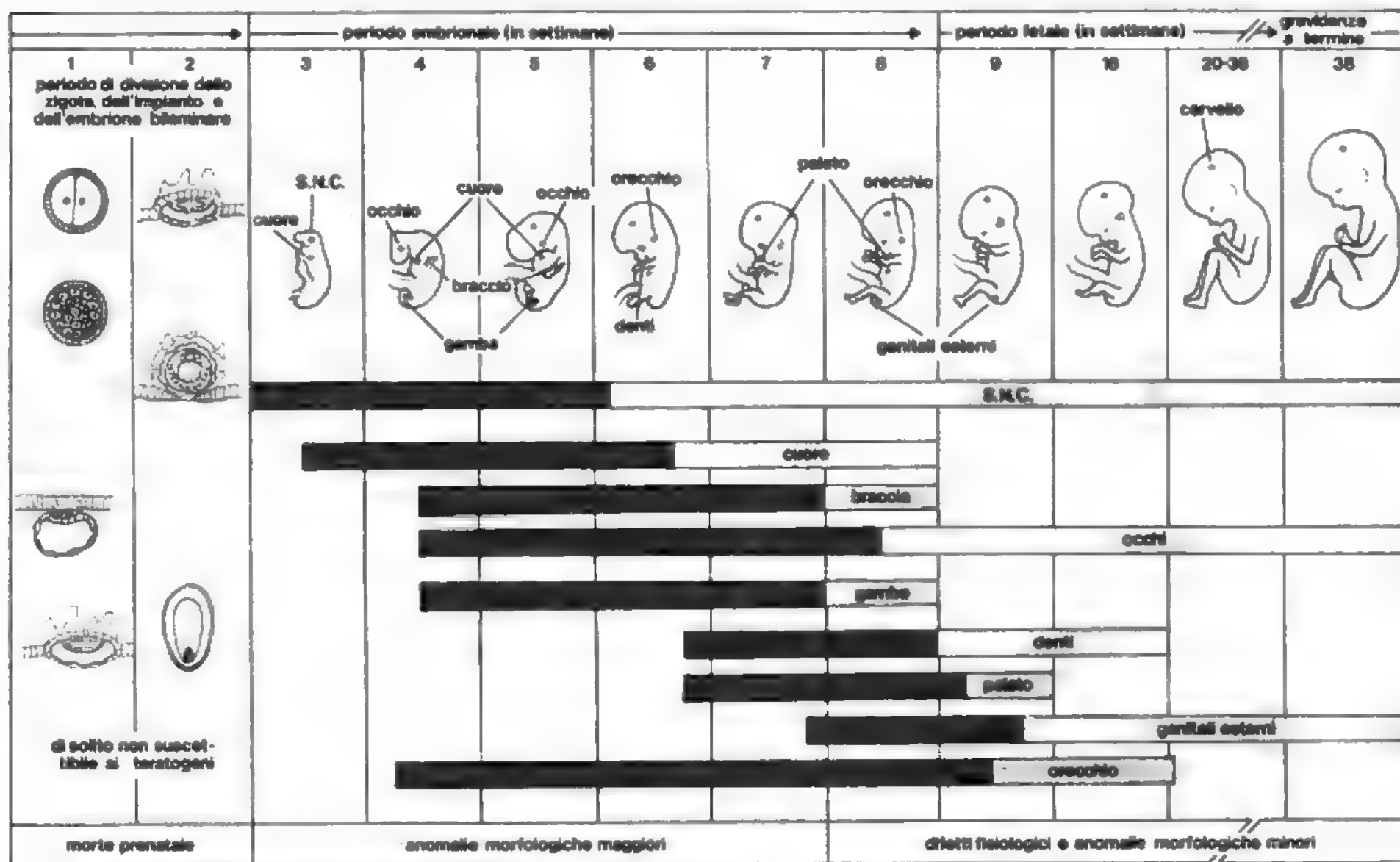



Fig. 4. Periodi vulnerabili o critici nel corso dello sviluppo umano. I periodi molto vulnerabili sono indicati *in blu*; quelli meno vulnerabili *in celeste*. L'asterisco indica i siti più comuni di azione del teratogeno. (*Da Moore, ridisegnata*).

TAB. I. SPECIFICITÀ TEMPORALE D'AZIONE DI ALCUNI TERATOGENI UMANI
(da Shepard, 1978)

	Epoca della gestazione (giorni)	Malformazione
Virus della rosolia	0-60	più probabili: cataratta o malattia di cuore
	0-120	sordità
Talidomide (eliminata dal commercio)	21-40	difetti delle estremità (riduzione)
Ormoni maschili (androgeni, tumori, progestinici)	prima di 90	ipertrofia clitoridea e fusione labiale
	dopo 90	solo ipertrofia clitoridea
Anticoagulanti cumarinici	prima di 100	ipoplasia del naso e condrodistrofia fetale calcificante
	dopo 100	? ritardo mentale
Terapia con radioiodio	dopo 65-70	tiroidectomia fetale
Sostanze gozzigene e ioduri	dopo 180	gozzo fetale
Tetraciclina	dopo 120	pigmentazione dello smalto dentale dei denti di latte
	dopo 250	pigmentazione delle corone dei denti permanenti

bulare. Inoltre, la formazione delle strutture derivate dai foglietti germinativi embrionali conferisce all'embrione caratteristiche decisamente umane alla fine dell'VIII settimana (Moore, 1977). Un organo in via di sviluppo è più suscettibile di danno al momento della sua prima comparsa durante l'organogenesi, e ogni organo attraversa una fase critica durante la quale il suo sviluppo può essere turbato (fig. 4).

Il passaggio dal periodo embrionale a quello fetale è stabilito arbitrariamente, non essendo contrassegnato da modificazioni repentine. Si considera che il periodo fetale comincia alla fine dell'VIII settimana, quando la differenziazione della massima parte degli organi è completa; esso è caratterizzato da notevoli modificazioni istogenetiche, rapido accrescimento e maturazione funzionale. Difetti di sviluppo possono anche insorgere durante questo periodo, perché alcuni organi, compreso il S.N.C., i genitali esterni, il palato e i denti, non sono ancora completamente definiti e sono quindi passibili di danno. Pertanto, benché la suscettibilità alla teratogenesi tenda a diminuire con il progredire della differenziazione, il feto non è del tutto insensibile ai teratogeni. Difetti congeniti minori possono essere indotti e disturbi funzionali possono poi svilupparsi durante il periodo postnatale. La specificità temporale d'azione di alcuni teratogeni umani e i corrispondenti caratteristici difetti morfologici sono illustrati nella tab. I.

Riassumendo, la massima parte delle m. maggiori si verifica durante il periodo dell'organogenesi (dal 18° al 68° giorno di gestazione). Prima di questo periodo, si ha o la morte del prodotto del concepimento o la completa riparazione del danno. Inoltre, possono essere indotti anche anomalie congenite minori (ad es., mascolinizzazione dei genitali esterni e danno allo smalto dentario) e disturbi funzionali (ad es. ritardo mentale).

Etiologia

Le cause della massima parte delle m. congenite non sono note. Si può pensare che fattori genetici (trasmissione ereditaria e aberrazione cromosomica) possano spiegarne ca. il 25%, mentre il 10% al massimo dipende da fattori meramente ambientali. In contrasto con la vastità delle osservazioni fatte nel campo della teratologia sperimentale, relativamente pochi fattori ambientali sono considerati teratogeni nella specie umana, benché la lista delle sostanze sospette sia in aumento (Persaud, 1979 a). Dalle prove accumulatesi negli ultimi anni sembrerebbe che il gruppo più ampio di difetti di sviluppo possa essere indotto da una associazione o interazione di fattori ambientali con una particolare suscettibilità genetica.

Molte comunicazioni su casi isolati e studi retrospettivi hanno indicato una forte associazione tra particolari fattori ambientali e il verificarsi di m. congenite. Molte di queste notizie si devono interpretare con notevole cautela perché rappresentano una semplice associazione e sono spesso basate su dati frammentari e indefiniti. È abbastanza provato che le radiazioni, un piccolo numero di farmaci e alcuni casi di infezione materna possono essere deleteri per il nascituro.

L'uso di farmaci nelle donne gravide è sorprendentemente elevato. Secondo osservazioni di Peckham e King (1963), su 3072 donne gravide, il 90% prendeva almeno un farmaco e il 4% almeno dieci. Secondo altri dati (Bleyer *et al.*, 1970) una donna gravida consumava in media 8,7 farmaci, per l'80% autosomministrati e per il 20% su prescrizione. Forfar e Nelson (1973), in un'indagine fatta in Scozia, dimostrarono che su 911 madri prese a caso, il 97% aveva preso almeno un farmaco durante la gravidanza, di cui l'82% su prescrizione. Nel Texas, Hill (1973) fece l'osservazione allarmante che il numero medio di farmaci ingeriti da un campione di 156 donne era 10,3 (da 3 a 29). Gli analgesici, il ferro, i sedativi, gli antiemetici, gli antibiotici, gli antistaminici e i diuretici erano i farmaci più uniformemente usati.

Nonostante l'elevato numero di farmaci, prescritti e non prescritti, usati dalle donne gravide, relativamente per pochi è provato un effetto teratogeno nella specie umana. Tra questi vi sono l'aminopterina, antagonista dell'acido folico, la talidomide, gli ormoni steroidei con attività androgena, il dietilstilbestrolo e alcuni anticonvulsivanti. Sono considerati teratogeni anche il metilmercurio, alcuni anticoagulanti (ad es. warfarina) e l'alcol. Per altri farmaci si hanno prove meno indicative; alcuni molto sospetti sono elencati nella tab. II.

Chemioterapici

Dopo la prima comunicazione di Thiersch (1952), che descriveva l'effetto teratogeno dell'aminopterina (fig. 5), si è guardato con crescente preoccupazione alla possibilità che altre sostanze chemioterapiche usate per il trat-

TAB. II. ALCUNI FARMACI E SOSTANZE CHIMICHE SOSPETTI DI AZIONE TERATOGENA
(da Persaud, 1979 a)

Antiacidi
Antibiotici, alcuni (streptomicina, tetracicline)
Anticoagulanti (ad es., warfarina)
Antidepressivi triciclici
Antistaminici
Antitiroidei
Aspirina
Barbiturati
Desamfetamine
Esposizione in camera operatoria a gas anestetici
Fenitoina
Ferro
Imipramina
Litio cloruro
LSD
Marijuana
Nicotina (tabacco)
Nicotinamide
Reserpina
Steroidi (cortisone acetato e quelli usati nei test di gravidanza)
Tolbutamide

tamento delle malattie maligne influenzassero le cellule embrionali, a rapida moltiplicazione, e inducessero quindi anomalie congenite. Sono stati riferiti casi di palatoschisi, difetti oculari, prematurità e aborto spontaneo in associazione con l'uso di busulfano, e di anomalie del sistema

Fig. 5. M. congenite indotte dall'aminopterina. *A*) Neonato anencefalo. *B*) Neonato con notevole ritardo dell'accrescimento intrauterino, testa grossa, mandibola piccola, orecchie deformi, mani e piedi equini. (*Da Thiersch* [*A*]; *Warkany, Beaudry e Hornstein* [*B*]).

urinario in relazione all'uso di clorambucile, mostarda azotata, vincristina e procarbazina. Su 41 casi noti di donne gravide trattate con aminopterina e metilaminopterina, otto figli risultarono affetti da m., manifestando uno o più dei seguenti difetti: ritardo di crescita, idrocefalo, mandibola piccola, disostosi cranica, palatoschisi, anencefalia, palatoschisi e meromelia associate (cfr. anche: Warkany, 1978).

Talidomide

Il sedativo talidomide è ora considerato un classico teratogeno umano e ha fornito l'esempio perfetto di una relazione causale tra un dato fattore ambientale e anomalie della morfogenesi. Da 8000 a 10.000 bambini sono stati danneggiati da questo farmaco. Oltre ai caratteristici difetti agli arti della focomelia, caratterizzata dall'assenza totale o parziale di segmenti intermedi di uno o più arti, le altre anomalie osservate sono: assenza dell'orecchio esterno e interno, sordità, emangioma frontale, anomalie cardiache e m. dei sistemi urinario e gastrointestinale. Come già detto, dai dati disponibili sembrerebbe che il fattore critico per il verificarsi della teratogenesi non fosse rappresentato dalla dose di talidomide, ma piuttosto dallo stadio della gravidanza al momento dell'esposizione. Il periodo più vulnerabile era quello compreso tra i 20 e i 40 giorni dopo il concepimento (Lenz e Knapp, 1962).

Anticonvulsivanti

In associazione con l'uso di farmaci anticonvulsivanti durante la gravidanza sono stati riferiti casi di aberrazioni cromosomiche, turbe dell'emocoagulazione, microcefalia, difetti cardiaci congeniti, palatoschisi, ipoplasia ungueale, disposizioni anormali delle creste cutanee, deficienza mentale e deficienza della crescita prenatale e postnatale. Nella massima parte dei casi i farmaci usati erano la 5-5-difenilidantoina (fenitoina), il fenobarbitale o un'associazione dei due. Il fenobarbitale sodico è considerato meno teratogeno, ma l'esposizione dell'embrione a entrambi questi farmaci aumenta il rischio teratogenico.

Uno speciale comitato dell'Accademia americana di pediatria e il Collegio americano di ostetrici e ginecologi (AAP Committee on Drugs, in collaborazione con l'ACOG Committee on Obstetrics: Maternal and Fetal Medicine, gennaio 1979) hanno recentemente riesaminato le informazioni disponibili sulla teratogenicità potenziale degli anticonvulsivanti. Si è riconosciuto che i figli di una donna epilettica sotto terapia anticonvulsivante hanno un rischio di malattia cardiaca congenita e di palatoschisi rispettivamente 2-3 e 5-10 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Non si sa tuttavia con certezza se l'aumento del rischio di m. dipenda dall'epilessia in generale, da particolari tipi di epilessia, da una predisposizione genetica comune all'epilessia e a una m., da una differenza genetica nella farmacocinetica ed eliminazione del farmaco, da determinati farmaci o da stati di deficienza da essi indotti nella madre o nel feto.

Si è raccomandato di non somministrare farmaci anticonvulsivanti a donne gravide, se ciò non è strettamente necessario. Se possibile, il trattamento dovrebbe essere sospeso prima della gravidanza in pazienti che non hanno attacchi da molti anni. Viceversa le donne epilettiche bisognose di terapia devono essere informate che la loro probabilità di avere un figlio normale è del 90%, ma che esse corrono un rischio maggiore (di 2-3 volte) di avere un bambino con m. congenite e ritardo mentale, per via della malattia in sé o del trattamento terapeutico. La

maggior parte degli anticonvulsivanti presenti in livelli terapeutici nella madre è presente anche nel latte materno, però il loro effetto nocivo sul bambino è poco provato, probabilmente perché la loro concentrazione è relativamente bassa.

Ormoni sessuali

In un numero piuttosto grande di figli nati da madri trattate con androgeni e progestinici orali è stata osservata mascolinizzazione di bambini di sesso femminile (fig. 6). Il grado di fusione labiale e di ingrossamento della clitoride dipende dalla dose e dal periodo di esposizione durante la gravidanza (Persaud, 1979 b; Nora *et al.*, 1978). I progestinici e gli androgeni sintetici sono stati usati in passato per il trattamento della minaccia di aborto e in ca. l'1% di tutti i casi si è verificata mascolinizzazione dei genitali esterni.

Gli effetti del dietilstilbestrolo *in utero* sono stati ben documentati. Dei molti casi già studiati, ca. 2/3 hanno rivelato una storia di esposizione prenatale allo stilbestrolo o a composti analoghi. Il rischio di adenocarcinoma vaginale a cellule chiare nelle adolescenti è valutato tra 0,14 e 1,4 per ogni 1000 casi di madri trattate con dietilstilbestrolo. Negli U.S.A. sono stati stabiliti due registri, a Chicago e a Boston, per il monitoraggio delle madri esposte al dietilstilbestrolo e dei loro figli.

Particolare attenzione viene rivolta attualmente ai figli maschi, perché diversi studi hanno rivelato anche nel maschio anormalità del sistema riproduttivo e dello sperma (Herbst, 1978).

Molte comunicazioni fanno pensare che i contraccettivi orali e i test ormonali di gravidanza possano essere teratogeni nella specie umana, ma sinora ciò non è stato provato chiaramente. Negli U.S.A. ca. 8,5 milioni di donne usano gli ormoni contraccettivi; secondo i calcoli, l'esposizione a progestinici ed estrogeni durante il periodo critico dell'embriogenesi si verifica annualmente in 300.000 gravidanze (Nora *et al.*, 1978). I possibili effetti teratogeni di progestinici ed estrogeni esogeni sono stati indagati in tre studi retrospettivi del tipo *case control* e in uno studio di gruppo per un periodo di 5 anni. I risultati hanno confermato le precedenti comunicazioni sul rapporto tra esposizione materna ad ormoni sessuali femminili esogeni e sindrome di Vacterl. Nei figli di madri esposte a progestinici ed estrogeni associati o solo a progestinici durante l'embriogenesi è stata riscontrata una serie complessa di m. (vertebrali, anali, cardiache, tracheoesofagee, renali e degli arti; Nora e Nora, 1975; Nora *et al.*, 1978).

Due studi principali hanno dimostrato che l'uso della pillola prima della gravidanza non ha alcun effetto negativo rilevante sullo sviluppo fetale (*Population Reports*, 1969). Ma l'uso dei contraccettivi orali durante la gravidanza può rappresentare un rischio reale per il feto, come su ricordato. Si raccomanda quindi che come misura precauzionale si eviti l'uso durante la gravidanza di tutti gli ormoni, compresi i contraccettivi orali (*Population Reports*, 1969).

Mercurio organico

Il mercurio è uno dei contaminanti ambientali principali e i suoi effetti tossici sono stati ben documentati. Negli esseri umani l'avvelenamento da mercurio organico determina disturbi neurologici e del comportamento. I composti organici di mercurio si sono rivelati molto teratogeni in diverse specie di mammiferi. Alcune epidemie e casi isolati di intossicazione mercurica durante la gravidanza ne hanno confermato le proprietà teratogene nella specie umana. Il metilmercurio passa attraverso la placenta e determina un grave danno cerebrale, causa di ritardo mentale e disturbi neurologici con sintomi simili alla paralisi cerebrale. Si raccomanda dunque che le donne gravide evitino l'esposizione professionale a livelli rilevabili di metilmercurio (Harada, 1978). V. anche: MERCURIO.

Fig. 6. Genitali esterni di una neonata: fusione labiale e ingrossamento della clitoride dovuti ad un androgeno somministrato alla madre nel corso del primo trimestre della gravidanza. (*Da Jones e Scott, per gentile concessione della Williams & Wilkins*).

Anestetici per inalazione

Per diversi agenti anestetici per inalazione sono state riferite proprietà teratogene in animali di laboratorio. Osservazioni recenti indicano aumento nella frequenza di sterilità, di aborti spontanei, di natimortalità e di m. congenite nei figli di donne impegnate nell'esercizio dell'anestesia. Per questo motivo la pratica dell'anestesia durante la gravidanza è considerata un rischio professionale, anche se le prove disponibili sono scarse (Pharoah *et al.*, 1977; Tomlin, 1979).

Alcol

Il processo della fermentazione per la produzione di bevande alcoliche rappresenta una delle prime conquiste dell'uomo primitivo. Si è detto che lo sviluppo dell'ingegnosità e dell'intelligenza degli esseri umani può essere quasi misurato dalla varietà e complessità delle loro bevande alcoliche e degli usi ai quali esse sono state estese, in campo sia medico che sociale (Forney e Hughes, 1968).

Come è noto, il problema dell'abuso di alcol nella società odierna ha raggiunto proporzioni allarmanti. Nonostante il numero crescente di comunicazioni relative agli aspetti medici, sociali ed economici dell'alcolismo, la produzione di bevande alcoliche continua ad aumentare annualmente di ca. il 10% (*WHO*, 1975 a; b). Sin dall'antichità si è avuto il sospetto che il consumo di alcol prima e durante la gravidanza potesse influenzare negati-

Fig. 7. Sindrome alcolica fetale. Bambino di tre anni e mezzo con ritardo di crescita, circonferenza della testa piccola rispetto all'altezza, modica ptosi palpebrale, micrognatia, ipoplasia delle strutture medio-facciali (epicanto, sella nasale larga, narici all'insù, solco sottonasale lungo). (*Da Mulvihill e Yeager*).

vamente lo sviluppo dei figli. Uno speciale comitato della British House of Commons riferì nei primi anni del XIX sec. che i bambini di madri alcolizzate avevano un aspetto «emaciato, rattrappito e imperfetto» (Jones e Smith, 1974).

Più recentemente Lemoine *et al.* (1967) e Jones *et al.* (1973) hanno descritto un tipo di m. particolari (sindrome fetale da alcol) nei bambini nati da donne alcolizzate. In moltissimi casi si sono evidenziati: rallentamento dell'accrescimento prenatale e postnatale, ritardo di sviluppo, microcefalia, una rara dismorfia della faccia e rime palpebrali strette; in una parte dei bambini si sono riscontrate anche ipoplasia mascellare, anomalie articolari, anormalità delle pieghe palmari, m. cardiovascolari, anomalie dei genitali esterni, micrognatia e palatoschisi (figg. 7 e 8). In altri studi si sono trovati, in relazione con l'alcolismo materno, alta frequenza di morte prematura del feto e di mortalità perinatale, prematurità e basso

PERCENTUALE MINIMA CON DIFETTI

		%
CRESCITA E SVILUPPO	DIFETTO DI CRESCITA PRENATALE (23)	91
	DIFETTO DI CRESCITA POSTNATALE (23)	95
	RITARDO DI SVILUPPO	91
	MICROCEFALIA (24)	86
OCULARI	RIMA PALPEBRALE STRETTA	60
	EPICANTO	42
	ALTRI DIFETTI OCULARI	50
FACCIALI	ANOMALIE DEL PADIGLIONE AURICOLARE	50
	IPOPLASIA MASCELLARE	50
	MICROGNATIA	31
	PALATOSCHISI	15
ALTRI	ANORMALITA' SCHELETRO-ARTICOLARI	73
	PIEGHE PALMARI ANORMALI	85
	DIFETTO CARDIACO	50
	ANOMALIA DEI GENITALI FEMMINILI (14)	50
	EMANGIOMA CUTANEO	38

Fig. 8. Sindrome alcolica fetale. Frequenza minima di difetti, basata su 26 casi pubblicati (o meno, come indicato tra parentesi). (*Da Mulvihill e Yeager*).

peso alla nascita. È ora accertato un alto rischio di danno fetale in donne gravide alcolizzate, mentre il numero di casi riportati continua ad aumentare (Ouellette *et al.*, 1977; Little, 1977; Hayden e Nelson, 1978; Leiber, 1978).

Eppure si sa ancora molto poco del modo in cui l'alcol agisce durante la gravidanza, alterando l'accrescimento fetale e la morfogenesi. L'alcol etilico passa rapidamente attraverso la placenta e si accumula nei tessuti fetali e nel liquido amniotico. Sia esso che il suo prodotto di degradazione, l'acetaldeide, sono embriotossici e teratogeni in animali da laboratorio. Rimane da stabilire se gli effetti negativi sono determinati da un'azione tossica diretta sul feto oppure mediati da alterazioni della circolazione placentare.

Fumo

Vi è oggi unanimità di pareri sul fatto che il fumo di sigaretta durante la gravidanza influenza negativamente il benessere del feto. Simpson (1957) riferì per primo che il peso dei bambini nati da madri che avevano fumato durante la gravidanza era inferiore a quello dei figli di non fumatrici. Ugualmente la frequenza di nascite di bambini prematuri (2500 g o meno) era doppia per le madri fumatrici rispetto alle non fumatrici e ciò aumentava con il numero di sigarette. Lowe (1959) confermò che il peso alla nascita era inferiore per le madri fumatrici e attribuì questo effetto al rallentamento dell'accrescimento fetale e non ad un accorciamento del periodo di gestazione. Altri dati dimostrarono che l'abitudine al fumo nella madre si associava non solo con un rallentamento dell'accrescimento fetale, ma anche con un aumento di aborti, parti prematuri, natimortalità e morti neonatali (Meyer *et al.*, 1976; Naeye, 1978 a; Landesman-Dwyer e Emanuel, 1979).

Molti studi volti a stabilire gli effetti del fumo materno sul feto hanno dato risultati contrastanti, sottolineando la complessità del problema (cfr. Landesman-Dwyer e Emanuel, 1979). Si è detto giustamente che le molte «associazioni» riferite tra fumo materno e benessere fetale non sono necessariamente relazioni di «causa-effetto».

Il livello ematico di carbossiemoglobina (COHb) nelle madri fumatrici in gravidanza è maggiore in misura significativa di quello delle non fumatrici e la concentrazione di COHb nei loro feti è da 1 a 8 volte più alta di quella materna. In tali condizioni il sangue materno e quello fetale trasportano meno ossigeno. Inoltre, la cessione di ossigeno ai tessuti fetali è diminuita per via di un'alterazione nella curva di dissociazione dell'ossigeno. Si era supposto che l'ipossia fetale da ciò derivata potesse spiegare il rallentamento intrauterino dell'accrescimento (Cole *et al.*, 1972). Tuttavia, tenuto conto del fatto che il peso della placenta nelle fumatrici non è influenzato, Targett e coll. (1973) hanno considerato improbabile che l'ipossia sia importante nell'etiologia del rallentamento della crescita. Secondo Andrews (1973) questo fenomeno potrebbe essere dovuto ad aumento del livello di tiocianato nel sangue materno e nel sangue del cordone ombelicale. Secondo altri studi ancora, responsabile di questo effetto è la nicotina, principale prodotto tossico del tabacco (Landesman-Dwyer e Emanuel, 1979; Becker *et al.*, 1968).

Dato che il peso alla nascita è fortemente correlato con l'aumento di peso materno durante la gravidanza, si è pensato che il basso peso alla nascita di bambini nati da fumatrici potesse essere mediato da un basso apporto calorico o da un minore aumento di peso della madre. Questa ipotesi è stata indagata su 162 madri di una co-

munità povera, negra, urbana, giungendo alla conclusione che una diminuzione nell'aumento del peso materno o nell'apporto calorico è probabilmente il fattore più importante per il rallentamento dell'accrescimento fetale (Rush, 1974); ciò è stato recentemente confermato da Davies *et al.* (1976), in uno studio su 1159 coppie madre-figlio. Si è inoltre riscontrato che i figli di forti fumatrici sono meno sviluppati in lunghezza e hanno la testa più piccola; ciò costituisce una prova ulteriore a favore dell'ipotesi di Lowe, secondo la quale il fumo durante la gravidanza danneggia l'accrescimento intrauterino.

Alcuni AA. (Manning *et al.*, 1975; Gennser *et al.*, 1975) hanno osservato movimenti respiratori notevolmente ridotti in feti di fumatrici e hanno attribuito questo fenomeno ad un deficit del circolo sanguigno placentare, mediato probabilmente dalla nicotina.

Fedrick *et al.* (1971) hanno riscontrato un aumento significativo della frequenza di malattie cardiache congenite nei figli di madri fumatrici. Questa associazione non era correlata all'età materna, né alla parità e alla classe sociale.

Si sa poco sugli effetti a lungo termine del fumo di sigaretta sulla salute dei figli. Nei bambini studiati all'età di 7 e di 11 anni, lo sviluppo sia fisico che mentale risultava gravemente influenzato dal fatto che la madre avesse fumato durante la gravidanza (Butler e Goldstein, 1973).

Di notevole interesse è una comunicazione di Mau e Netter (1974), secondo la quale la frequenza di morti perinatali e di m. congenite era anche significativamente aumentata nei figli di padri fumatori. Questi effetti fetali del fumo paterno erano indipendenti dall'età materna e paterna, dal numero di parti, dalle condizioni socioeconomiche e dalla pregressa storia ostetrica della madre.

Benché sia stato sostenuto che l'abitudine materna al fumo non è causa di anomalie congenite, i risultati di una recente indagine indicano che il fumo di sigaretta è teratogeno e che l'effetto è dose-dipendente (Naeye, 1978 b).

Infezioni materne

Alcune infezioni materne possono determinare mutazioni geniche e aberrazioni cromosomiche, aborto, morte dell'embrione, rallentamento dell'accrescimento intrauterino e postnatale, m. congenite e malattie neonatali. Dei molti agenti infettivi, il virus della rosolia (Giles, 1973), il citomegalovirus (Stern e Tucker, 1973), il virus dell'*herpes simplex* (Hanshaw, 1973), *Toxoplasma gondii* (Desmonts e Couvreur, 1974) e *Treponema pallidum* (Harter e Benirschke, 1976) rappresentano un rischio effettivo per il feto umano. Per altri agenti infettivi si hanno prove meno sicure, anche se sono stati riferiti casi isolati di associazione tra altre infezioni intrauterine e anomalie di sviluppo fetale. Gli effetti patologici sul feto di agenti infettivi noti come teratogeni nella specie umana sono riportati nella tab. III (v. anche: GRAVIDANZA).

È difficile accertare la frequenza di infezioni intrauterine e perinatali. Elliott e Knight (1973) per il Regno Unito hanno riportato le seguenti cifre riferite a 1000 nati vivi: rosolia congenita: 0,25-0,3; infezione congenita da citomegalovirus: 0,5-1; toxoplasmosi congenita: 0,05; sifilide congenita: 0,12-0,2; infezioni batteriche perinatali: 2,5-3,5.

Le due principali vie di infezione fetale sono la transplacentare (per la maggior parte dei virus e probabilmente per toxoplasmosi e sifilide) e la cervicale ascendente (per la maggior parte delle infezioni batteriche). La listeriosi, il citomegalovirus e l'herpesvirus possono infettare il feto per entrambe le vie. Lo stadio della gravidanza al momento dell'infezione determina frequenza, gravità e tipo di difetti congeniti. Si sa relativamente poco sui meccanismi patogenetici del danno causato al feto dagli agenti infettivi. Sulla base delle informazioni ottenute da casi di infezione da rosolia in gravidanza, il danno fetale potrebbe essere determinato da alterazioni vascolari, modificazioni citologiche e necrosi cellulare, processi immunologici e danno placentare, quest'ultimo a sua volta dovuto o ad alterazioni della circolazione placentare o all'azione di tossine circolanti (Fuccillo e Sever, 1973; Dudgeon, 1975).

TAB. III. EFFETTI TERATOGENI DI AGENTI INFETTIVI NELLA SPECIE UMANA

(da Persaud, 1979 a)

Agente infettivo	Difetti congeniti
Virus della rosolia	Rallentamento dell'accrescimento intrauterino, cataratte, corioretiniti, microftalmia, microcefalo, difetti cardiovascolari, sordità, autismo, ritardo mentale, epatosplenomegalia, difetti ossei
Citomegalovirus	Rallentamento dell'accrescimento intrauterino, microftalmia, corioretinite, cecità, idrocefalo, microcefalo, calcificazione cerebrale, ritardo mentale, sordità, paralisi cerebrale, epatosplenomegalia
Virus dell'*herpes simplex*	Microcefalo, idrocefalo, calcificazioni cerebrali, corioretinite, ritardo mentale, pervietà del dotto arterioso, dita corte
Treponema pallidum	Lesioni cutanee, distruzione di tessuti fetali, lesioni caseose (osteocondrite, periostite), idrocefalo, meningite, anomalie dentarie, naso a sella, sordità, ritardo mentale
Toxoplasma gondii	Prematurità, microcefalo, idrocefalo, microftalmia, corioretinite, calcificazione cerebrale, paralisi cerebrale, encefalomielite, ritardo mentale, epatomegalia, splenomegalia

Per la diagnosi di laboratorio dell'infezione intrauterina si raccomanda l'isolamento degli agenti infettivi e la loro identificazione con le tecniche convenzionali di coltura, osservazione microscopica e fluorescenza. Poiché all'infezione intrauterina segue una risposta immune, sarebbe possibile identificare l'anticorpo specifico nelle frazioni IgM. Il livello totale delle IgM è spesso elevato.

Gli anticorpi trasmessi dalla madre al feto dovrebbero scomparire dopo 6 mesi di età; la persistenza di anticorpi al di là di questo periodo è di particolare importanza.

Le m. di origine infettiva sono trattate estesamente nella voce GRAVIDANZA (VII, 903).

Radiazioni

L'esposizione materna alle radiazioni generalmente si verifica per via di una precisa indicazione medica oppure

inavvertitamente, come nella pelvimetria routinaria. I raggi X, i raggi gamma e i radionuclidi rappresentano le fonti principali di radiazioni.

L'effetto deleterio delle radiazioni sul prodotto del concepimento umano è stato sospettato per molto tempo. Nel 1920 fu riferito (Aschenheim) il caso di un bambino nato con microcefalia e ritardo mentale dopo esposizione intrauterina alle radiazioni. Una frequenza maggiore di anomalie fetali nei figli di donne sottoposte a trattamento radiante durante la gravidanza è stata riscontrata da Murphy (1929).

Dalla documentazione accumulatasi negli anni trascorsi risulta indubbio che l'irradiazione materna, in certe condizioni, può indurre m. fetali. La gravità del danno al nascituro dipende dalla dose di radiazioni assorbita, dall'intensità delle radiazioni e dall'epoca della gestazione (Sternberg, 1973). Secondo dati riportati, l'irradiazione prima del concepimento aumenta la frequenza di malattie maligne e della sindrome di Down. L'irradiazione *in utero* può determinare anche leucemia, tumore maligno, aborto, modificazione nel rapporto dei sessi, rallentamento dell'accrescimento intrauterino, m. congenite e ritardo mentale (Oppenheim *et al.*, 1975).

Secondo Fochem (1975) gli esami radiologici pelvici e addominali nelle donne gravide dovrebbero esser fatti solo dopo il V mese di gravidanza, quando il rischio per il feto è minimo. Si era anche raccomandata l'interruzione della gravidanza quando la madre fosse stata esposta a dosi di radiazioni superiori a 10 rad, o tra 1 e 10 rad tra la II e la VI settimana di gestazione (Hammer-Jacobson, 1963). Una dose di 2 rad è considerata innocua per la pelvimetria di routine (Rennert, 1975).

Da un'analisi recente dell'influenza sul feto dell'esposizione alle radiazioni sembrerebbe che il rischio di danno fetale sia stato esagerato (Mole, 1979). Si è trovato che la frequenza naturale di difetti fetali nella popolazione è almeno 30 volte più grande di quella conseguente all'esposizione del prodotto del concepimento, nelle prime epoche della gravidanza, ai raggi X a scopo diagnostico.

Diossina

Per l'azione teratogena della diossina, v. INQUINAMENTO DELL'AMBIENTE; TETRACLORODIBENZOPARADIOSSINA.

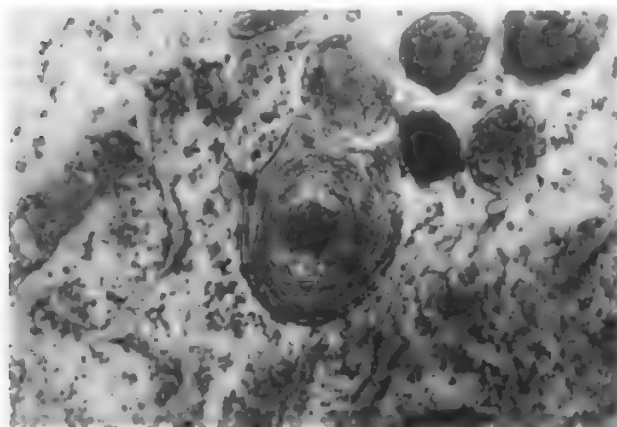



Fig. 9. Fibroblasti di liquido amniotico umano in coltura: la reazione biochimica conferma che essi sono omozigoti per la malattia di Tay-Sachs. Si osservi il corpo membranoso che si trova solamente nei fibroblasti di liquido amniotico di soggetti affetti dalla malattia di Tay-Sachs. 80.000 ×. (*Per gentile concessione del Dr. P. R. Wyatt*).

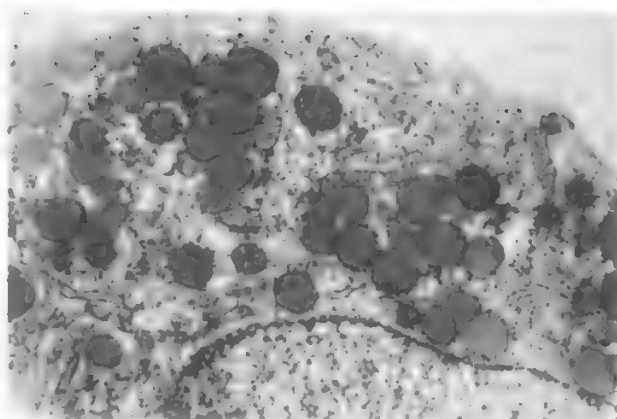



Fig. 10. Fibroblasti di liquido amniotico umano in coltura; la reazione biochimica conferma che essi sono omozigoti per la malattia di Fabry. Notare il numero eccessivo di corpi somiglianti a quelli da accumulo di lipidi. 27.000 ×. (*Per gentile concessione del Dr. P. R. Wyatt*).

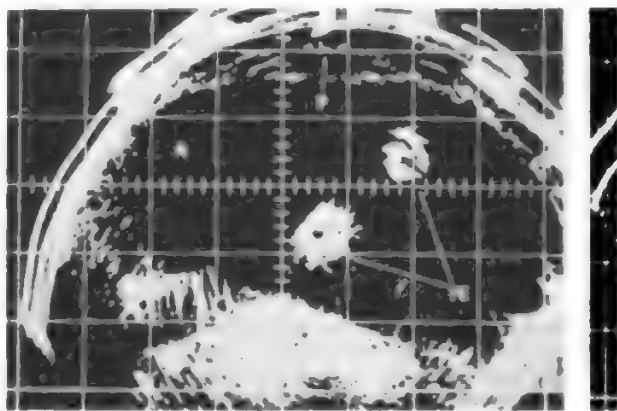



Fig. 11. Polidramnios e anencefalia. L'ecografia trasversa 22 cm al di sopra della sinfisi pubica mostra due estremità inferiori fetali isolate dentro una quantità eccessiva di liquido amniotico, in un utero iperdisteso. In ecografie ripetute, a vari livelli, non si evidenzia l'immagine rotonda della testa fetale. Diagnosi: polidramnios e anencefalia, quest'ultima confermata radiograficamente. P) Placenta; A) liquido amniotico; FE) estremità fetale; M) linea mediana. (*Da Walton et al., 1973. Per gentile concessione di Surg. Gynecol. Obstet.*).

Diagnosi prenatale

Progressi maggiori sono stati fatti nella diagnosi prenatale delle m. congenite. I risultati sono importanti per tranquillizzare la paziente e la sua famiglia; inoltre, conoscendo la natura del difetto congenito prima della nascita vi è la possibilità di un miglior trattamento del neonato.

Delle tecniche disponibili per la diagnosi prenatale, l'amniocentesi è ampiamente usata per la rivelazione prenatale di aberrazioni cromosomiche, malattie legate al sesso, disturbi biochimici ereditari (figg. 9 e 10) e difetti del tubo neurale. Di solito si preleva, attraverso la parete addominale, un campione (10-20 ml) di liquido amniotico tra la XIV e la XVI settimana di gestazione. Si possono così mettere in coltura le cellule del liquido amniotico, principalmente di origine fetale, e quindi esaminarle per evidenziare anomalie cromosomiche o errori congeniti del metabolismo. La composizione chimica e i costituenti cellulari del liquido amniotico si modificano durante la gravidanza e sono in relazione con le condizioni

fisiologiche e patologiche del feto e della placenta. La determinazione di certi metaboliti nel liquido amniotico può fornire una buona guida nella diagnosi di alcune anomalie fetali: ad es., elevati livelli di alfa-fetoproteina si riscontrano in casi di difetti del tubo neurale (Bartsch *et al.*, 1974; Schulman, 1974; Cooper, 1976; Scrimgeour, 1978).

La radiografia è indispensabile per la rapida evidenziazione prenatale di anencefalia, idrocefalo e acondroplasia; l'ultrasuonografia (figg. 11 e 12) è utile «per modificare, definire e ampliare la diagnosi radiologica e clinica» (Santos-Ramos e Duenhoëlter, 1975).

Per la rivelazione intrauterina delle m. dei tessuti molli si sono dimostrate utili l'amniografia e la fetoscopia, oltre all'ultrasuonografia (Verma *et al.*, 1979; Hobbins *et al.*, 1979). Nell'amniografia (Queenan e Gadow, 1975) e nella fetografia (Daw, 1973; Suzumori e Yagami, 1975) si inietta nella cavità amniotica una sostanza radiopaca allo scopo di delineare il sacco amniotico e gli aspetti esterni del feto all'esame radiologico. Per l'amniografia si usa un mezzo di contrasto idrosolubile e per la fetografia un mezzo di contrasto liposolubile; quest'ultimo si assorbe sulla vernice caseosa del feto, così che la fetografia evidenzia molto più in dettaglio gli aspetti del feto. Tuttavia, la fetografia si accompagna ad un'alta frequenza di aborti spontanei dovuti al danno placentare causato dalle sostanze radiopache.

Si è tentato anche di visualizzare il feto *in utero* e di ottenere direttamente campioni di sangue o di tessuti fetali. La visualizzazione diretta del feto con uno strumento a fibre ottiche consente una rivelazione più precisa dei difetti strutturali maggiori del feto. Recentemente è stato riferito un caso di parto normale dopo la diagnosi prenatale mediante fetoscopia (Benzie *et al.*, 1976).

Prevenzione e trattamento

Nonostante gli enormi e rapidi progressi nelle tecniche di diagnosi prenatale, un trattamento efficace dei difetti del feto non è attuabile se non dopo la nascita.

È ora possibile intervenire chirurgicamente nei primi mesi di vita in una vasta gamma di m. congenite: anomalie del tubo gastroenterico, del cuore e dei grandi vasi, m. orofacciali, alcuni difetti del tubo neurale, anomalie dei sistemi urinario e genitale, alcune deformità scheletriche (Shaw, 1974; Wilkinson, 1979). Il buon esito della correzione chirurgica dipende dalla natura della m. e dalla sua gravità.

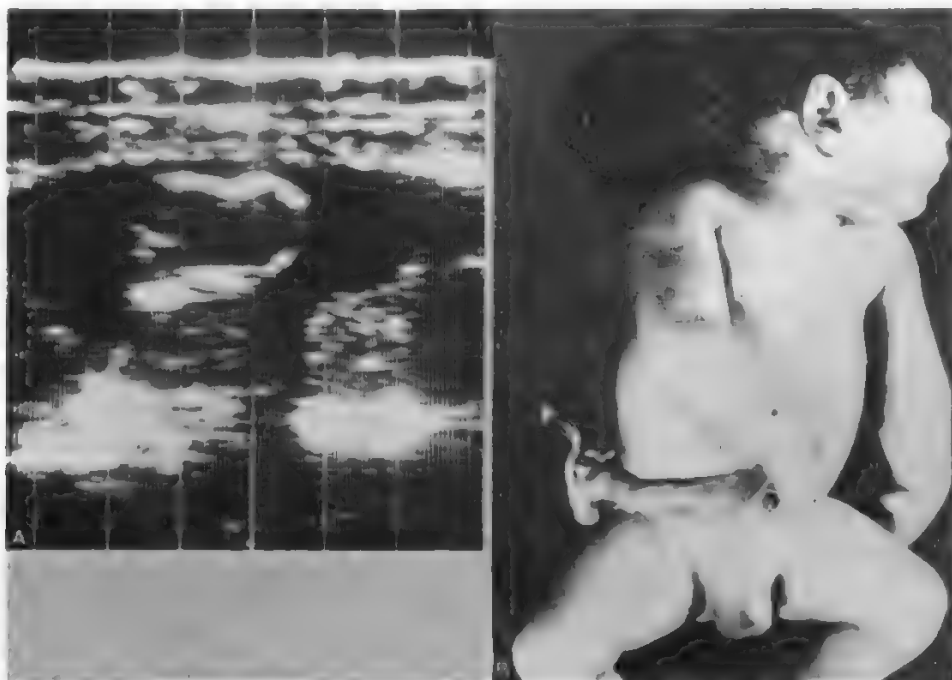
La diagnosi prenatale precoce di un grave difetto congenito può portare all'interruzione della gravidanza. Per un numero estremamente piccolo di pazienti sarebbe attuabile la terapia prenatale del nascituro, in caso di alcuni disturbi metabolici; ciò è stato provato recentemente in un caso di acidemia metilmalonica trattato prima della nascita con la somministrazione alla madre di grandi quantità di Vit. B_{12} (Ampola *et al.*, 1975).

Opportuni avvertimenti possono essere importanti per impedire le cause puramente ambientali di m. umane. Tutte le donne in età feconda, e in particolare le donne gravide, dovrebbero essere poste in guardia contro gli eventuali effetti nocivi per il nascituro di potenziali teratogeni ambientali. Si dovrebbe attirare la loro attenzione sui possibili effetti dannosi di alcol, nicotina e farmaci in genere. Però quando vi sono forti indicazioni per il trattamento terapeutico della madre, come nel diabete mellito, nell'epilessia e in alcune malattie di cuore, è necessario valutare i benefici del trattamento della madre in confronto dei possibili effetti dannosi per l'embrione. La salute e il benessere della madre sono prioritari, anche se vi è la possibilità che il feto ne sia influenzato.

L'esposizione alle radiazioni ionizzanti dovrebbe essere ridotta al minimo.

I casi di infezione materna dovrebbero essere segnalati e discussi con il medico curante perché quando il rischio di anomalie fetali è alto, può essere indicata l'interruzione della gravidanza. L'immunizzazione e la chemioterapia si sono dimostrate utili per il trattamento di alcune infezioni fetali (Dudgeon, 1975).

V. anche: EMBRIOFTORIA (V, 1190); EMBRIOPATIE E FETOPATIE (V, 1275); GRAVIDANZA, *embriofetopatie e gravidanza* (VII, 898).

Fig. 12. *A*) Ecografia trasversa patologica: *caput bifidum* (XV settimana di gestazione); *B*) lo stesso caso dopo il parto. (*Da Ramzin et al., 1973. Per concessione del Journal of Perinatal Medicine*).

Bibliografia

Ampola M. G., Mahoney M. J. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1975, **293**, 313.
Andrews J., *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, 1973, **80**, 810.
Anon, *Lancet*, 1975, 2, 692.
Aschenheim E., *Arch. Kinderheilkd.*, 1920, **68**, 131.
Bankl H., *Congenital Malformations of the Heart and Great Vessels*, 1977, Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich.
Bardeen C. R., *Am. J. Anat.*, 1911, **11**, 419.
Bartsch F. K., Lundberg J., Wahlström J., *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, 1974, **81**, 991.
Becker R. F., Little C. R. D., King J. E., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1968, **100**, 957.
Benzie R. J., Malone R. M. *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, **126**, 287.
Berry C. L., *Proc. R. Soc. Med.*, 1974, **67**, 23.
Bleyer W. A., Au W. Y. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1970, **213**, 2046.
Boué J., Boué A., *Teratology*, 1975, **12**, 11.
Buckfield P., *N. Z. Med. J.*, 1973, **78**, 195.
Butler N. R., Goldstein H., *Br. Med. J.*, 1973, **4**, 573.
Christiansen R. L. *et al.*, *Lancet*, 1975, **1**, 513.
Cole P. V., Hawkins L. H., Roberts D., *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, 1972, **79**, 782.
Cooper T., *Public Health Rep.*, 1976, **91**, 116.
Davies D. P., Gray O. P. *et al.*, *Lancet*, 1976, **1**, 385.
Daw E., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1973, **115**, 718.
Desmonts G., Couvreur J., *N. Engl. J. Med.*, 1974, **290**, 1110.
Dudgeon J. A., *Proc. R. Soc. Med.*, 1975, **68**, 365.
Elliott K. M., Knight J. eds., *CIBA Foundation Symposium n. 10*, 1973, Excerpta Medica, Amsterdam.
Fedrick J., Alberman E. D., Goldstein H., *Nature*, 1971, **231**, 529.
Fochem K., *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1975, **87**, 699.
Forfar J. O., Nelson M. M., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1973, **14**, 632.
Forney R. B., Hughes R. W., *Combined Effect of Alcohol and Other Drugs*, 1968, Thomas, Springfield.
Fuccillo D. A., Sever J. L., *Bacteriol. Rev.*, 1973, **37**, 19.
Gennser G., Marsal K., Brantmark B., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, **123**, 861.
Giles P. F. H., *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, 1973, **13**, 77.
Gray S. W., Skandalakis J. E., *Embryology for Surgeons*, 1972, Saunders, Philadelphia.
Gregg N. M., *Trans. Ophthalmol. Soc. Aust.*, 1941, **3**, 35.
Hammer-Jacobson E., *Acta Radiol.*, 1963, suppl., 222.
Hanshaw J. B., *Am. J. Dis. Child.*, 1973, **126**, 546.
Harada M., *Teratology*, 1978, **18**, 285.
Harris L. E., Stayura L. A. *et al.*, *Mayo Clin. Proc.*, 1975, **50**, 85.
Harter C. A., Benirschke K., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, **124**, 705.
Hayden M. R., Nelson M. M., *S. Afr. Med. J.*, 1978, **54**, 571.
Herbst A. L. ed., *Intrauterine Exposure to Diethylstilbestrol in the Human, Proc. Symp. on DES, 1977*, 1978, Am. College of Obstetrics & Gynecologists, Chicago.
Hertig A. T., Rock J., *The Overall Problem in Man*, in Benirschke K. ed., *Comparative Aspects of Reproductive Failure*, 1967, Springer, New York, p. 11.
Hill R. M., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1973, **14**, 654.
Hobbins J. C., Mahoney M. J., Goldstein L. A., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1974, **118**, 1069.
Hobbins J. C., Grannum P. A. T. *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, **134**, 331.
Imaizumi Y., *Ann. Hum. Genet.*, 1979, **42**, 445.
Jones H. W., Scott W. W., *Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders*, 1958, Williams & Wilkins, Baltimore.
Jones K. L., Smith D. W., *Teratology*, 1974, **12**, 1.
Jones K. L., Smith D. W. *et al.*, *Lancet*, 1973, **1**, 1267.
Kennedy W. P., *Birth Defects*, 1967, Ser. 3, n. 2, p. 1.
Landesman-Dwyer S., Emanuel I., *Teratology*, 1979, **19**, 119.
Leck I., *Br. Med. Bull.*, 1974, **30**, 158.
Leck I., *Correlations of Malformation Frequency with Environmental and Genetic Attributes in Man*, in Wilson J. G., Claske Fraser F. eds., *Handbook of Teratology*, III, 1977, Plenum, New York, p. 243.
Leiber B., *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1978, **103**, 880.
Lemoine P. H., Harousseau H. *et al.*, *Arch. Fr. Pediatr.*, 1967, **25**, 830.
Lenz W., Knapp K., *German Med. Monthly*, 1962, **7**, 253.
Little R. E., *Am. J. Public Health*, 1977, **67**, 1154.
Little R. E., Schultz F. A., *J. Stud. Alcohol*, 1976, **37**, 375.
Lowe C. R., *Br. Med. J.*, 1959, **2**, 673.
Manning F., Pugh E. W., Boddy K., *Br. Med. J.*, 1975, **1**, 552.
Mau G., Netter P., *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1974, **99**, 1113.
Meyer M. B., Jonas B. S., Tonascia J. A., *Am. J. Epidemiol.*, 1976, **103**, 464.
Mitchell J. R., Hogg G. *et al.*, *Can. Med. J.*, 1959, **80**, 796.
Mole R. H., *Br. J. Radiol.*, 1979, **52**, 89.
Moore K. L., *The Developing Human*, 1977, Saunders, Philadelphia.
Mulvihill J. J., Yeager A. M., *Teratology*, 1976, **13**, 345.
Murphy D. P., *Am., J. Obstet. Gynecol.*, 1929, **18**, 179.
Myrianthopoulos N. C., *Birth Defects*, 1975, Ser. 11, n. 8, p. 1.
Myrianthopoulos N. C., Chung C. S., *Birth Defects*, 1974, Ser. 10, n. 11, p. 1.
Naeye R. L., *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1978 a, **85**, 732.
Naeye R. L., *Am. J. Pathol.*, 1978 b, **90**, 289.
Nishimura H., Takano K. *et al.*, *Teratology*, 1968, **1**, 281.
Nora A. H., Nora J. J., *Arch. Environ. Health*, 1975, **30**, 17.
Nora J. J., Nora A. H. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1978, **240**, 837.
Ontario Department of Health, (a) 2° Rep. and (b) Suppl.to 2° Rep. on the Perinatal Mortality Study in Ten University Teaching Hospitals, 1967, Ontario Perinatal Mortality Study Committee, Toronto.
Oppenheim B. E., Griem M. L., Meier P., *Radiology*, 1975, **114**, 529.
Ouellette E. M., Rosett H. L. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1977, **297**, 528.
Peckham C. H., King R. W., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1963, **87**, 609.
Persaud T. V. N., *West Indian Med. J.*, 1970, **19**, 240.
Persaud T. V. N., *Highlights of Prenatal Development with Reference to Critical Period*, in Crichton J. U. ed., *Safe Drugs for Canadian Children. Rep. of 3° Canadian Ross Conference on Pediatric Research*, 1978, Ross Laboratories, Montreal, p. 1.
Persaud T. V. N., *Teratogenesis: Experimental Aspects and Clinical Implications*, 1979 a, Fischer, Jena.
Persaud T. V. N., *Prenatal Pathology: Fetal Medicine*, 1979 b, Thomas, Springfield.
Pharoah P. O. D., Alberman E. *et al.*, *Lancet*, 1977, **1**, 34.
Polani P. E., *Guy's Hosp. Rep.*, 1973, **122**, 53.
Population Reports, Oral Contraceptives-Update on Usage, Safety and Side Effects, 1969, Ser. A, n. 5, p. 133.
Queenan J. T., Gadow E. C., *Obstet. Gynecol.*, 1975, **35**, 648.
Ramzin A. *et al.*, *J. Perinat. Med.*, 1973, **1**, 60.
Rennert O. M., *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1975, **18**, 177.
Reynolds D. W., Stagno S., Alford C. A., *Teratology*, 1978, **17**, 179.
Roberts C. J., Lowe C. R., *Lancet*, 1975, **1**, 498.
Rush D., *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, 1974, **81**, 746.
Santos-Ramos R., Duenhoelter J. H., *Obstet. Gynecol.*, 1975, **45**, 279.
Schulman J. D., *Res. Reprod.*, 1974, **6**, 1.
Scrimgeour J. B., *Practitioner*, 1978, **220**, 612.
Shaw A. ed., *Pediatrician*, 1974, **3**, 141.
Shepard T. H., *Proven and Suspected Human Teratogens. How Can We Sort Them Out?*, in Crichton J. U. ed., *Safe Drugs for Canadian Children. Rep. of 3° Canadian Ross Conference on Pediatric Research*, 1978, Ross Laboratories, Montreal, p. 9.
Simpson W. J., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1957, **73**, 808.
Stenchever M. A., Hempel J. M., MacIntyre M. N., *Obstet. Gynecol.*, 1967, **30**, 683.
Stern H., Tucker S. M., *Br. Med. J.*, 1973, **1**, 268.
Sternberg J., *Can. Med. Assoc. J.*, 1973, **109**, 51.
Stevenson A. C., Johnston H. A. *et al.*, *Bull. WHO*, 1966, suppl.
Suzumori K., Yagami Y., *Teratology*, 1975, **12**, 303.
Szulman A. E., *N. Engl. J. Med.*, 1965, **272**, 811.
Targett C. S., Gunesee H. *et al.*, *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, 1973, **80**, 815.
Thiersch J. B., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1952, **63**, 1298.
Thiersch J. B., *CIBA Found. Symp. on Congenital Malformations*, 1960, Churchill, London.
Thorburn M. J., Wynter H. H., Bell R., *Trop. Geogr. Med.*, 1969, **21**, 147.
Tomlin P. J., *Br. Med. J.*, 1979, **1**, 779.
Tuchmann-Duplessis H., *Drug Effects on the Fetus*, 1975, ADIS Press, Sidney.
Verma U., Weiss R. R. *et al.*, *Obstet Gynecol.*, 1979, **53**, 660.
Walton *et al.*, *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1973, **137**, 753.
Warkany J., *Teratology*, 1978, **17**, 353.
Warkany J., Beandry P. H., Hornstein S., *Am. J. Dis. Child.*, 1960, **97**, 274.
WHO Chron., 1975 a, **29**, 102.
WHO Chron., 1975 b, **29**, 87.
Wilkinson J. L., *J. R. Soc. Med.*, 1979, **72**, 432.
Willis R. W., *Borderland of Embryology and Pathology*, 1958, Butterworths, London.
Wynter H. H., Persaud T. V. N., *J. Trop. Pediatr.*, 1972, **18**, 293.
Yoshinaga K., Rice C. *et al.*, *Biol. Reprod.*, 1979, **20**, 294.

TRIVEDI V. N. PERSAUD

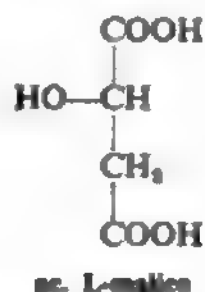
MALHERBE, MALATTIA DI: V. EPITELIOMA CALCIFICO DI MALHERBE (V, 2448).

MALICO ACIDO

F. *acide malique*. - I. *malic acid*. - T. *malische Säure*. - S. *ácido malico*.

L'ac. malico è un ossiacido dicarbossilico che si forma nei cicli terminali del metabolismo ossidativo. La sua formula di struttura, nella configurazione L, che è quella metabolicamente attiva, è la seguente:

$$\begin{array}{c} COOH \\ | \\ HO{-}CH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

ac. L-malico

I pK dei due gruppi carbossilici sono 3,40 e 5,11 per cui, in condizioni fisiologiche, l'ac. m. è presente nelle cellule come ione malato.

Il processo metabolico più importante in cui interviene l'ac. m. è il *ciclo degli acidi tricarbossilici* (v. CICLI METABOLICI). Esso si forma dall'ac. fumarico, COOH—CH = CH—COOH per addizione di una molecola di acqua al doppio legame, catalizzata dall'enzima fumarasi in maniera stereospecifica. In altre parole, H e OH si addizionano al doppio legame in posizioni *trans*, tali che l'OH si trovi sempre dalla parte che dà luogo all'isomero L. L'ac. m., a sua volta, viene trasformato in ac. ossalacetico per sottrazione di 2 atomi di H dal gruppo HOCH, catalizzata dall'enzima malatodeidrogenasi che possiede come cofattore il NAD.

$$\text{ac. malico} + NAD^{\oplus} \rightleftarrows \text{ac. ossalacetico} + NADH + H^{\oplus}$$

Il ciclo degli acidi tricarbossilici si svolge all'interno del mitocondrio, e l'ac. m. attraversa liberamente la parete mitocondriale in virtù di un sistema di trasporto attivo specifico per esso e per l'ac. succinico. Questa situazione è molto importante per la diffusione nel citoplasma degli equivalenti di riduzione del NADH intramitocondriale, che non è diffusibile come molecola *in toto*. Poiché la malatodeidrogenasi catalizza la reazione in ambedue i sensi, essa può trasferire gli equivalenti di riduzione del NADH sull'ac. ossalacetico intramitocondriale. La malatodeidrogenasi extramitocondriale lo deidrogena nuovamente riformando NADH + H$^{\oplus}$. L'ac. ossalacetico così prodottosi può a sua volta ritornare all'interno del mitocondrio e ricominciare il ciclo («spola» o *shuttle* dell'ac. m.).

L'ac. m. è anche la molecola chiave per l'inizio della *gliconeogenesi* (v. GLICIDI) a partire dagli intermediari del ciclo degli acidi tricarbossilici. Infatti essa può uscire dal mitocondrio ed essere trasformata, nel citoplasma, in ac. ossalacetico dalla malatodeidrogenasi extramitocondriale. L'ac. ossalacetico dà quindi luogo ad ac. fosfoenolpiruvico ad opera della fosfoenolpiruvato-carbossilasi.

Nelle piante e in molti microrganismi la gliconeogenesi può avvenire anche a partire dagli acidi grassi attraverso l'acetil-CoA, per mezzo del *ciclo del gliossilato* (v. CICLI METABOLICI). Anche in questo ciclo l'ac. m. ha un ruolo preponderante perché si forma in una reazione specifica, che è assente negli animali (malatosintetasi). L'assenza della malatosintetasi fa sì che gli animali non possano produrre carboidrati dai grassi.

GIUSEPPE ROTILIO

MALLEOMYCES GENERE

(lat. e gr. 'micete della morva')

Il genere *Malleomyces* (con le specie *M. mallei* e *M. pseudomallei*), dopo un breve inserimento tassonomico nel genere *Actinobacillus* (v. ACTINOBACILLUS GENERE), è stato riclassificato nel genere *Pseudomonas* (v. PSEUDOMONAS GENERE); le specie *Ps. pseudomallei* e *Ps. mallei* sono rispettivamente gli agenti etiologici della melioidosi (v.) e della morva (v.).

RED.

MALNUTRIZIONI

F. *malnutritions*. - I. *malnutritions*. - T. *Nahrungsmängel*. - S. *malnutriciones*.

SOMMARIO

Definizione e cenni di etiopatogenesi

La malnutrizione è il processo o lo stato morboso dovuto a insufficiente apporto o a difettoso assorbimento o utilizzazione degli alimenti e a errori o a squilibri fra i vari componenti della dieta, per i quali l'organismo non viene a coprire qualitativamente e quantitativamente il proprio fabbisogno di fattori alimentari essenziali.

Con un significato più estensivo, nel termine m. possono essere comprese anche le conseguenze patologiche dovute a eccessi di alimentazione in genere (obesità [v.]) o a eccessiva incongrua introduzione di alcuni elementi nutritivi, come ad es. le ipervitaminosi A e D, le quali sono al limite con le intossicazioni.

Le m., come malattie sia da carenza sia da eccessi di alimentazione, costituiscono uno dei più importanti fattori predisponenti e coadiuvanti nell'etiologia di molte malattie, da quelle infettive a quelle del ricambio e circolatorie. Intese nel loro significato più restrittivo, ma forse più pertinente, di malattie da carenza, le m. costituiscono una delle più gravi piaghe sociali, colpendo spesso intere popolazioni ed essendo strettamente legate alle strutture sociopolitiche e alle condizioni economiche di intere regioni e di certe classi sociali.

Le conoscenze fisiologiche dei fabbisogni nutritivi ed un'ampia sperimentazione biochimica e di patologia hanno chiarito l'etiopatogenesi di molti tipi di m., isolando singole sindromi carenziali, bene individuate anche clinicamente, e hanno fornito i criteri etiologici per la classificazione. Va tuttavia tenuto presente che raramente le m. spontanee sono riportabili a singole e bene individuabili carenze di fattori nutritivi, come nel caso di alcune avitaminosi; la molteplicità delle alterazioni anatomopatologiche e funzionali, dovute alla concomitanza di plurime, anche se incomplete, carenze di fattori nutritivi, è causa di quadri morbosi oltremodo variabili.

Anche se possono risaltare i segni di alcune carenze specifiche, trattandosi di carenze associate, gli episodi acuti di m. e i segni di carenze specifiche, sarebbero paragonabili, secondo N. Jolliffe, alle parti emerse del grosso *iceberg* delle gravi e molteplici lesioni che rimangono invece sommerse nell'oceano della m. cronica primaria.

Nello studio dell'etiopatogenesi delle m. si deve tener conto che queste non si producono per un rapido passaggio da condizioni ottimali di vita a condizioni di carenza,

TAB. I. CLASSIFICAZIONE ETIOPATOGENETICA DELLE MALNUTRIZIONI

Malnutrizione primaria
- da carenze dietetiche globali;
- da carenze dietetiche singole (proteine, vitamine, altri).

Malnutrizione secondaria
- da difficoltà all'ingestione (stenosi esofagea, miastenia grave, etc.);
- da alterato assorbimento (insufficienza pancreatica, sindrome da malassorbimento, ittero ostruttivo, gastroresezione, etc.);
- da alterata utilizzazione (diabete mellito);
- da aumentato consumo (febbre, ipertiroidismo, allattamento, gravidanza);
- da aumentata escrezione (enteropatie proteinodisperdenti);
- da turbe delle abitudini alimentari (anoressia nervosa, sindromi neurotiche, bulimia);
- da farmaci (effetto dell'isoniazide sulla Vit. B_6, della difenilidantoina sull'ac. folico, etc.).

ma attraverso un graduale verificarsi di stati carenziali che portano allo scadimento dell'intero organismo e alla compromissione funzionale e anatomica, a volte irreversibile, di interi sistemi.

Alla fase dei compensi che possono avvenire nelle croniche condizioni di m., all'esaurimento graduale delle riserve dei fattori nutritivi, all'aggravamento dello stato carenziale, seguono le lesioni biochimiche, accertate del resto solo per alcune carenze, i danni funzionali e le lesioni anatomiche.

Dal punto di vista etiologico, una prima distinzione va fatta tra le m. *primarie*, in cui il fattore etiologico è rappresentato da una dieta carente (qualitativamente o quantitativamente) e le m. *secondarie*, nelle quali il soggetto, pur disponendo di una dieta adeguata, non è in grado di utilizzarla normalmente (tab. I).

Malnutrizioni primarie

Le m. primarie sono causate da un apporto inadeguato in calorie e in fattori alimentari essenziali, con quadri morbosi diversi a seconda della gravità, del tipo, delle associazioni delle singole carenze oltre che della loro durata e progressione. Questa forma di m. è particolarmente frequente nei paesi economicamente sottosviluppati e, nello stesso paese, la sua prevalenza è inversamente proporzionale al reddito familiare.

M. primarie da apporto inadeguato in fattori alimentari essenziali e vitamine possono essere legate anche a variazioni nelle tecniche di preparazione degli alimenti (ad es., il passaggio all'uso di riso brillato ha provocato in Oriente la comparsa di beri-beri endemico; come l'uso prevalente di verdure in scatola può portare a deficienze nutrizionali multiple) o a diete squilibrate; in breve tutte le condizioni che portano alla non osservanza dei ben acquisiti postulati della scienza della nutrizione possono costituire fattori di m.

Rimandiamo alle voci ALIMENTI e DIETETICA per quanto concerne il contenuto in calorie e in fattori essenziali degli alimenti stessi; in questa sede ricordiamo che i molteplici fattori che portano alla m. primaria possono essere ordinati o classificati secondo i criteri dell'etiologia generale, distinguendoli in *fattori indiretti* o *coadiuvanti intrinseci* (fisiologici e patologici) ed *estrinseci* e in fattori *diretti* o *determinanti*. Questi ultimi sono costituiti dalla carenza singola o multipla dei fattori nutritivi essenziali, in qualsiasi modo questa venga a prodursi. L'interesse della conoscenza dei fattori etiologici indiretti intrinseci ed estrinseci, anche se essi appaiono a volte lontani dalla m., riposa sul fatto che l'intervento su ognuno o sull'insieme di alcuni di essi costituisce un mezzo di prevenzione della m. stessa.

Fattori intrinseci sono quelli *fisiologici* come l'età, il sesso, le condizioni di vita e di lavoro. Nella prima *età* si ha un più elevato fabbisogno nutritivo qualitativo e quantitativo per unità di peso corporeo rispetto all'età adulta. Il fabbisogno proteico va dai 3 g/kg nei primi 3 mesi a 2,4 g/kg al 5° anno, ad 1,0-1,5 g/kg nell'adulto. La cachessia, o marasma, si ha nel 1° anno di vita per insufficiente apporto calorico e proteico; il kwashiorkor si ha molto più frequentemente dopo lo svezzamento; le anemie ferroprive si hanno verso i 6 mesi di età, quando diminuiscono le riserve di ferro; il rachitismo è una malattia dell'infanzia.

Le conseguenze della m. nei primissimi anni di vita sono di grande rilevanza per lo sviluppo cerebrale e corporeo.

In cattive condizioni di nutrizione il tasso di crescita rimane normale nella vita intrauterina e nei primi 6 mesi dalla nascita, ma rallenta dopo il 6° mese e ancor più al 2° e 3° anno di vita. Dopo questo periodo si può avere un ritorno al tasso di crescita normale; ma ciò che si è perduto non può essere ripreso e la statura dell'adulto rimane inferiore alla media.

Nell'uomo il periodo della massima crescita del cervello avviene negli ultimi 3 mesi della vita prenatale e nei primi 18-24 mesi della vita postnatale. Esperimenti con animali dimostrano che anche gradi lievi di m., durante i periodi di più rapido sviluppo, interessano il volume, il peso, la struttura, il numero delle cellule del cervello e che queste modificazioni non sono reversibili anche se l'animale è in seguito mantenuto ad una dieta ben bilanciata e sufficiente. Si può ritenere che il cervello umano non si comporti diversamente da quello di altre specie di animali e che possano prodursi modificazioni nello sviluppo e nelle capacità intellettuali dei soggetti colpiti da m. in certi periodi della vita, anche se riesce difficile separare le conseguenze della m. da quelle dell'ambiente miserevole e dello scadimento socioeconomico che accompagnano sempre la m. In Giamaica, i bambini fra i 6 e gli 11 anni, già ricoverati in ospedale per m. nei primi 2 anni di vita, presentavano sviluppo intellettuale e statura inferiori rispetto ai controlli (coetanei e fratelli) e nella scuola stessa erano tenuti in disparte perché meno svegli, più timidi e poco vivaci (Tizard).

La *gravidanza* comporta quadri di m. da carenza di ferro e di calcio, specie nelle gravidanze multiple, per sottrazione da parte del feto di questi fattori. Un'adeguata prevenzione, con supplementi di proteine e ferro (+ 70 g di proteine e 1-2 mg di ferro per giorno), è consigliabile nella donna in condizioni nutritive al limite della carenza. Durante l'allattamento la concentrazione delle proteine nel latte non sembra essere influenzata dallo stato di nutrizione della madre, la quale viene ad attingere alle proprie riserve. Si calcola che l'allattamento per 6 mesi richieda un supplemento di ca. 1000 cal e 10-15 g di proteine al giorno. Certe carenze materne però si ripercuotono sui figli, come nel caso delle ipovitaminosi A e B_1.

I *fattori intrinseci patologici* vengono presi in considerazione fra le cause di m. secondarie. Vanno qui ricordate le malattie infettive, le quali possono far precipitare uno stato di m. latente, come avviene in certe popolazioni in difficoltà nutritive. Alcune infezioni virali dell'infanzia, come il morbillo, possono portare al kwashiorkor. Nelle malattie infettive, specie di lunga durata, si ha un bilancio azotato negativo, complicato dalla ridotta introduzione di cibo e di proteine per consuetudini irrazionali di alimentazione e per la inappetenza dei pazienti.

I *fattori estrinseci* di m. comprendono tutte quelle condizioni ambientali, economiche, sociali, politiche, religiose e di costume le quali in vario modo agiscono sulla *produzione*, la *disponibilità* degli alimenti e sulle *abitudini alimentari* e fanno della *m. primaria* un appannaggio della miseria e del sottosviluppo. I dati della FAO per il 1974 indicano che l'apporto calorico e proteico è strettamente in rapporto con il reddito e che ca. 460 milioni di individui nel mondo hanno cibo insufficiente per essere in buona salute. Questi fattori estrinseci vengono a dare incidenza ai fattori fisiologici sopra ricordati, i quali non avrebbero alcuna o scarsa rilevanza ai fini della produzione di una m. primaria, se le condizioni di nutrizione fossero buone. Fra i fattori limitanti la *produzione* degli alimenti vanno ricordate le caratteristiche geo-

fisiche del territorio, la scarsa fertilità del suolo, le condizioni climatiche, i metodi arretrati di coltivazione, il non uso dei fertilizzanti, il depauperamento del suolo, l'azione devastatrice dell'uomo per ignoranza e miseria, la non conoscenza di colture diverse e più appropriate, etc., condizioni tutte che portano ad una limitata varietà di coltivazioni e a prodotti quantitativamente insufficienti e spesso di scarso valore biologico, ad es. per inadeguatezza della quota proteica (la manioca non contiene quasi affatto proteine; il mais solo un 10% di proteine di scarso valore biologico, etc.). Questi fattori incidono anche sull'allevamento del bestiame, il quale non è in grado di assicurare una sufficiente integrazione proteica.

La *disponibilità* degli alimenti dipende, oltre che dalla produzione, dai mezzi di conservazione, dalle tecniche di trattamento, dalla distribuzione dei prodotti raccolti, strettamente dipendenti dal livello economico e da una buona tecnologia, la quale utilizza i più moderni metodi di conservazione (dall'inscatolamento alla liofilizzazione) per non parlare di quelli tradizionali, ma tutti essenziali per una buona distribuzione. Un congruo *trattamento* degli alimenti serve a rendere più appetibili e più digeribili certi cibi e permette anche il loro arricchimento con quei componenti e elementi nutritivi di cui possono scarseggiare (tiamina aggiunta al riso brillato, niacina alla farina di mais, vitamine A e D alla margarina e al latte scremato, proteine sotto forma di concentrati).

La *distribuzione* efficiente, associata ad un regime di scambi e commerci, impedisce la sovrabbondanza di certi alimenti nei distretti di produzione e la scarsità in altri e permette la disponibilità per più ampi strati di popolazione anche di quegli alimenti che non sono prodotti sul posto e che, se importati, permettono una dieta quanto più possibile bilanciata e sufficiente.

Malnutrizioni secondarie

Le m. secondarie sono legate a condizioni o processi patologici che possono interferire sull'introduzione, sull'utilizzazione e sull'assorbimento degli alimenti in genere o in modo selettivo di alcuni elementi nutritivi, mentre l'apporto e il rifornimento quantitativo e qualitativo dei fattori alimentari sarebbero adeguati e sufficienti. Questi quadri clinici di sottonutrizione e m. colpiscono singoli individui e l'accertamento etiologico è diretto a individuare i processi morbosi primitivi che costituiscono la causa determinante di queste m. secondarie. Queste sindromi dette da malassorbimento (v. MALASSORBIMENTO, SINDROME DA) possono avvenire per lesioni dell'apparato digerente, e degli organi a questo collegati, o per danni funzionali dell'assorbimento.

Possono essere compromessi: l'*ingestione del cibo* (anoressie anche su base psichica, alterazioni gravi dell'apparato di masticazione, malattie della bocca, stenosi dell'esofago, neoplasie dello stomaco, etc.); l'*assorbimento* per troppo rapido passaggio del cibo nell'intestino per fistole gastrocoliche e digiunocoliche, per cortocircuiti, in seguito ad ampie resezioni chirurgiche dell'intestino tenue per malattie organiche (tubercolosi, malattia di Crohn, carcinomatosi, morbo celiaco, steatorrea idiopatica, sprue tropicale, alcolismo, etc.); i *processi digestivi* per malattia fibrocistica del pancreas, pancreatiti, mancanza di bile, etc. Altre cause possono essere l'*intolleranza* a certi componenti della dieta per difetti enzimatici ereditari; la *sottrazione di nutrimento* nella parassitosi intestinale associata quasi sempre a quelle condizioni socioeconomiche e di igiene che rientrano fra le cause delle m. primarie.

Classificazione clinica

Premessa

Le m. sono classificate clinicamente sulla base dei fattori nutritivi carenti. Questo criterio etiologico, anche se è il più valido, trova difficoltà ad essere pienamente osservato per le considerazioni sopra esposte.

Anche nel caso delle avitaminosi (v.), solo per alcune è evidente la carenza di un singolo fattore (scorbuto [v.], xeroftalmia, rachitismo [v.], avitaminosi K; carenza di riboflavina; etc.). Altre avitaminosi insorgono quando le diete sono insufficienti o squilibrate e la carenza della singola vitamina viene ad essere una delle cause, anche se la principale. Un esempio classico è la pellagra (v.), associata a m. proteico-calorica dovuta all'alimentazione a base di mais e di pochi altri alimenti con impossibilità, quindi, d'introdurre la niacina o i suoi precursori, e con una patologia (fegato grasso, diarrea, dermatite) che si riscontra anche nella m. proteico-calorica in altri periodi della vita, nella quale m. la somministrazione della niacina è inefficace. Lo stesso può dirsi per il beri-beri (v.) in cui c'è carenza di tiamina, o a causa di un'alimentazione con riso brillato o con cereali molto raffinati, cioè per uno squilibrio della dieta prevalentemente composta di carboidrati, o per alcolismo cronico.

Sono anche da ricordare m. da carenza di minerali (ferro, iodio, etc.).

Le m. più diffuse, quelle che sono alla base della «fame nel mondo» sono costituite dai grandi quadri della *m. calorica* e della *m. proteico-calorica.*

Malnutrizione calorica

È la più diffusa e frequente di tutte le m. e si sviluppa per condizioni di sottoalimentazione o denutrizione croniche (fame) e acute (digiuno, inanizione), sia nella forma primitiva sia in quella secondaria, con prevalente deficit delle classi di alimenti fornitori di energia. È una sindrome che colpisce prevalentemente l'adulto, poiché le carenze nella prima infanzia portano ai quadri della m. proteico-calorica.

La m. calorica si accompagna a perdita di oltre il 25% del peso corporeo, e a modificazioni quantitative dei vari componenti dell'organismo. I depositi adiposi si riducono di oltre l'80%, con scomparsa del grasso mesenterico e perirenale; il liquido extracellulare si mantiene inalterato ma, data la riduzione del peso corporeo, raggiunge valori percentuali più alti di quelli normali, con un aumento relativo; la massa cellulare si riduce di oltre il 20-25% per l'atrofia di tutti gli organi (eccettuato il cervello e, in parte, il sistema endocrino) specie della muscolatura volontaria, di quella liscia e del miocardio, con riduzione del peso del cuore e conseguente caduta della pressione arteriosa. Una cospicua atrofia dell'apparato gastroenterico, specie dell'intestino tenue, porta ad una grave riduzione o alla perdita di ogni capacità di assorbimento, con conseguente diarrea.

Nella m. calorica cronica ottenuta nell'esperimento del Minnesota con volontari alimentati per 6 mesi con 1600 cal invece del fabbisogno di 3500, la perdita di peso era dapprima rapida, poi rallentava fino ad arrestarsi quando raggiungeva un tasso del 25%, per la riduzione del metabolismo basale, per la minore energia richiesta per gli spostamenti del corpo divenuto più leggero, per la riduzione di ogni movimento volontario (Keys e coll.).

Nella m. cronica l'aspetto generale è emaciato, la pelle cadente, assottigliata, secca, non elastica; l'individuo è apatico; si ha bradicardia e ipotensione, come pure caduta del tasso di emoglobina a 8-12 g/100 ml di sangue, con anemia normocitica. Le facoltà intellettuali, a parte lo stato di apatia, sono mantenute, ma si hanno modificazioni del carattere e del normale comportamento sociale. La presenza di edema è un segno pressoché costante di queste condizioni (edema da fame). La patogenesi dell'edema riconosce molti fattori, quali: la diminuita concentrazione delle albumine plasmatiche (che però non è in

sicuro rapporto con l'estensione dell'edema); un eccesso di aldosterone; la riduzione della massa e della tensione dei tessuti che, insieme alla diminuita elasticità della cute, possono favorire l'accumulo di liquido extracellulare; le grandi quantità di liquidi introdotte anche come veicolo dello scarso cibo, etc.

Il digiuno è tollerato per un certo tempo purché vi sia un adeguato rifornimento di acqua. A parte un certo grado di sofferenza, vi è poca perdita dell'efficienza fisica e mentale anche dopo 14 giorni di digiuno. La caduta di peso corporeo nei primi 2-3 giorni è dovuta ad una riduzione dell'acqua nell'organismo. Segue un periodo con perdita di 300-400 g di peso al giorno a seconda del grado di attività. Gli edemi sono in genere assenti o rarissimi. Obesi trattati con digiuno completo per molte settimane e mesi, con integrazioni vitaminiche, hanno presentato edemi di modica intensità solo in un caso su 13 (Thomson e coll.).

Nel digiuno, dopo l'utilizzazione di tutte le scorte di carboidrati (glicogeno) nelle prime 24-36 h, si ha il catabolismo delle proteine e dei lipidi. Il catabolismo dei lipidi è quello che provvede la maggior parte dell'energia richiesta e si accompagna ad un aumento degli acidi grassi liberi nel plasma, a chetonemia e ad un certo grado di acidosi. Il catabolismo proteico è chiamato a fornire il 10-20% del fabbisogno energetico totale. Si ha una diminuzione delle sintesi proteiche, la quale non avviene omogeneamente per tutte le classi di proteine: le γ-globuline non si riducono, si riducono di poco le albumine, mentre diminuisce la secrezione di enzimi digestivi.

Malnutrizione proteico-calorica

Le sindromi di m. proteico-calorica insorgono nei primi 5 anni di vita e possono portare al *marasma* o *cachessia* infantile e al *kwashiorkor*. *Marasma* o *cachessia infantile*: è l'equivalente nell'infanzia delle sindromi di grave m. e d'inanizione nell'adulto ed è conseguenza di una grave riduzione dell'apporto energetico e di tutti gli elementi nutritivi per mancanza di nutrimento in generale, con deficit calorico cui si accompagna quello proteico. Il 1° anno di vita è il più colpito: può verificarsi durante l'allattamento con latte insufficiente in ambiente di estrema povertà e in pessime condizioni igieniche; ma è più frequente dopo lo svezzamento, con diete insufficienti fatte di latte diluito e pappe di farinacei. La cachessia fra il 1° e il 5° anno è associata con la fame e segue a periodi di inanizione dopo malattie infettive e gastroenteriti. È caratterizzata da estrema emaciazione, cute avvizzita, peso al disotto del 60% del normale, diarrea, vomito, fame violenta o anoressia. Gli edemi sono assenti; le albumine del plasma non sono modificate.

Il *kwashiorkor* è una grave m. proteica che colpisce i bambini sotto i 5 anni di età, alimentati con una dieta che può anche fornire un adeguato apporto calorico, sotto forma principalmente di carboidrati, ma è carente in proteine. L'argomento è trattato sotto la voce KWASHIORKOR.

Accanto ai quadri delle sindromi estreme della m. proteico-calorica, il rallentamento della crescita in altezza, o l'arresto, o una caduta della curva del peso, sono i primi effetti di una dieta inadeguata in apporto calorico e proteico. Nelle popolazioni dove il kwashiorkor e la cachessia infantile sono endemici, un gran numero di bambini è più piccolo di statura e pesa meno della media dei bambini di pari età. Anche se essi non presentano altri segni di sofferenza, vanno tenute presenti le ripercussioni che queste forme di m. avranno sullo sviluppo corporeo nell'età adulta e la minore resistenza alle infezioni di ogni genere, le quali a loro volta possono scatenare le sindromi del kwashiorkor e della cachessia infantile.

Bibliografia

Davidson S., Passmore R., *Human Nutrition and Dietetics*, 1966, 3 ed., Livingstone, Edinburgh.
Jolliffe N., *Metabolism*, 1955, **4**, 191.
Keys A., Brozek J. *et al.*, *The Biology of Human Starvation*, 1950, Univ. Minnesota Press, Minneapolis.
McCance R. A., Widdowson Elsie M., *Caloric Deficiences and Protein Deficiencies*, 1968, Churchill, London.
Passmore R., Robson J. S. eds., *Nutritional Diseases*, in *A Companion to Medical Studies*, III/1, 1974, Blackwell, Oxford, p. 241.
Scrimshaw N. S., Behar M., *Causes and Prevention of Malnutrition*, in Beaton G. H., McHenry E. W. eds., *Nutrition. A Comprehensive Treatise*, II, 1964, Academic Press, New York.
The State of Food and Agriculture, 1975, FAO, Roma.
Thomson T. J., Runcie J., Miller V., *Lancet*, 1966, **2**, 992.
Tizard J., *WHO*, 1974, February-March, p. 10.
Trowell H. C., Davies J. N. P., Dean R. F. A., *Kwashiorkor*, 1954, Arnold, London.

EUGENIO BONETTI

MALOCCLUSIONE

Sin.: disgnazia. - F. *malocclusion.* - I. *malocclusion.* - T. *Missokklusion.* - S. *maloclusión.*

Per malocclusione s'intende un alterato rapporto dei denti (v.) fra loro, sia nel contatto prossimale sulla stessa arcata, sia nel contatto occlusale con i denti dell'arcata opposta.

Alla base di tali alterazioni stanno cause ereditarie e congenite, e cause acquisite. Le prime influenzano lo sviluppo dello scheletro facciale, la forma e la dimensione dei denti e il comportamento dei tessuti molli.

Le cause acquisite possono essere strettamente legate alla componente dentale della m. e sono dovute ad abitudini viziate (ad es. suzione del dito) e a condizioni patologiche dei tessuti vicini (ad es. ostruzione nasale), o sono legate al comportamento anomalo dei tessuti molli (ad es., la deglutizione atipica che provoca l'81% di m. secondo Ritz).

Le m. si possono distinguere in: *a*) anomalie che interessano i singoli denti per quanto riguarda il numero, la forma, la posizione e la direzione dell'asse maggiore; *b*) anomalie che interessano una singola arcata dentale o gruppi di denti e che vanno distinte secondo le tre direzioni dello spazio in: anomalie sagittali, anomalie trasversali e anomalie verticali; *c*) anomalie che riguardano il rapporto occlusale tra le due arcate sempre in senso sagittale, trasversale e verticale.

Nello stesso soggetto possono essere presenti contemporaneamente anomalie appartenenti a più categorie.

Le m. si inseriscono nel più ampio capitolo dell'ortognatodonzia, che si propone di conseguire un buon allineamento dei denti sulle arcate (fine estetico non trascurabile), e soprattutto di ottenere una migliore funzione dell'apparato stomatognatico, premessa essenziale per un normale sviluppo fisico e psichico dell'individuo.

V. ORTOGNATODONZIA.

GUIDO GRIPPAUDO

MAL ROSSINO: V. ERISIPELOIDE (VI, 44).

MALTO

F. *malt.* - I. *malt.* - T. *Malz.* - S. *malta.*

La definizione di malto, nell'interpretazione più larga della parola, si riferisce al cereale in genere, germinato e torrefatto: particolarmente, però, all'orzo (*m. d'orzo*) e al

frumento (*m. di frumento*). Entrambi trovano largo impiego sia nell'industria farmaceutica e dietetica sia nell'industria della birra.

Estratto di malto. – È un estratto ottenuto per via enzimatica da cereali germinati, avente consistenza diversa, da pastosa a secca, e composizione variabile in base alla materia prima e ai procedimenti impiegati per la produzione.

L'estratto di m. contiene, in primo luogo, i prodotti di scissione dell'amido e delle proteine, cioè: destrina, maltoso, peptoni e aminoacidi, oltre alle sostanze minerali solubili e agli enzimi. Per la loro composizione chimica gli estratti di m. possiedono un buon valore calorico (3000 cal/kg nell'estratto in pasta; 3800 nell'estratto secco). Le sostanze contenutevi sono tutte presenti in forma facilmente assimilabile, con prevalenza di glicidi solubili (destrina e maltoso).

In commercio si trova una grande quantità di estratti di m. destinati alla alimentazione, i quali hanno tutti la stessa efficacia. Gli estratti di m., oltre che in forma pura, vengono presentati anche in combinazione con gli altri alimenti: sono, particolarmente, combinazioni di estratto di m. con latte, uova, cacao.

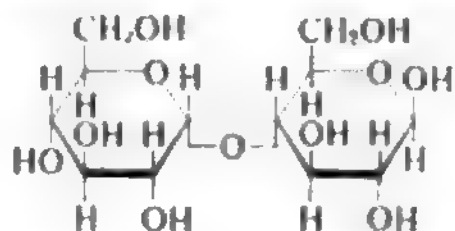
Gli estratti di m. si prestano assai bene anche per combinazioni medicinali, cioè sia per coprire sapori sgradevoli sia per essere usati come veicoli, sia come componenti ad azione nutritiva.

MARCELLO PICCIONI

MALTOSO

Sin.: maltosio; zucchero di malto; maltobioso. - F. *maltose*. - I. *maltose*. - T. *Maltose*. - S. *maltosa*.

Il *maltoso* è un disaccaride formato dall'unione di 2 molecole di D-glicoso: l'unione tra le due molecole è realizzata mediante *legame monoglicosidico* tra il gruppo glicosidico di una molecola e il gruppo alcolico secondario, in posizione 4, dell'altra (α-D-glicopiranoside-4-D-glicopiranoso) e corrisponde alla seguente formula di struttura:

```
      CH2OH          CH2OH
    H |---O H      H |---O OH
     H               H
    \OH H/ \-O-\ OH H/
  HO                  \H
     H  OH           H  OH
```

Da soluzioni acquose o di alcali diluiti si ottiene la forma cristallina costituita da m. monoidrato: $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$; p. m. 360,31; $d <$ 1,540, a +20 °C; p. f. +102,5 °C, con decomposizione; solubilissimo in acqua (108 g/100 ml, a +25 °C), poco solubile in alcol, insolubile in etere.

Il m. è otticamente attivo e presenta il fenomeno della *mutarotazione*: $[\alpha]_D^{20} = +111{,}7° \rightarrow +130{,}4°$.

Il m. ha sapore dolce, di intensità minore di quello del saccaroso: rapportando la dolcezza di questo a 100, quella del m. è pari a 32,5.

Per la presenza di un gruppo glicosidico libero il m. ha *potere riducente* e forma, reagendo con la fenilidrazina, un osazone caratteristico: il *maltosazone*.

Se sottoposto a idrolisi, il m. fissa una molecola d'acqua e si scinde in 2 molecole di glicoso:

$$C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O \rightarrow 2C_6H_{12}O_6$$

L'idrolisi può effettuarsi scaldando il m. con un acido diluito, o ricorrendo all'azione di alcuni enzimi (*maltasi*). Tali enzimi (idrolasi) sono presenti in alcuni succhi digestivi, nei lieviti, in certi batteri, in alcune muffe e in molte piante superiori.

Il m. subisce la fermentazione ad opera di alcuni microrganismi. Si ammette che il m. sia dapprima idrolizzato, poi fermentato.

Il m. costituisce, accanto a tracce di glicoso, il prodotto finale dell'idrolisi dell'amido, operata dall'amilasi.

Nell'uomo il m. si forma per azione dell'amilasi salivare (*ptialina*) e dell'amilasi pancreatica (*amilopsina*) sull'amido e sul glicogeno degli alimenti. Esso si produce già a livello della cavità orale per l'azione idrolitica della *ptialina*, ma è soprattutto nell'intestino che l'amido è idrolizzato a m. dall'amilasi del succo pancreatico. Il m. viene, poi, idrolizzato a glicoso da una maltasi contenuta nel succo enterico.

Il m. è largamente diffuso nei vegetali; è particolarmente abbondante nei semi in germoglio (v. anche: GLICIDI, VII, 323).

RED.

MALVA

F. *mauve*. - I. *malva*. - T. *Malve*; *Käseppapel*. - S. *malva*.

Droga costituita da foglie e fiori di *Malva sylvestris* L. e di *M. nicaeensis* All. (famiglia Malvacee), erbe annue, la prima comune nei luoghi incolti in tutta Italia, la seconda specialmente nell'Italia centrale e meridionale.

Le foglie, con lungo picciolo, rotonde o reniformi, lunghe 3-5 cm, larghe 5-6 cm, palmatinervie, sono molli, pelose, hanno odore debole caratteristico, sapore mucillaginoso. I fiori sono fascetti ascellari, pedicellati.

Foglie e fiori contengono mucillagine e olio etereo. È stata inoltre segnalata, nelle foglie, la presenza di Vit. A, Vit. B_1 e Vit. C.

La malva è usata fin dall'antichità come infuso o decotto demulcente e protettivo, per applicazioni sulla cute o su talune mucose accessibili; trova ad es. impiego nelle medicazioni familiari degli ascessi dentali. Si somministra in dosi di 5 g o più come infuso (10%) o come estratto fluido.

EMANUELA ORTOLANI

MAMMELLA

F. *mamelle*. - I. *breast*. - T. *Brust*. - S. *mama*.

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA

SOMMARIO

Generalità

La mammella è un organo pari e simmetrico situato nella regione mammaria della parete toracica, ed è compresa tra la III e la VI costa in senso verticale, tra la linea parasternale e la linea ascellare anteriore in senso trasversale. Si presenta come un rilievo della cute, dovuto alla presenza, nella tela sottocutanea, di un gruppo di ghiandole tubulo-alveolari composte: le *ghiandole mammarie*.

Queste sono presenti in ambedue i sessi, ma raggiungono un completo sviluppo morfologico e funzionale soltanto nel sesso femminile durante il periodo della lattazione, essendo il loro secreto destinato a nutrire il bambino nei primi mesi dopo la nascita.

Conformazione esterna e interna

Dalla nascita fino all'inizio della pubertà non si notano nelle m. differenze sessuali di rilievo. Nel neonato si palpano come un corpicciolo della grandezza di una nocciolina, in un'area circolare, in complesso pianeggiante, del diametro di 1,5 cm, di colore roseo, che diventa più rossastro al centro, nella zona del capezzolo, zona che, però, è rilevata soltanto in alcuni soggetti, prevalentemente di sesso maschile, essendo per lo più sostituita da una depressione rotonda o in forma di fessura. Al 3°-4° giorno dopo la nascita la m. si fa sporgente, convessa e raggiunge la grandezza di una noce, ma nella 3ª-4ª settimana ritorna a spianarsi e poco si modifica fino all'inizio della pubertà, quando, tanto nel maschio quanto nella femmina, va incontro ad un brusco accrescimento, che nel maschio, salvo casi eccezionali di *ginecomastia primitiva*, si arresta subito, mentre nella femmina progredisce per tutto il periodo della pubertà.

Nella giovane donna vergine, sessualmente matura, la m. è un rilievo emisferico di tutta la regione mammaria (fig. 1), soggetto a grandi variazioni individuali di volume. In media misura 10-12 cm di diametro e 3-4 cm di spessore. Per effetto della gravità questo rilievo aumenta lievemente la sua curvatura nella parte più declive, che naturalmente varia nelle diverse posizioni del corpo, e si appiattisce alquanto nella parte opposta. Un *solco sottomammario*, appena accennato, la limita inferiormente; una più ampia depressione, che prende il nome di *seno*, la separa dalla corrispondente del lato opposto. Dal centro del rilievo si solleva il *capezzolo*, grossa papilla cutanea, dura, rosea, cilindrica o conica, del diametro, alla base, di 8-15 mm e alta fino a 1 cm. La superficie del capezzolo è rugosa, specialmente all'apice, dove, tra i solchi, si aprono 10-15 finissimi *pori lattiferi*. Il capezzolo è diretto in avanti e lateralmente, e si trova di solito a livello della IV o V costa a 10-12 cm dalla linea sternale media.

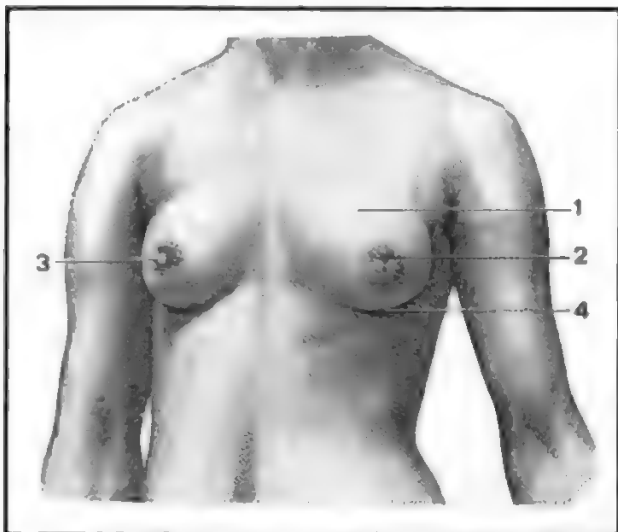



Fig. 1. Le m. in una giovane donna nullipara. 1) M.; 2) areola; 3) capezzolo; 4) solco sottomammario. (*Da Testut e Latarjet*).

Il capezzolo può anche essere insolitamente breve, oppure affondato, o anche invaginato in un'areola depressa; in condizioni patologiche può apparire appianato o retratto (fig. 12). Può mancare (*atelia*) o possono riscontrarsi capezzoli accessori (*politelia*) sulla stessa m. o anche distanti da questa, generalmente lungo una *linea del latte* (o *cresta lattea*) che si estende dall'ascella all'inguine fino alla superficie interna delle cosce. La presenza di capezzoli sovrannumerari può o meno accompagnarsi con la presenza di m. sovrannumerarie (polimastia, v. sotto).

Il capezzolo (fig. 1) è circondato dall'*areola*, area circolare di 3-4 cm di diametro, giallìccia o bruna nelle brune, rosea nelle bionde, un poco rugosa e scabra per la presenza di 5-20 piccole salienze granulose dovute a ghiandole sebacee, sovente sormontate da un esile pelo e disposte concentricamente (*tubercoli del Morgagni*). Sul resto della m. la cute è bianca, morbidissima, sottile, semitrasparente, cosicché lascia trasparire le vene che formano un reticolo sottocutaneo.

Nel maschio la m. è ridotta al capezzolo e all'areola, assai più piccoli che nella donna; il rilievo, però, può essere considerevole, specialmente nei soggetti adiposi e dopo i 50 anni di età.

Nella donna un lieve inturgidimento si manifesta ad ogni periodo mestruale; in gravidanza il volume aumenta considerevolmente, i tubercoli del Morgagni si fanno più sporgenti e forse anche più numerosi; si aggiungono ad essi i *tubercoli* del Montgomery, dovuti all'aumento di volume di ghiandole sudoripare apocrine, che reagiscono agli ormoni masteotropi come le ghiandole mammarie. La pigmentazione dell'areola aumenta e si estende alla base del capezzolo, mentre la sua delimitazione periferica si fa meno netta per la comparsa, tutto in giro, di un'*areola secondaria*, lievemente rilevata e anch'essa pigmentata, sebbene in misura minore e meno uniforme; sicché le due aree di differente pigmentazione appaiono ben evidenti.

Durante la lattazione le m. si mantengono grosse e turgide; il capezzolo si allunga alquanto. Cessata la lattazione le m. si riducono, ma persistono, almeno in parte, la pigmentazione dell'areola e l'allungamento del capezzolo. Dopo la menopausa le m. si fanno molli, grinzose, pendule.

Si deve tener presente che in molti soggetti il volume delle m. dipende dalla quantità di tessuto adiposo in esse contenuto; pertanto le m. più adatte all'allattamento non sono le più voluminose, ma quelle che alla palpazione lasciano percepire la maggior quantità di lobuli ghiandolari, riconoscibili per la loro consistenza.

La prominenza mammaria è determinata dal *corpo mammario*, formazione ben circoscritta, che comprende le ghiandole mammarie e tutta la parte del connettivo sottocutaneo in cui queste si espandono (fig. 2). Dal corpo mammario parte, lateralmente, un prolungamento che, circondando il margine inferiore del muscolo grande pettorale, si porta in alto e lateralmente (*prolungamento laterale* o *ascellare*).

La faccia superficiale del corpo mammario, convessa, è percorsa da creste fibrose, corrispondenti a retinacoli della cute, ed è cosparsa di lobuli adiposi, più o meno grossi e abbondanti nei vari soggetti. La faccia profonda, più liscia e pianeggiante, è separata dalla fascia propria del muscolo grande pettorale mediante la parte profonda lamellare della tela sottocutanea, alla quale aderisce. Poiché, a sua volta, la tela sottocutanea aderisce alla fascia pettorale e alla clavicola, funziona come *legamento sospensore della m.* (fig. 2).

Nelle sezioni perpendicolari alla superficie e passanti per il capezzolo si distinguono nettamente, nella massa del corpo mammario, una parte centrale, bianchiccia, consistente, che contiene i condotti galattofori maggiori, e una parte periferica, più molle, giallastra.

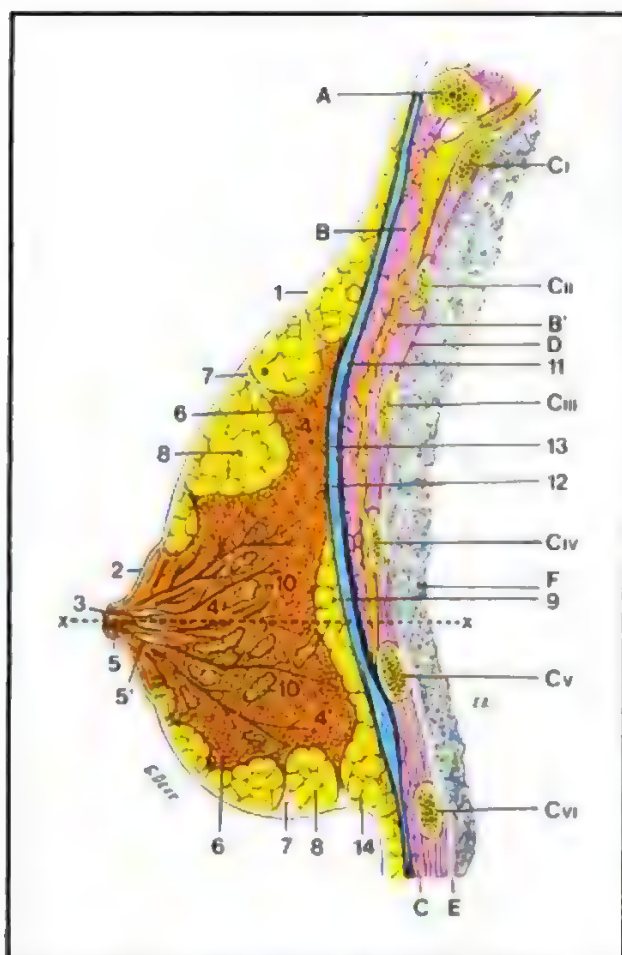



Fig. 2. L'involucro cellulo-adiposo della m., visto in sezione verticale del torace (soggetto congelato, lato destro, segmento laterale della sezione). C_{I}, C_{II}, C_{III}, C_{IV}, C_{V}, C_{VI}) I, II, III, IV, V, VI costa; A) clavicola; B) muscolo grande pettorale; B') muscolo piccolo pettorale; C) muscolo grande obliquo; D) muscoli intercostali; E) pleura; F) polmone; x-x) piano orizzontale passante per il capezzolo. 1) Cute della m.; 2) areola; 3) capezzolo; 4) parenchima mammario (porzione centrale), con: 4') sua porzione periferica; 5) dotti galattofori, con: 5') seni galattofori; 6) creste della ghiandola mammaria; 7) setti fibrosi, che continuano le creste fino al derma; 8) logge adipose; 9) strato adiposo retromammario; 10) lobuli adiposi intramammari; 11) fascia del muscolo grande pettorale; 12) fascia *superficialis* (legamento sospensore della m.); 13) strato di tessuto cellulare lasso, posto tra la fascia *superficialis* e la fascia del muscolo grande pettorale; 14) solco sottomammario. (*Da Testut e Latarjet*).

Struttura

Dato che le ghiandole mammarie raggiungono il pieno sviluppo soltanto nel periodo della lattazione, è opportuno seguirne i particolari di struttura dalla nascita alla vecchiaia, tenendo conto delle modificazioni mestruali, gravidiche e postgravidiche.

Nel *neonato* la m. è rappresentata da 20-25 tubicini epiteliali, non ancora tutti completamente canalizzati, che si affondano nel derma e nel sottocutaneo. In ciascun tubulo è già possibile distinguere uno stretto *condotto escretore* e una lieve dilatazione che prelude al *seno lattifero*, al limite profondo del derma. Dalla dilatazione partono, divergendo e formando diversi ordini di rami, i *condotti lobulari*, che terminano alquanto dilatati a fondo cieco. Tra i condotti escretori si riscontrano abbozzi di ghiandole sebacee e di follicoli piliferi, privi di pelo e destinati a regredire rapidamente; intorno alla zona del capezzolo vi sono anche abbozzi di ghiandole sudoripare.

Per tutto il periodo *impubere* la ramificazione dei condotti lobulari procede alla periferia dell'organo, un poco più rapidamente nelle femmine; alla fine del primo periodo mestruale, sempre nella parte periferica, compare qualche alveolo.

Nella *giovane donna*, sessualmente matura, ai 10-15 pori lattiferi, che si aprono sul capezzolo, corrispondono da 12 a 20 ghiandole mammarie, poiché alcuni condotti escretori si uniscono prima dello sbocco. Ciascuna ghiandola consta del condotto galattoforo (che ha un diametro di 1,7-2,3 mm e corre nel capezzolo), del seno lattifero o galattoforo (dilatazione fusiforme del diametro di 5-8 mm, situata alla base del capezzolo) e di un numero vario di condotti lobulari (che partono dal seno e si ramificano, terminando nelle loro ultime diramazioni periferiche con delle dilatazioni a fondo cieco o con delle gemmazioni, ma solo raramente con dei veri alveoli) (fig. 3). L'epitelio riposa sopra una sottile membrana propria, è pavimentoso, stratificato in corrispondenza del poro lattifero, ma tosto si fa cilindrico o cubico a due strati nei condotti escretori. Nei seni lattiferi le cellule interne diventano cilindriche, quelle esterne acquistano i caratteri di *cellule mioepiteliali* allungate e disposte a spira, e questa struttura si conserva nei condotti galattofori. Nei pochi alveoli le cellule interne sono cubiche, basse; di quelle esterne si vede distintamente soltanto il nucleo. Le cellule mioepiteliali sono così chiamate perché, pur derivando dall'epitelio, contengono filamenti contrattili simili a quelli delle cellule muscolari lisce. Le cellule mioepiteliali, nella fase di riposo, sono piccole e hanno un citoplasma chiaro. La loro funzione è ancora discussa, ma probabilmente concorre ad agevolare il flusso della secrezione lattea.

Il connettivo della tela sottocutanea, nel quale si ramificano i condotti galattofori, presenta, in immediata vicinanza di questi, dei caratteri particolari, per cui merita di

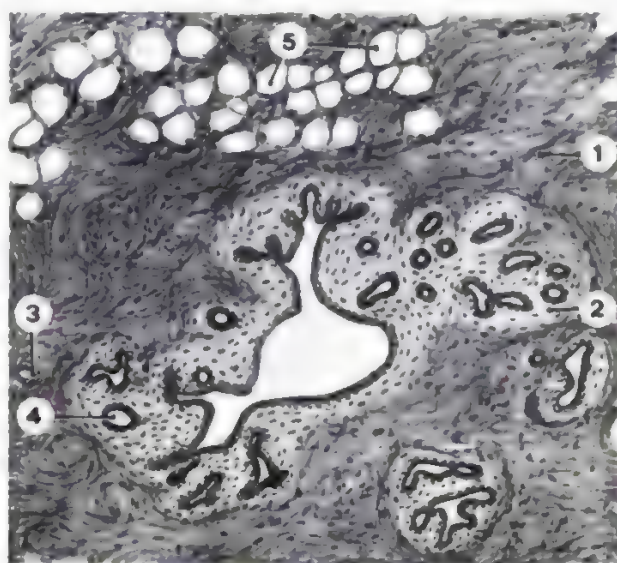



Fig. 3. Rappresentazione semischematica della sezione di una ghiandola mammaria in stato di riposo, in una donna di 37 anni. 1) Tessuto connettivo stromale; 2) connettivo mantellare; 3) arteria; 4) dotto alveolare; 5) cellule di grasso. (*Da Maximow, modificata*).

essere distinto, col nome di *connettivo mantellare*, da quello interposto, che prende nome di *connettivo stromale*.

Il connettivo mantellare, assai delicato, è ricco di cellule (tra le quali abbondano istiociti, linfociti, mastociti, plasmacellule) e di capillari sanguiferi; vi mancano le cellule adipose. Esso occupa aree ben circoscritte, i cosiddetti *campi ghiandolari*. Il connettivo stromale forma la massa principale del corpo mammario; è denso, povero di cellule; contiene i rami vascolari e nervosi maggiori e lobuli adiposi. Vi sono scarse fibre elastiche.

Esistono modificazioni delle m. correlate al *ciclo mestruale*. Queste sono particolarmente evidenti nel connettivo dei campi mammari, che si fa edematoso nella fase premestruale, prolifera nella postmestruale, regredisce nella intermestruale. È dubbio se vi siano modificazioni apprezzabili nella componente epiteliale.

Modificazioni profonde si stabiliscono, invece, durante la *gravidanza*. Le ghiandole mammarie, dopo il concepimento, si accrescono rapidamente a partire dalla periferia, dove tutte le diramazioni dei condotti galattofori fanno capo ad alveoli e costituiscono dei veri lobuli (fig. 4). Alveoli compaiono anche nelle parti centrali, addossati ai condotti che, a loro volta, presentano qua e là delle dilatazioni (condotti alveolari). Il diametro degli alveoli va da 0,024 a 0,24 mm, quello dei condotti da 0,017 a 0,026. La neoformazione degli alveoli avviene ad opera di gemmazioni solide, che si fanno cave nella seconda metà della gestazione; a pieno sviluppo essi sono molto stipati, a volte intercomunicanti e constano di un unico strato di cellule secernenti, cilindriche; tra queste e la membrana basale sono intercalate cellule mioepiteliali a paniere.

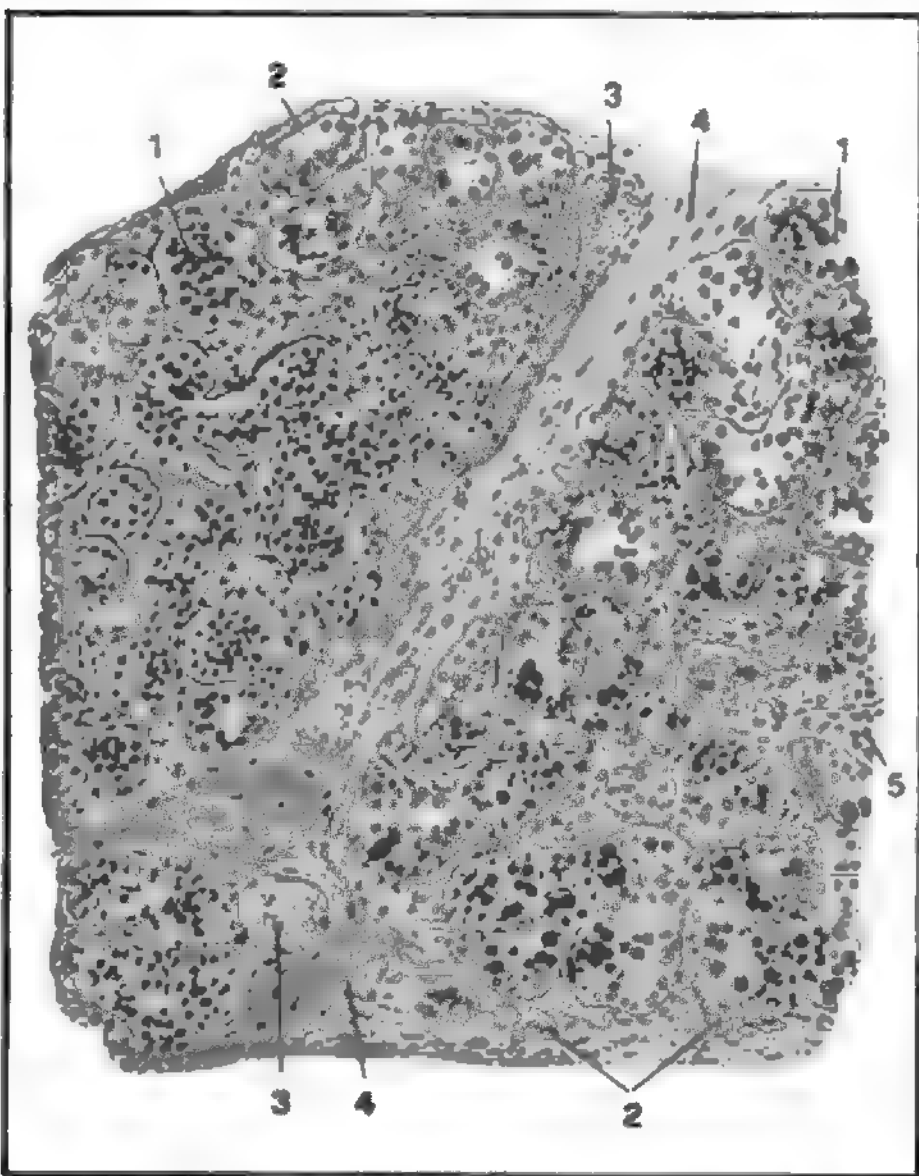



Fig. 4. Rappresentazione semischematica della sezione di ghiandola mammaria in una donna al VI mese di gravidanza. Si nota l'inizio dell'attività secretoria in seno all'epitelio ipertrofico, sotto forma di gocce di grasso che assumono colore nero con la reazione all'ac. osmico. 1) Alveoli ricolmi di granuli di grasso (*in nero*); 2) capillari sanguigni; 3) vasi venosi; 4) tessuto connettivo stromale; 5) tessuto connettivo mantellare. (*Da Maximow, in Bloom e Fawcett*).

L'attività secretoria pur avviata nel corso della gravidanza si manifesta in pieno soltanto *dopo il parto* e non contemporaneamente in tutti gli alveoli. Le cellule secernenti sono caratterizzate da un'accentuata basofilia del loro polo basale legata alla presenza di uno sviluppato ergastoplasma; in sede sovranucleare si osserva un discreto apparato del Golgi. L'indagine ultrastrutturale evidenzia inoltre nel citoplasma la presenza di due tipi di inclusi: le *gocciole proteiche* e le *gocciole lipidiche*. Ognuno di questi inclusi corrisponde a due distinti processi di elaborazione e di secrezione. Le gocciole proteiche, piccole e numerose, sono caratterizzate da una membrana limitante e da un contenuto moderatamente opaco agli elettroni. Questo contenuto viene elaborato nell'ergastoplasma, passa nell'apparato del Golgi, da cui originano le gocciole che si accumulano nella porzione apicale del citoplasma. Il meccanismo con cui esse vengono espulse è quello dell'esocitosi (secrezione merocrina, v. GHIANDOLE), cioè il loro contenuto viene estruso previa fusione della propria membrana con la membrana plasmatica.

Le gocciole lipidiche, voluminose e molto elettrondense, si accumulano nella porzione apicale del citoplasma e sembra che nella loro organizzazione non sia implicato l'apparato del Golgi. Le gocciole sono attorniate da un velo di citoplasma e vengono eliminate mediante un processo di secrezione apocrina (v. GHIANDOLE), cioè esse si distaccano dalla porzione apicale della cellula insieme al loro involucro citoplasmatico. L'osservazione della superficie alveolare delle cellule secernenti mediante il microscopio elettronico a scansione (fig. 5) evidenzia delle particolarità morfologiche legate ai due processi di escrezione che si svolgono contemporaneamente in tali cellule. Infatti sulla superficie alveolare la membrana plasmatica si presenta provvista di una ricca serie di microvilli, sui quali, e tra i quali, sono osservabili delle piccole sferule rappresentanti il contenuto delle gocciole proteiche già estruso. Si osservano inoltre, variamente intercalati a zone microvillari, delle formazioni crateriformi, a superficie liscia e lievemente cribrosa, che rappresentano lo stampo dell'avvenuta estrusione apocrina delle gocciole lipidiche.

Vengono anche eliminati dei linfociti, che attraversano l'epitelio, e dei nuclei, che, probabilmente, derivano per amitosi da quelli delle cellule epiteliali. I segni di attività secretoria si notano anche nelle cellule centrali dei condotti galattofori. Di pari passo con l'accrescimento del parenchima continuano a crescere i campi ghiandolari, nel cui connettivo compare un'intensa infiltrazione linfoide a ridosso della membrana propria e si fanno molto numerosi i mastociti. Intanto i setti del connettivo stromale si assottigliano fino a ridursi, a termine di gravidanza e durante la lattazione, a una trama di sostegno dei condotti galattofori e dei rami vascolari e nervosi principali.

Al *termine della lattazione* il secreto ristagna negli alveoli, che si rigonfiano e si comprimono gli uni contro gli altri, ostacolando la circolazione del sangue nelle pareti a contatto, che finiscono per necrotizzarsi, il che porta alla formazione di grandi cavità cistiche. Gradatamente, poi, il secreto scompare per opera di cellule mobili che se ne caricano (*cellule del colostro*) e passano nei vasi; le cavità si riducono e scompaiono, le cellule epiteliali si raccolgono in un cumulo centrale, la membrana propria perde

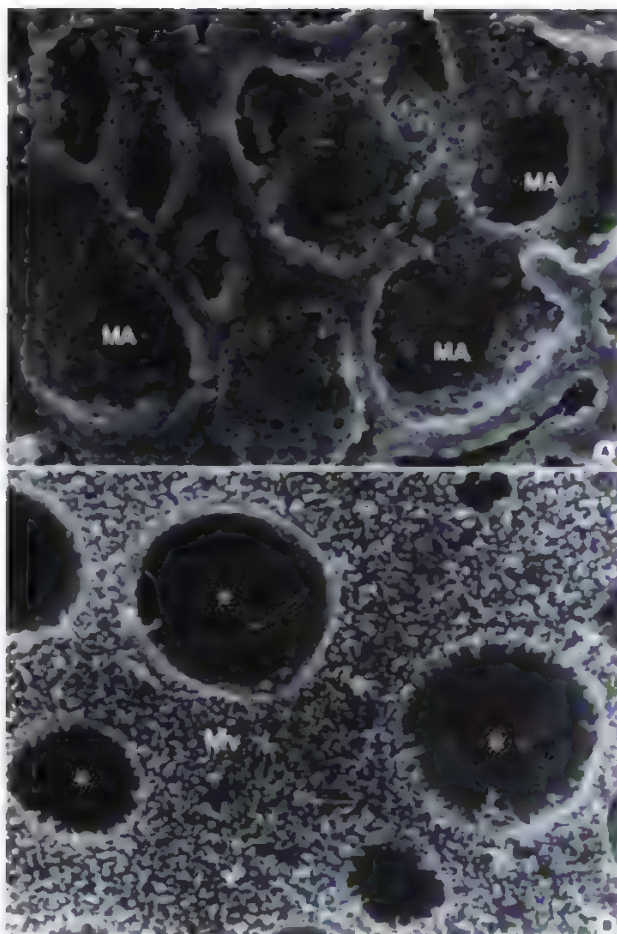



Fig. 5. *A*) Superficie interna dei sacculi alveolari (MA) di una ghiandola mammaria in fase di allattamento. Le cellule epiteliali possiedono grandi gocce sferiche e alcuni crateri aperti in superficie. Entrambi rappresentano differenti fasi della liberazione del grasso del latte mediante un meccanismo apocrino. Gli alveoli appaiono distesi dall'accumulo del latte che, in questo preparato non appare conservato (topo). *B*) Cellule alveolari che possiedono molti microvilli (Mv) e tipici crateri secretori (*) che sono visibili a più forte ingrandimento. I crateri si formano come risultato d'una precedente secrezione apocrina, mediante la quale vengono liberati dalla cellula i componenti grassi del latte. Numerose particelle sferiche più piccole, forse proteine del latte, sono state liberate probabilmente con secrezione merocrina sulla superficie dei microvilli e nei crateri (*frecce*) (600 ×; topo). Da un preparato fornito da D. R. Pitelka. (*Da Motta, Andrews e Porter*).

la sua individualità; come ultima traccia rimangono soltanto, per un certo tempo, delle gocce di grasso; l'infiltrazione del connettivo mantellare scompare. Anche questo processo di regressione procede dalla periferia al centro e può essere completo o incompleto.

Nel *climaterio*, e poi nella *vecchiaia*, la componente ghiandolare si riduce ad una quantità di condotti larghi, varicosi, aggomitolati all'estremità. Talvolta si notano nei condotti galattofori proliferazioni e modificazioni dell'epitelio che possono preludere a neoplasie. Nel connettivo aumentano le fibre collagene ed elastiche.

La cute del capezzolo della m., sottilissima e aderente, possiede una caratteristica muscolatura liscia cutanea. Si distinguono: il *muscolo areolare*, con fasci radiali e circolari, e il *muscolo papillare* (del capezzolo), formato esso pure da fasci longitudinali e da fasci circolari concentrici ai condotti escretori. Si deve a questi fasci la pseudoerezione del capezzolo. Sul capezzolo non si trovano annessi cutanei, esclusa talvolta qualche ghiandola sebacea; l'areola contiene ghiandole sebacee, annesse a peli rudimentali o allo sbocco di ghiandole sudoripare, delle quali alcune sono di tipo apocrino.

Nel *maschio* la struttura del capezzolo e dell'areola è, in piccolo, la stessa che nella donna; i peli dell'areola sono assai più sviluppati. Il corpo ghiandolare non si estende al di fuori dell'areola e dopo il 30° anno subisce una metamorfosi regressiva, per cui si riduce ad una formazione essenzialmente connettiva. Tuttavia anche la m. maschile può evolvere sotto l'azione di ormoni mastotropi e anche, sebbene molto raramente, andare soggetta ad alterazioni patologiche neoplastiche o di altra natura.

Vasi e nervi

Il corpo mammario è avvolto da una *rete arteriosa* (fig. 6), alimentata dall'arteria toracica (o mammaria) interna (mediante le arterie perforanti 3ª, 4ª e 5ª), dalle intercostali anteriori 4ª, 5ª e talvolta 6ª, da rami provenienti dall'arteria ascellare (toracica laterale, toracoacromiale, eventualmente un'arteria toracica sottocutanea). Dalla rete periferica entrano nell'organo le arteriole che

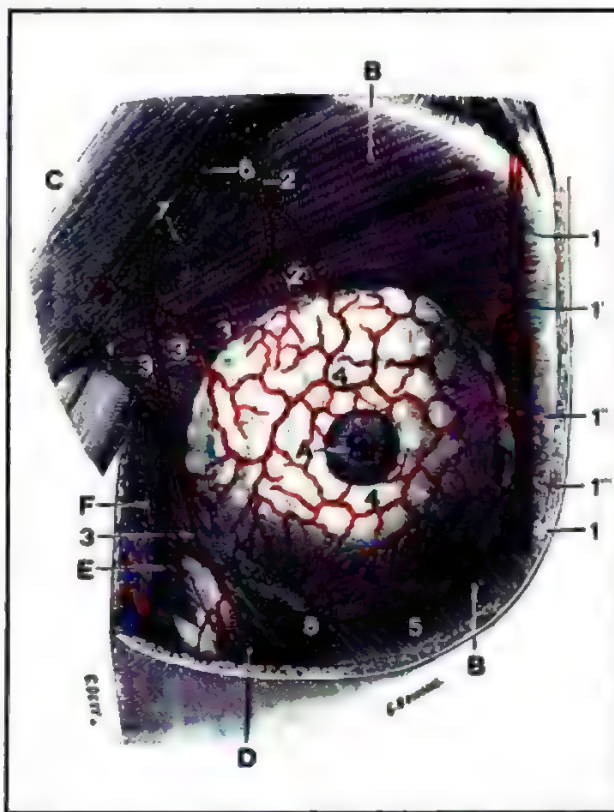



Fig. 6. Arterie della m. A) Capezzolo; B) muscolo grande pettorale; C) muscolo deltoide; D) muscolo grande obliquo; E) muscolo grande dentato; F) muscolo grande dorsale. 1) Arteria toracica interna, che segue, all'interno della gabbia toracica, il margine laterale dello sterno, con: 1') suo ramo perforante, che decorre tra il muscolo grande pettorale e la faccia profonda della ghiandola; 1'', 1''') altri rami perforanti, che raggiungono la m. dal suo margine mediale; 2) arteria toracica suprema, con: 2') suoi rami; 3) arteria toracica laterale, con: 3') suoi rami destinati alla m.; 4) cerchio vascolare periareolare; 5) due rami provenienti dalle arterie intercostali; 6) arteria ascellare; 7) solco deltoideopettorale. (*Da Testut e Latarjet*).

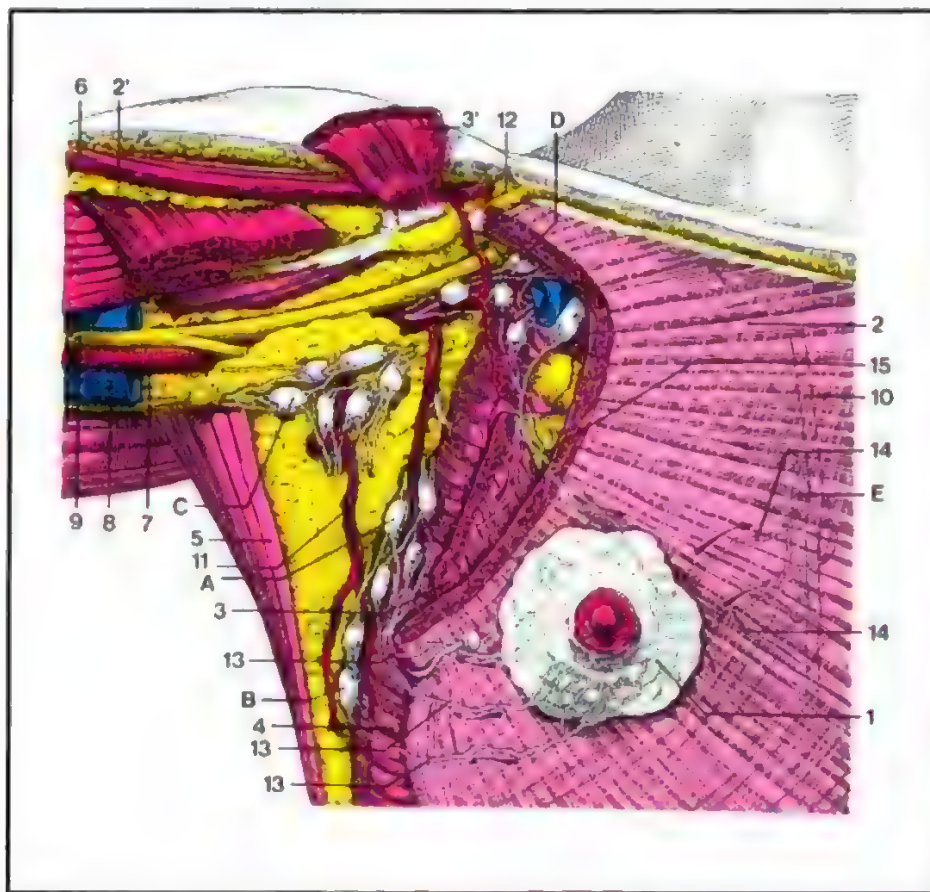



Fig. 7. Linfatici della m. e loro linfonodi (semischematica). 1) Ghiandola mammaria; 2, 2') muscolo grande pettorale; 3, 3') muscolo piccolo pettorale; 4) muscolo grande dentato; 5) muscolo grande dorsale; 6) muscolo deltoide; 7) arteria ascellare; 8) vena ascellare; 9) nervo mediano; 10) arteria toracica interna (*punteggiata*); 11) ramo toracico dell'arteria sottoscapolare; 12) ramo acromiale dell'arteria acromiotoracica; 13) linfatici mammari laterali; 14) linfatici mammari mediali; 15) linfatici mammari posteriori. A) Gruppo toracico dei linfonodi ascellari; B) linfonodi di Sorgius; C) gruppo brachiale dei linfonodi ascellari; D) gruppo dei linfonodi sottoclavicolari; E) gruppo dei linfonodi toracici interni. (*Da Testut e Latarjet*).

decorrono nei setti stromali e generano le reti capillari dei campi ghiandolari.

Le *vene* si raccolgono in una rete sottocutanea, che si scarica nelle vene satelliti delle arterie e nella vena toracoepigastrica.

I *linfatici* (fig. 7) formano una rete a larghe maglie nel corpo mammario e una rete più fitta, sottoareolare, nella quale si scarica anche la prima. La maggior parte dei tronchi efferenti segue il prolungamento laterale e raggiunge il gruppo toracico dei linfogangli ascellari; altri attraversano i muscoli pettorali e raggiungono il gruppo sottoclavicolare degli stessi linfogangli ascellari, interrompendosi, in parte, in piccoli linfogangli dello spazio interpettorale; alcuni, mediali, attraversano gli spazi intercostali e vanno ai linfogangli toracici interni. Possono esservi connessioni tra i linfatici dei due lati (v. LINFATICO SISTEMA).

I *nervi*, che appartengono in prevalenza al sistema vegetativo, formano plessi perivasali e plessi sulla membrana propria dei condotti galattofori e degli alveoli, spingendo le terminazioni tra le cellule epiteliali. Fibre sensitive dei nervi intercostali dal 3° al 6° e dei nervi sopraclavicolari del plesso cervicale terminano nella cute e, principalmente, nel capezzolo e nello stroma dei campi ghiandolari con espansioni libere e corpuscoli di varia forma (corpuscoli lamellari, corpuscoli tattili, clave cilindriche, etc.).

Cenni sullo sviluppo

Nella specie umana, come nella maggior parte degli altri mammiferi, in embrioni di 6-7 mm di lunghezza appare una striscia di epidermide ispessita, la *lista mammaria*, che si estende, su ciascun lato della parete ventrale del tronco, dalla regione branchiale alla coda. Ben presto la lista si riduce ad una linea mammaria estesa dalla radice degli arti toracici a quella degli arti pelvici e lungo questa linea, nel tratto toracico, si abbozzano dapprima diverse aree mammarie, che, però, in feti al principio del III mese sono ridotte a una per lato. Queste si presentano come un ispessimento dello strato germinativo dell'epidermide, convesso, tanto verso la superficie, quanto verso la profondità. In feti del V mese la faccia profonda del bottone epiteliale emette una ventina di zaffi solidi, con estremità rigonfiata, che si affondano nel connettivo. Dagli zaffi derivano i condotti escretori e i seni lattiferi; dai rigonfiamenti che si ramificano e dal mesenchima che li avvolge derivano i campi ghiandolari con organizzazione del connettivo stromale e mantellare. Intanto il rilievo superficiale si appiana e viene circoscritto da un vallo; si forma così il *campo mammario*. Per desquamazione delle cellule superficiali dell'epidermide il campo mammario si scava a fossa, nel cui fondo sboccano i condotti escretori. Prima della nascita, o dopo, la fossetta si risolleva per proliferazione del connettivo sottostante e diventa l'abbozzo del capezzolo. L'abbozzo dell'areola è già apprezzabile in feti di 20 cm.

Bibliografia

Balboni G. *et al.*, *Anatomia umana*, III, 1976, Ermes, Milano.

Beccari N., *Anatomia comparata dei vertebrati*, 1951, Sansoni, Firenze.

Bloom W., Fawcett D. W., *A Textbook of Histology*, 1975, Saunders, Philadelphia.

Chiarugi G., Bucciante L., *Istituzioni di anatomia dell'uomo*, 1971, Vallardi, Milano.

Motta P., Andrews P. M., Porter K. R., *An Atlas of Scanning Electron Microscopy*, 1977, Lea & Febiger, Philadelphia.

Testut L., Latarjet A., *Trattato di anatomia umana*, 1971, UTET, Torino.

Zaccheo D., Cattaneo L., Grossi C. E., *Anatomia microscopica degli organi dell'uomo*, 1973, UTET, Torino.

ANGELO CESARE BRUNI*

FISIOLOGIA

SOMMARIO

Generalità

La ghiandola mammaria è la fonte dell'alimento per il neonato e la sua attività contrassegna il periodo in cui la cura materna per l'infante è al grado più elevato e nel quale le interazioni madre-figlio hanno il massimo significato per il futuro sviluppo psicofisico del neonato.

Essa è in grado di sintetizzare nelle sue cellule secretrici di natura epiteliale i costituenti del latte (v.), prodotto in quantità e con composizione notevolmente diversa da specie a specie, ma che in ogni caso rappresenta un alimento pressoché completo e il più idoneo per il neonato di ciascuna specie. Il latte è isotonico rispetto al plasma sanguigno in tutte le specie studiate e ciò comporta una minore spesa energetica per la sua produzione.

Sviluppo e involuzione

Alla nascita le ghiandole mammarie, nella specie umana, sono rudimentali; consistono per la maggior parte di tessuto connettivo e di pochissimo parenchima. Va rilevato, tuttavia, che nei neonati d'ambo i sessi il parenchima mammario, per l'influenza degli ormoni materni e placentari durante la vita fetale, spesso (nel 40% dei neonati umani, secondo Cattaneo) secerne il cosiddetto «latte di strega» somigliante al colostro; ma il fenomeno è del tutto transitorio.

Durante il periodo prepuberale si verificano le prime proliferazioni duttali, ma lo sviluppo del sistema lobuloalveolare si avrà solo nella pubertà. L'accrescimento di volume che si ha prima della pubertà è per lo più dovuto a proliferazione di tessuto connettivo e a depositi di grassi.

In alcuni animali, ad es. nel ratto, si osserva che dalla nascita alla pubertà l'accrescimento della m. è isometrico rispetto a quello della superficie corporea, che una fase di accrescimento più rapido precede immediatamante il menarca e che un ulteriore sviluppo si ha nei seguenti cicli ovarici. Ma nella maggior parte delle specie soltanto durante la gravidanza si ha una notevole ramificazione del sistema di dotti e sviluppo lobuloalveolare (v. sotto).

Nella femmina pubere si attua una spiccata crescita e il vero sviluppo mammario. Con lo stabilirsi di un'attività sessuale regolare, si possono osservare, nella ghiandola mammaria, modificazioni cicliche in relazione a concomitanti modificazioni della secrezione ormonale durante il ciclo estrale o durante il ciclo mestruale nella specie umana. La regola generale è che gli estrogeni causano la proliferazione del sistema dei dotti (*indice mammotropico* MTI-I), mentre il progesterone induce la crescita alveolare (MTI-II) (fig. 8).

Perciò negli animali che hanno un ciclo estrale breve (ratto, topo) e nei quali la fase follicolare è predominante mentre la fase luteinica è praticamente mancante, possiamo trovare solo la proliferazione duttale, e il sistema lobuloalveolare non si svilupperà che in occasione della gravidanza (MTI-III e IV); la galattorrea (MTI-V), inoltre, avrà luogo dopo la nascita, durante l'allattamento. D'altra parte, negli animali che hanno una lunga fase luteinica, ad es. la cagna, la ghiandola mammaria può raggiungere il massimo sviluppo indipendentemente dalla gravidanza. Infatti, una cagna può produrre latte perfino al termine di una pseudogravidanza, quando la ghiandola andrà soggetta ad una regressione, non però completa, cosicché, a ciascun ciclo, nuovo parenchima si aggiunge alla ghiandola originale.

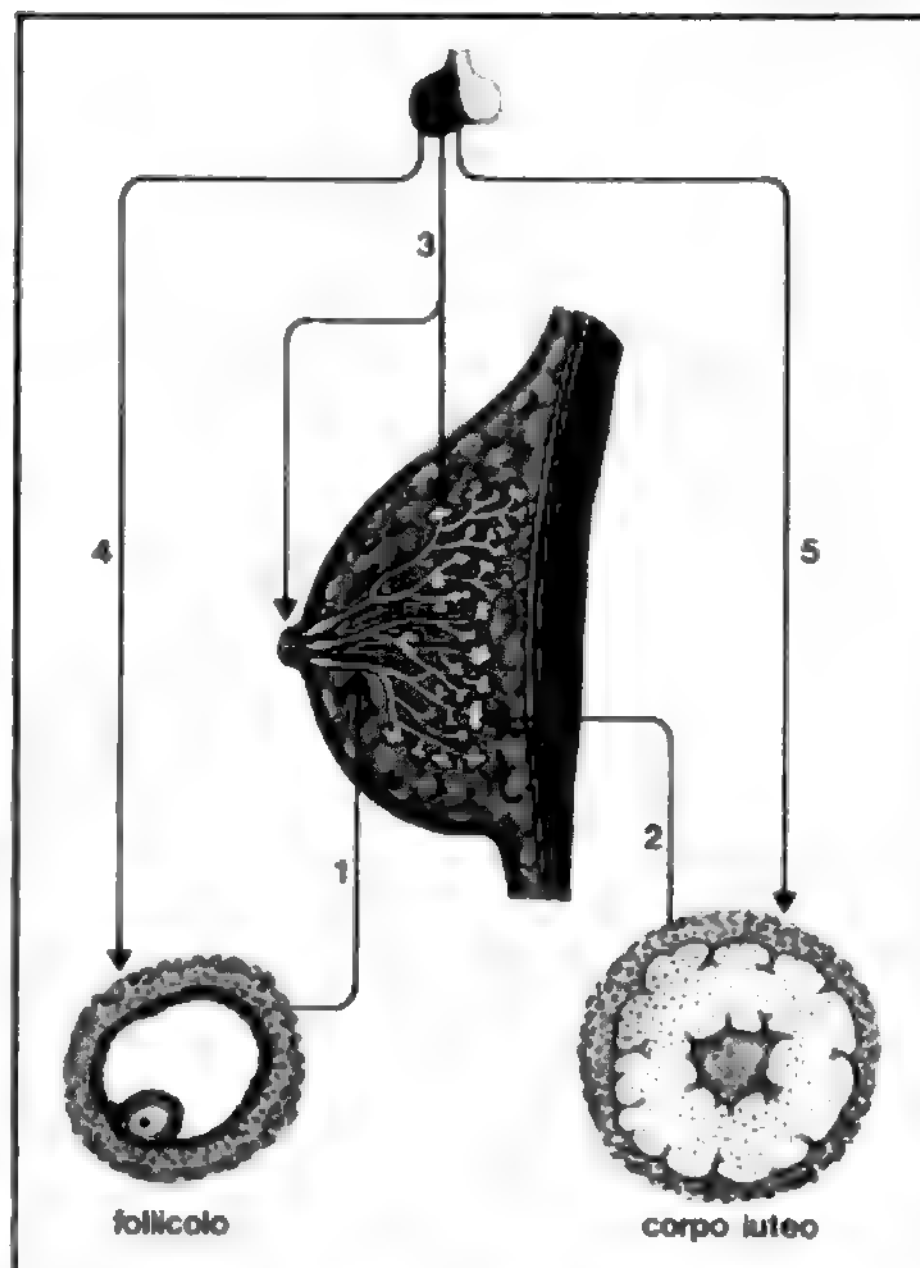



Fig. 8. Schema semplificato dell'effetto di estrogeni, progesterone e prolattina sulla m. nella specie umana: gli estrogeni (1) stimolano lo sviluppo dei dotti; il progesterone (2) stimola lo sviluppo degli acini; la prolattina (3) determina la produzione di latte. È indicata anche l'influenza delle gonadotropine ipofisarie (4 e 5) sulla funzione ovarica.

Nella maggior parte dei casi, la ghiandola mammaria solo in occasione della gravidanza raggiunge il suo massimo sviluppo (MTI-III e IV) ed è pronta per la *lattazione* (v.) (fig. 9). Il ritmo della crescita mammaria durante la gravidanza non è uniforme e varia da specie a specie, dipendendo dalla secrezione ormonale placentare e ipofisaria.

Nella capra si ha un rapido accrescimento nella prima metà o nei primi due terzi della gravidanza, mentre nel periodo che segue vi è un accumulo di secreto, che dilata gli alveoli. Parimenti nella scrofa lo sviluppo raggiunge il suo massimo grado nei primi due terzi della gravidanza. Se al termine di detto periodo si attua un aborto sperimentale, ha inizio la secrezione lattea. Tuttavia l'aborto, nel primo periodo della gravidanza, non è seguito dalla lattazione.

Man mano che la lattazione procede, la ghiandola va soggetta ad una graduale, lenta e parziale involuzione, nonostante la continua stimolazione operata sia dagli ormoni che dalla suzione. Questo processo è caratterizzato da una diminuzione del parenchima, e da concomitante proliferazione dello stroma.

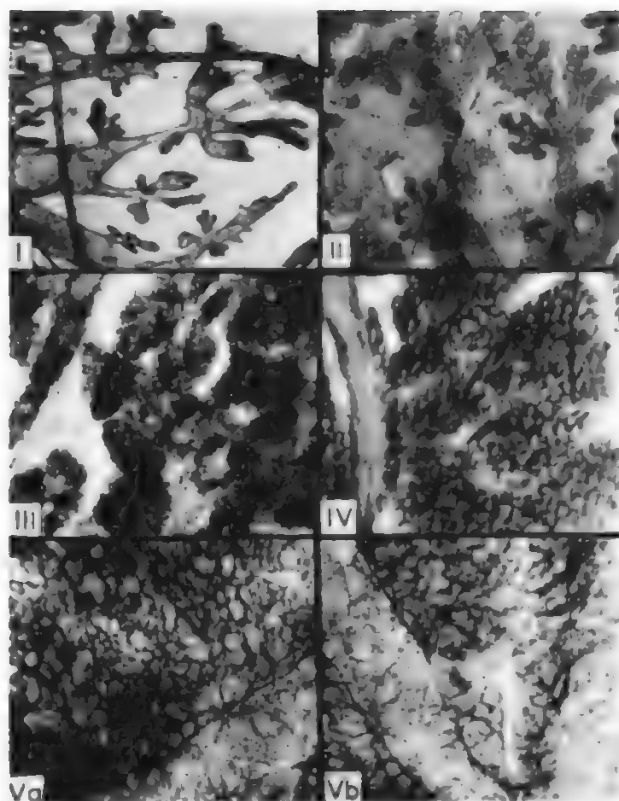



Fig. 9. Ghiandola mammaria di femmina adulta di coniglio dopo fissazione con liquido di Bouin e colorazione con ematossilina (12 ×). Indici mammotropici: I e II) normale configurazione della ghiandola; III) ghiandola previamente trattata con gonadotropina corionica; IV, Va e Vb) gradi crescenti dell'effetto lattagogo (Vb: effetto dell'ossitocina).

Al termine dello svezzamento avremo la vera e propria involuzione, con atrofia e scomparsa delle cellule epiteliali, che vengono sostituite da tessuto connettivo. Contemporaneamente si ridurrà la vascolarizzazione e la ghiandola sarà infiltrata, per un certo tempo, da cellule mononucleate. Bisogna sottolineare ad ogni modo che l'involuzione non è mai completa, tant'è vero che dopo ogni svezzamento la ghiandola risulterà sempre maggiormente sviluppata rispetto al periodo pregravidico.

Una più completa involuzione si ha con l'avanzare dell'età a seguito dell'involuzione della funzione ovarica. Questo processo s'inizia nella donna generalmente nel 4° decennio di vita e, attraverso gli anni e in tempi variabili da una donna all'altra, conduce ad una completa scomparsa del parenchima.

Per più ampie notizie sui fattori fisiologici responsabili dello sviluppo del parenchima mammario e sul loro meccanismo di azione, v. LATTAZIONE.

Modificazioni della mammella nel sesso maschile. – Nei *maschi*, un fugace sviluppo del parenchima mammario si può osservare, oltre che alla *nascita* (per le già citate influenze ormonali durante la vita intrauterina), al momento della *pubertà*; il notevole volume della m. che si osserva in certi uomini adulti è, di solito, dovuto al tessuto adiposo, ma talvolta è veramente ghiandolare, forse in relazione a mal conosciuti fattori genetici.

Di natura schiettamente patologica è l'aumento di volume della m., che si verifica nell'evoluzione di certe *disfunzioni epatiche*, in certi casi di *morbo di Addison*, di *tumori del polmone* o *del testicolo*, o per trattamenti terapeutici con alte dosi di estrogeni.

Attività metabolica della mammella e metabolismo generale durante la lattazione

Una delle caratteristiche più notevoli della ghiandola mammaria in lattazione è il suo elevato livello di attività metabolica in rapporto alle esigenze energetiche della *sintesi dei componenti del latte*. Sotto molti aspetti, questa attività supera quella del fegato (considerato abitualmente come l'organo metabolicamente più attivo). Nei piccoli mammiferi il valore energetico del latte secreto in un solo giorno può superare quello dei tessuti dell'intera cucciolata alla nascita. Negli animali da latte selezionati si possono raggiungere produzioni più che doppie rispetto alla stessa specie allo stato selvaggio.

La ghiandola secernente necessita, quindi, non soltanto dei precursori per la sintesi dei costituenti del latte, ma anche dell'apporto di adeguate quantità di alimenti energetici per mantenere le reazioni delle sintesi stesse. È possibile studiare l'assunzione e l'utilizzazione di sostanze da parte della m. misurando la loro differenza di concentrazione nel sangue arterioso diretto alla ghiandola e in quello venoso refluo, e in pari tempo determinando la portata sanguigna del territorio vascolare mammario (ad es., con il metodo della termodiluizione), misurazioni non difficili da effettuare negli animali da latte. Altri metodi impiegati sono, ovviamente, quello radioisotopico e la perfusione della ghiandola isolata (che possono essere associati).

La m. secernente dimostra intensa attività glicolitica e ossidativa rispettivamente nel citosol e nei mitocondri; particolarmente impiegata è la via dei pentoso-fosfati negli animali da latte (fig. 10). Oltre alla elevata produzione di ATP, questa via consente anche notevole formazione di NADPH, che è indispensabile alla sintesi degli acidi grassi secondo la via del malonilCoA.

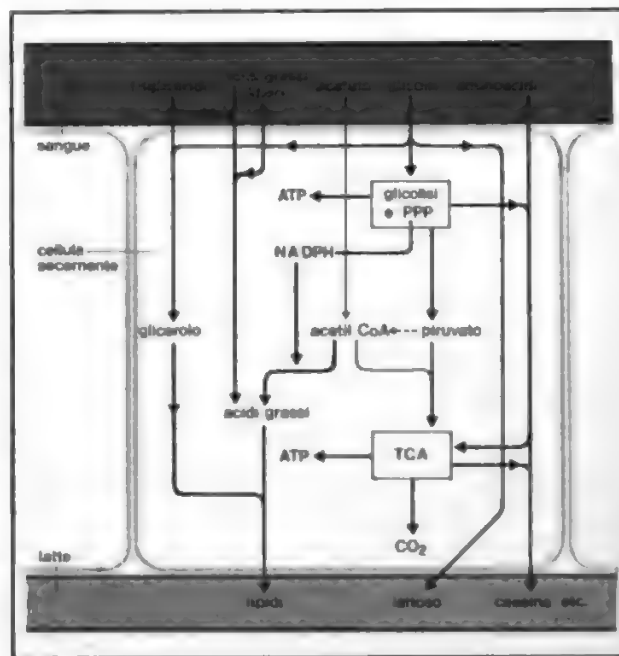



Fig. 10. Schema semplificato delle vie metaboliche nella cellula secernente di ghiandola mammaria funzionante. TCA) ciclo degli acidi tricarbossilici; PPP) via dei pentoso-fosfati.

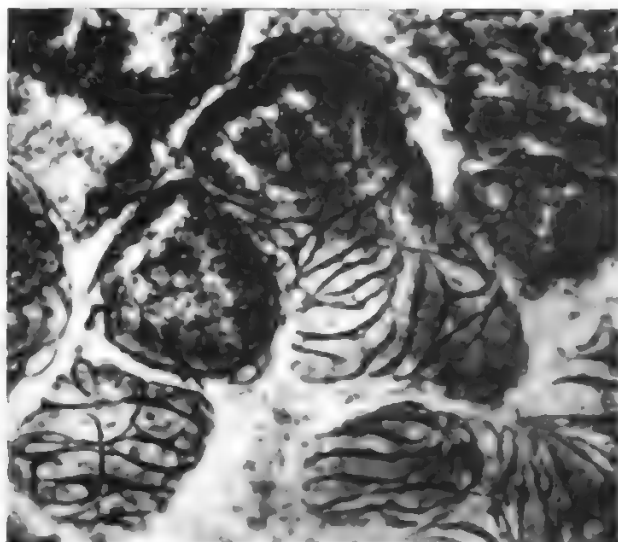



Fig. 11. Cestino mioepiteliale che circonda gli alveoli ghiandolari e si contrae, sotto l'influenza dell'ossitocina, per espellere il latte nei dotti.

La grandezza del metabolismo della m. in piena attività dipende evidentemente dall'adeguato apporto di substrati appropriati e dalla capacità delle cellule secretorie di assorbirli dal sangue e di metabolizzarli. Ad es., in un animale da latte, la ghiandola assorbe i 2/3 del glicoso disponibile, pur rappresentando solo il 5% del peso corporeo; il fenomeno è ancor più rilevante per alcuni amminoacidi essenziali: più del 70% della metionina che giunge con il sangue arterioso può essere assorbita.

Il flusso di sangue alla m. secernente è circa il triplo di quello che giunge alla m. a riposo ed è strettamente correlato con la portata lattea (nella mucca ca. 500 ml di sangue irrorano la m. per ogni ml di latte secreto). Anche il flusso di sangue intestinale ed epatico è alquanto accresciuto e, conseguentemente, la gettata cardiaca incrementata.

L'assunzione di alimenti e di liquidi aumenta in proporzione alla produzione di latte, in particolare quella di proteine, ma può non essere sufficiente, almeno all'inizio della lattazione, per cui si ha una lieve perdita di riserve corporee, con un calo di peso che può giungere al 10%.

Per quanto concerne il *meccanismo della secrezione* e la sua *regolazione ormonale* si rinvia alla voce LATTAZIONE.

Regolazione neuro-umorale dell'espulsione del latte

Durante la suzione i movimenti della bocca e del capo del lattante provocano una certa pressione sulla m., tale che, anche se raramente, il latte sgorga spontaneamente non soltanto dal lato dove avviene la suzione, ma anche dal controlaterale. La pressione determinata da questo *riflesso* consensuale di espulsione del latte può essere misurata mediante un fine catetere introdotto in un canalino del capezzolo e collegato a un manometro.

I recettori sensitivi, la cui attivazione scatena l'espulsione del latte, sono rappresentati da piccoli fasci di fibre amieliniche presenti negli strati più profondi del derma del capezzolo. Come è stato osservato nel coniglio, la loro stimolazione meccanica provoca attività elettrica nelle vie afferenti. Queste decorrono bilateralmente nei cordoni laterali del midollo, attraversano il rombencefalo e il mesencefalo per poi dividersi in due rami, dorsale e ventrale, nel diencefalo; le due vie si riuniscono prima di penetrare nella parte dorsale dell'ipotalamo, entro il quale la massima parte dell'attività elettrica associata al riflesso di espulsione del latte si svolge nei neuroni del nucleo paraventricolare, cui si attribuisce la formazione dell'ossitocina. La via efferente del riflesso è, quindi, ormonale e l'organo effettore è rappresentato dalle cellule mioepiteliali disposte a canestro attorno agli alveoli, la cui contrazione determina l'espulsione del latte nei dotti, vincendo la resistenza allo scorrimento dovuta al minimo calibro di questi (fig. 11).

Il riflesso si manifesta entro 20-30 sec dall'inizio della suzione, ma può essere avviato da stimoli condizionanti di natura visiva, uditiva, olfattiva provocati dalla presenza della prole o anche ambientali (animali condotti nel locale di mungitura), per cui non si ha il suddetto tempo di latenza.

Bibliografia

Mepham B., *The secretion of milk*, 1976, Arnold, London.
Per altre citazioni bibliografiche, v. LATTAZIONE.

RED.

SEMEIOTICA E MEZZI DI ESPLORAZIONE

Anche per ciò che riguarda le malattie della m., la raccolta dei dati anamnestici riveste un'importanza fondamentale per la diagnosi. È necessario infatti arrivare a stabilire l'epoca in cui il primo sintomo è stato avvertito dalla paziente e la sua evoluzione nel tempo: esso è generalmente costituito dalla comparsa di un «nodulo» o di una «tumefazione», spesso messa in relazione con un trauma.

Il rapporto della neoformazione con il ciclo mestruale è di rilevante importanza per un primo orientamento: se infatti l'alterazione è presente solo durante la fase premestruale o mestruale del ciclo, si tratta molto probabilmente di una nodularità fisiologica. Il dolore compare frequentemente nell'anamnesi di molte affezioni mammarie (v. MASTODINIA), ma non è, in genere, un elemento di utilità diagnostica, data la sua variabilità e incostanza: si può dire, in linea di massima, che i tumori non danno sintomatologia dolorosa; ma a questa regola possono esistere diverse eccezioni.

La *secrezione dal capezzolo* è relativamente importante sia che venga riferita nell'anamnesi, sia soprattutto che appaia come segno all'esame obiettivo: non è molto frequente, presentandosi in ca. il 3% dei casi, ma costituisce spesso motivo di apprensione per la paziente. La secrezione dal capezzolo ha valore clinico solo quando la sua comparsa è spontanea, indipendente da condizioni mestruali, gravidiche o *post partum*, è unilaterale ed è osservata in donne in età matura. Essa può essere riprodotta al momento della visita con la pressione su un quadrante dell'areola.

Sia la secrezione sierosa sia quella ematica vanno attentamente considerate: generalmente la comparsa di secrezione sierosa limpida e di colore giallastro si accompagna alla presenza di un papilloma intraduttale (v. sotto), ma può anche dipendere dall'esistenza di un carcinoma; altrettanto si può dire per la secrezione ematica, che pure è spesso indice di una proliferazione epiteliale intraduttale benigna, ma, in certi casi è conseguente alla presenza di una neoplasia maligna. Altre volte la secrezione è torbida, gialliccia, bruna o nerastra, o addirittura verde in casi in cui ad un'alterazione del sistema canalicolare (ectasia duttale) si associano variamente l'emorragia anche

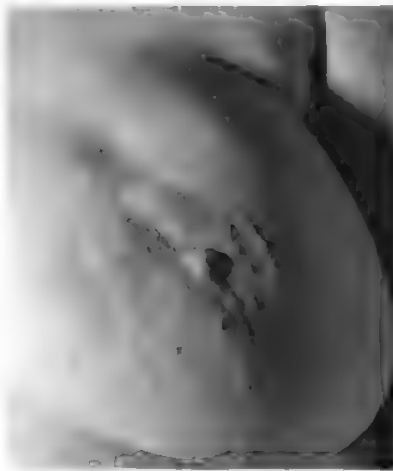



Fig. 12. Retrazione della cute e del capezzolo provocata dalla presenza di un carcinoma. (*Osservazione degli AA.*).

remota e la flogosi (*Pseudomonas aeruginosa*). È buona norma eseguire sempre un esame citologico del liquido.

Infine, l'*anamnesi* deve acquisire tre tipi d'informazioni: quelle relative ad eventuali pregresse malattie mammarie, quelle legate all'attività riproduttiva e quelle che emergono dalla storia familiare. Sebbene non esistano dimostrati rapporti causali tra la patologia benigna e quella maligna, vanno indagati tutti gli episodi di patologia mammaria e le loro caratteristiche: questi dati possono infatti contribuire a fornire un orientamento diagnostico. Del pari utili sono le informazioni sull'assetto ormonale e fisiologico della paziente, ivi compresi l'epoca del menarca, la frequenza, la durata e la regolarità del ciclo mestruale, le eventuali gravidanze e aborti, l'assunzione di ormoni in menopausa o per la contraccezione. La familiarità non è una caratteristica costante delle malattie della m., ma esiste senza dubbio una quota di carcinomi che compaiono in donne appartenenti a famiglie con alta incidenza di questa affezione (v. sotto).

L'*esame obiettivo locale* comprende l'ispezione e la palpazione della m. e delle stazioni linfonodali regionali.

L'ispezione deve comprendere un confronto fra i profili delle due m. alla ricerca di eventuali irregolarità; un esame della superficie cutanea, che può mostrare aree di iperemia, di edema, reticolo venoso, aspetti papulari, nodulari, ulcerazioni, etc.; un'attenta osservazione dei capezzoli alla ricerca di segni di infiammazione, deviazioni, retrazioni (fig. 12) o alterazioni di tipo eczematoso o ulcerativo. Dopo aver fatto portare alla paziente le braccia all'altezza del capo, si ricercano, soprattutto servendosi della luce incidente, aree di retrazione cutanea, variabili dall'infossatura (*dimpling*) più circoscritta alla zona di «buccia d'arancia» più o meno estesa, che rappresentano l'infiltrazione dell'adipe ipodermico e dermico da parte di un carcinoma (fig. 13).

La palpazione delle m. viene eseguita su paziente distesa con le braccia all'indietro e può fornire numerose informazioni, tanto più se condotta delicatamente e in modo non affrettato: tutto il seno va esplorato sistematicamente con le dita a piatto, dal centro alla periferia e dalla periferia al centro, comprendendo anche l'eventuale prolungamento ascellare delle ghiandole (fig. 14). Di ogni nodulo mammario vanno definite le dimensioni, la forma, i limiti, la consistenza e la mobilità, sia all'interno della m. sia rispetto ai piani profondi (muscolo grande pettorale e parete toracica).

Infine, l'esame fisico della m. deve sempre comprendere l'esplorazione delle due regioni ascellari e di quelle sovraclaveari alla ricerca di un interessamento linfonodale. Le fosse sovraclaveari vengono palpate a paziente seduta (fig. 15, *a sinistra*), mentre l'ascella può essere agevolmente esaminata invitando la paziente a distendersi e a lasciarsi sorreggere il braccio in modo da rilasciare il muscolo grande pettorale (fig. 15, *a destra*). Come verrà detto più avanti, la presenza di linfonodi regionali palpabili e di consistenza dura rappresenta, in caso di sospetta neoplasia mammaria, un ulteriore elemento in favore della diagnosi di carcinoma.

Per quanto concerne l'esame radiologico della m., si rinvia alle coll. 278-280 di questa stessa trattazione e alla voce MAMMOGRAFIA. Per l'esame ecografico della m., si rinvia alle coll. 280-282 e alla voce ULTRASUONI; per l'e-

Fig. 14. Palpazione della m. e del cavo ascellare con la mano a piatto a paziente distesa.

Fig. 13. Retrazione cutanea caratteristicamente provocata dalla presenza di un carcinoma. (*Osservazione degli AA.*).

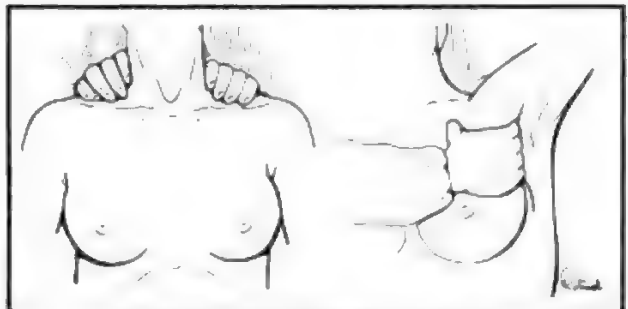



Fig. 15. *A sinistra*: palpazione delle regioni sopraclavicolari. *A destra*: palpazione del cavo ascellare con la mano controlaterale.

same diafanoscopico si rinvia alla col. 282; per l'indagine termografica, v. col. 282 e la voce TERMOGRAFIA; per la scintigrafia, v. SCINTIGRAFIA.

UMBERTO VERONESI E ALBERTO COSTA

PATOLOGIA

SOMMARIO

MALFORMAZIONI CONGENITE E ANOMALIE DI SVILUPPO

Malformazioni congenite

Questo capitolo si riferisce a una patologia rara, di origine genetica e probabilmente indipendente dalla fisiopatologia del sistema neuroendocrino di controllo della m.

Fig. 16. Capezzoli e ghiandole mammarie soprannumerarie.

L'amastia è la completa assenza di una o di entrambe le m. ed è evenienza rarissima, mentre meno eccezionale è la presenza di piccolissime m. rudimentali. Più frequente è invece la presenza di una o più m. (polimastia) o di capezzoli accessori o sovrannumerari (politelia) lungo la «linea lattea» (fig. 16), derivata da un ispessimento ectodermico che decorre bilateralmente dal punto di mezzo della clavicola al punto di mezzo del legamento inguinale; queste strutture, situate più spesso al di sotto del seno normale, possono raggiungere diversi gradi di differenziazione, fino a quello di ghiandola normale in grado di rispondere normalmente nel periodo puerperale e anche di secernere latte, se è presente il capezzolo. Pur non provocando in genere rilevanti problemi, queste ghiandole accessorie sono comunque soggette a tutte le possibili malattie mammarie, ivi compresi gli adenofibromi, le cisti e il cancro.

Per atelia, infine, s'intende l'assenza del capezzolo: anche questa malformazione non ha caratteri di gravità se non, per la donna, ai fini dell'allattamento.

Una certa sproporzione fra areola e m., specie nel periodo della pubertà, rientra nelle normali variazioni fisiologiche e si corregge gradualmente man mano che il seno si sviluppa.

Anomalie di sviluppo

In conseguenza di disturbi neuroendocrini, il seno femminile può non svilupparsi alla pubertà, ingrossarsi prematuramente oppure ancora ipertrofizzarsi. Una totale assenza di sviluppo può essere dovuta ad agenesia delle ovaie, isolata o accompagnata da altri disturbi, come nella sindrome di Turner (infantilismo sessuale, bassa statura, collo taurino). Una deficienza ovarica relativa porta invece alla sindrome della cosiddetta menopausa precoce, che si manifesta con ritardato o scarso sviluppo delle m. e periodo mestruale di breve durata. I fenomeni opposti si hanno invece nella sindrome detta della pubertà precoce, dovuta a tumori ovarici o corticosurrenalici dell'infanzia: primi segni di questa condizione morbosa sono, infatti, la comparsa, prima degli 8-9 anni, dei peli pubici e il precoce sviluppo delle m.

A una vera ipertrofia della ghiandola mammaria, detta anche macromastia (cfr. fig. 59), si assiste, in alcuni casi, durante l'adolescenza: dopo una pubertà normale, in una buona percentuale di pazienti la crescita abnorme av-

viene a carico di una sola m., cioè in modo asimmetrico (*massive virginal hypertrophy of the breast*). Gli studi endocrinologici e anatomopatologici di questa affezione non hanno segnalato alcuna irregolarità di rilievo e queste disfunzioni rimangono ancora totalmente da spiegare.

La *ginecomastia* è lo sviluppo in un maschio di una m. di tipo femminile. Si assiste in alcuni casi, soprattutto in ragazzi tra i 13 e i 17 anni, a un transitorio aumento di dimensioni di una delle ghiandole mammarie. Si tratta in genere di una tumefazione discoide, del diametro di 2-3 cm, di consistenza elastica come di gomma piena, situata immediatamente al di sotto dell'areola. Il fenomeno è autolimitantesi e in genere scompare nel giro di 4-6 mesi. In queste forme non coesiste alcuna disfunzione ormonale. Un'analoga ipertrofia mammaria può poi ripresentarsi tra i 50 e i 70 anni, con caratteristiche del tutto simili. Data l'età si pone il problema di differenziare questa lesione da un'eventuale carcinoma; tuttavia nella grande maggioranza dei casi la neoformazione scompare spontaneamente nel giro di 6-12 mesi. Nelle forme bilaterali si deve ricercare un'etiologia sistemica. Al riguardo possono essere ricordate le forme in corso di malattie endocrine (tumori del corticosurrene, tumori del testicolo, ipogonadismi primitivi, affezioni diencefalo-ipofisarie, neoplasie epifisarie, morbo di Basedow, etc.) e le forme in corso di affezioni extraendocrine associate tuttavia a squilibri ormonali quali, soprattutto, la ginecomastia da cirrosi epatica, quella da squilibri dietetici, quella paraneoplastica, e le forme iatrogene (da estrogeni, digitale, strofantina, spironolattone, cimetidina, etc.).

V. anche: GINECOMASTIA.

TRAUMI

Le ferite della m. in genere non hanno nulla di caratteristico. Come nelle ferite di altre regioni del torace, se la lesione è profonda occorre assicurarsi che essa non abbia aperto il cavo pleurico. Le ferite della m. allattante possono in alcuni casi complicarsi con una fistola lattea in seguito a lesione di un dotto galattoforo.

La cura è quella delle ferite in genere, e cioè exeresi dei margini e sutura, lasciando un sottile drenaggio per 48 h. È bene somministrare antibiotici per via parenterale per 2-3 giorni.

Fra i traumi della m. sono da ricordare anche quelli che si verificano durante l'allattamento a carico del capezzolo. Specialmente quando questo è poco estroflesso o ombelicato è facile l'insorgenza di ragadi da cui si originano le mastiti dell'allattamento (v. MASTITE; RAGADE).

Necrosi adiposa traumatica

Si tratta di una rara condizione morbosa, detta anche *granuloma lipofagico*, più spesso osservata in m. grasse e pendule in seguito, piuttosto che a un'azione traumatica unica, a prolungata compressione in un punto determinato.

Istologicamente, nella fase iniziale si osserva opacamento degli adipociti per saponificazione del grasso più che vera necrosi. Successivamente, e/o nelle lesioni più estese, compaiono la liponecrosi e la concomitante reazione cronica granulomatosa con cellule giganti da corpo estraneo, linfociti, macrofagi schiumosi e proliferazione di connettivo giovane. L'evoluzione meno comune è la colliquazione cistica, la più frequente è un nodulo duro, fisso, irregolare, talora con retrazione cutanea, che mal si differenzia da una lesione carcinomatosa. Anche i rilievi mammografici (irregolarità dei margini dell'opacità, calcificazioni, edema perifocale) non consentono la diagnosi differenziale. Solo la biopsia può accertare la natura della lesione.

Fig. 17. Tronculite sottocutanea della parete anteriore del torace dopo intervento periareolare alla m. sinistra. (*Osservazione C. de Sanctis, Ospedale S. Spirito, Roma*).

La *necrosi mammaria massiva* è un raro processo morboso, legato a vari fattori causali: in molti casi rappresenta una complicazione di terapia anticoagulante (soprattutto con derivati cumarinici).

Tromboflebite delle vene superficiali della mammella

La tromboflebite (o tronculite sottocutanea) delle vene della parete toracica anteriore o laterale (conosciuta anche come *malattia di Mondor*) è un raro processo morboso che colpisce ambedue i sessi, con prevalenza di quello femminile (fig. 17). L'etiologia è generalmente sconosciuta: in alcuni casi è riscontrabile un fattore traumatico, per es. un'operazione sulla m., o una dermatite prossima alla vena affetta.

Si ha generalmente guarigione spontanea in 6-10 settimane.

FLOGOSI

La trattazione delle flogosi acute e croniche, aspecifiche e specifiche, nei suoi aspetti etiologici, anatomopatologici e clinici, è svolta sotto la voce MASTITE.

GALATTOCELE

Il galattocele consiste in una raccolta cistica di latte, più o meno liquida ed eventualmente commista a prodotti di desquamazione epiteliale, che si forma in seguito alla parziale ostruzione di un dotto galattoforo, abitualmente in corrispondenza del seno galattoforo.

Di raro riscontro, tale condizione si verifica di solito al termine del periodo di lattazione; più raramente è stata osservata quale sequela di una anomala attività secretoria delle ghiandole mammarie nel neonato, alla pubertà o in donne adulte soprattutto dopo uso di contraccettivi orali e derivati fenotiazinici.

Dal punto di vista semeiologico, il galattocele si presenta come una massa di consistenza teso-elastica, a volte modicamente dolente ma senza segni evidenti di flogosi, posta subito dietro l'areola mammaria, della grandezza di 1-2 cm. Dato il lento accrescimento, galattoceli di dimensioni maggiori — sebbene descritti — rappresentano un'evenienza rara e peraltro imputabile a mancanza di tempestività nell'accertamento diagnostico e nel trattamento.

In alcuni casi, la semplice pressione sulla raccolta cistica può risolvere la situazione, con l'emissione di una quantità variabile di liquido latteo biancastro e fluido nelle forme recenti, giallo-verdastro e più denso, ma in genere sterile, nelle forme che datano da più tempo. Tuttavia, è estremamente frequente il riscontro di recidive ed è pertanto spesso consigliabile il trattamento chirurgico, anche per evitare le possibili complicanze. Queste sono rappresentate dall'infezione del liquido ci-

stico (v. anche: MASTITE), dalla rottura della cisti con reazione lipogranulomatosa e sclerosante dei tessuti circostanti oppure, infine, dall'esito calcifico della raccolta cistica.

ANATOMIA PATOLOGICA DELLE DISPLASIE E DEI TUMORI MAMMARI

Anatomia patologica delle displasie mammarie

Definizione e generalità

Con il termine di displasia mammaria si comprende un gruppo di alterazioni del tessuto ghiandolare (epiteliale duttale e lobulare) e del tessuto connettivo della m. capaci di produrre una lesione clinicamente palpabile. Queste alterazioni possono combinarsi e associarsi in vario modo con aspetti proliferativi (iperplasia epiteliale e adenosi) e/o involutivi fibrotici di entità ed estensione diverse (fig. 18). Pertanto per la complessità dei quadri morfologici che possono coesistere nell'ambito della stessa massa si richiede al clinico e al patologo un esame particolarmente accurato di queste lesioni e una diagnosi istopatologica comprensiva di tutte le alterazioni presenti, soprattutto quelle di tipo proliferativo (iperplasia) sia duttali che lobulari. Inoltre questa particolare cura nella definizione della lesione è indispensabile in quanto, almeno per alcune delle alterazioni della displasia mammaria (iperplasia duttale e lobulare atipica), si è dimostrato un aumentato rischio di sviluppo di un carcinoma. Pertanto anche se non si devono considerare queste lesioni come precursori obbligati e irreversibili, si impone in questi casi sia un trattamento adeguato e valutato singolarmente sulla base dei dati clinici (presenza o meno di una massa palpabile) e istopatologici, sia un controllo clinico più ravvicinato.

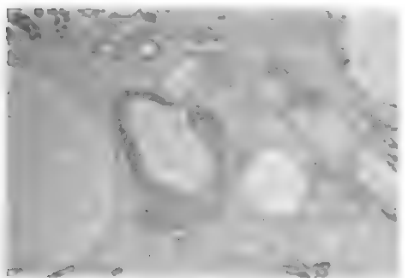



Fig. 18. Displasia (o malattia fibrocistica) della m. Colorazione ematossilina-eosina. 35 ×.

Incidenza

La displasia mammaria è la più frequente lesione della m. rappresentando più del 75% delle lesioni mammarie in pazienti sintomatiche ed essendo stata dimostrata istologicamente nel 53-63% delle donne asintomatiche sottoposte a riscontro autoptico. Inoltre la percentuale sale sino al 100% dei casi autoptici qualora vengano condotte sezioni seriate delle m.

L'età più colpita è compresa tra i 20 e i 50 anni (età media 30 anni). L'incidenza della displasia cade rapidamente dopo la menopausa.

Più del 10% delle pazienti presentano una massa palpabile bilaterale.

Classificazione

La classificazione della displasia mammaria o malattia fibrocistica della m. è riportata nella tab. I.

Questa classificazione rappresenta la proposta di revisione della classificazione del 1968 (Scarff e Torloni) da parte di un gruppo internazionale di patologi riunitosi a Ginevra nel dicembre 1978 per conto dell'OMS. Oltre all'iperplasia duttale e lobulare nelle varianti con o senza atipie, all'adenosi (o adenomatosi), all'adenosi sclerosante, alle cisti e alla fibrosi, entità comprese nella classificazione, è stata aggiunta l'iperplasia fibroadenomatosa (o fibroadenomatoide) in quanto è una frequente alterazione della m., simile a un fibroadenoma, che spesso è associata ad un quadro di displasia della m. A differenza della precedente classificazione (1968) l'ectasia dei dotti della m. e la ginecomastia sono state poste nel capitolo delle lesioni pseudotumorali.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE ANATOMOPATOLOGICA DELLE DISPLASIE MAMMARIE

Displasia mammaria - Malattia fibrocistica
Iperplasia duttale
Iperplasia duttale atipica
Iperplasia lobulare
Iperplasia lobulare atipica
Adenosi
Adenosi sclerosante
Cisti
Fibrosi focale
Iperplasia fibroadenomatosa

Terminologia

Poche entità anatomopatologiche sono state oggetto di definizioni così diverse come la displasia della m. Dei numerosi sinonimi ci limiteremo a citarne solo alcuni: mastite cronica cistica, mazoplasia, cisti blu, malattia di Réclus, mastopatia fibrocistica, mastosi, mastosi cistica, displasia cistica, fibroadenomatosi. Preferiamo il termine generale di displasia o malattia fibrocistica della m. segnalando caso per caso tutte le alterazioni presenti (ad es., iperplasia lobulare atipica, cisti e adenosi) elencate in ordine decrescente di gravità.

Purtroppo si ha l'abitudine, in generale, di definire con il termine malattia cistica qualsiasi alterazione nodulare benigna della m., anche senza alcun accertamento dell'attuale presenza della o delle cisti. Talvolta questo termine è anche utilizzato per definire l'iperplasia lobulare, alterazione nodulare mammaria che si accentua nel periodo premestruale e che è semplicemente l'espressione di uno stato funzionale.

Etiologia

Poco si sa sull'etiologia della displasia della m. Alcuni ritengono che sia dovuta, almeno in certi casi, ad uno squilibrio ormonale per alterato rapporto tra estrogeni e progesterone (Roe, 1979). La malattia cistica è stata riprodotta nell'animale di laboratorio con la somministrazione di ormoni diversi (estrogeni, androgeni, progestativi). Nel corso di numerose esperienze, gli ormoni estrogeni si sono rivelati in grado di provocare delle trasformazioni cistiche mammarie molto estese, ma i dosaggi richiesti sono così elevati e lontani dai livelli fisiologici, da rendere queste esperienze poco significative.

Aspetti istologici molto simili a quelli della malattia cistica umana sono stati ottenuti mediante somministrazione simultanea di estrogeni e dosi variabili di androgeni.

L'aspetto vario dei quadri istologici della malattia cistica nella donna riflette verosimilmente il diverso grado

di stimolazioni endocrine che colpiscono la ghiandola mammaria nel corso degli anni che precedono la menopausa; la diminuzione degli ormoni di origine ovarica induce l'involuzione lobulare, l'aumentata produzione di ormoni androgeni porta alla sclerosi; l'attività ipofisaria può condurre, verosimilmente, ad un'aumentata stimolazione, anche se transitoria, dell'epitelio alla secrezione.

Patogenesi

I punti di maggiore dissenso nella patogenesi della displasia o malattia fibrocistica della m. riguardano l'origine della cisti (se essa cioè derivi dai dotti o dai lobuli), l'origine della metaplasia apocrina e in genere la natura, se involutiva o proliferante, della displasia mammaria.

L'alterazione di base della displasia mammaria è la iperplasia dell'epitelio duttale o lobulare accompagnata da un incremento dello stroma in variabile quantità.

Secondo Gallager e Martin (1969), per la comparsa di angolazioni e restringimenti dei lumi dei dotti, e per l'assottigliamento sino alla completa atrofia degli epiteli, si ha la formazione di cisti. Secondo altri AA. (Azzopardi, 1979) le cisti originerebbero dai lobuli e non dai dotti extralobulari.

La presenza di cellule apocrine rappresenterebbe un processo di metaplasia dell'epitelio duttale.

Le alterazioni della displasia della m. devono essere tenute distinte dal normale processo di involuzione della ghiandola mammaria che comprende: l'involuzione lobulare, in particolare quella con formazioni di microcisti, quella duttale con scomparsa dei duttuli e aumento della componente elastica periduttale e infine la involuzione stromale con il rimpiazzamento del tessuto connettivo fibroso mammario da parte di tessuto adiposo. Questi processi involutivi solitamente non sono accompagnati da fenomeni proliferativi (iperplasia) che invece caratterizzano la displasia o malattia fibrocistica della m.

Aspetto macroscopico

Può essere estremamente variabile anche se solitamente la displasia della m. si presenta, sulla superficie di taglio del materiale bioptico, come un'area mal delimitata di colorito grigio-roseo, di consistenza molle elastica spesso con formazioni cistiche di dimensioni variabili alternate ad aree sclerotiche.

Talora quadri estesi di adenosi sclerosante possono simulare l'aspetto scirroso del carcinoma mammario. Possono essere presenti, associate alle cisti, formazioni papillari anche di notevoli dimensioni, intraduttali o intracistiche, macroscopicamente evidenziabili.

Caratteri generali istopatologici della displasia della mammella

1. *Iperplasia epiteliale duttale.* – L'iperplasia epiteliale duttale è caratterizzata dalla proliferazione delle cellule epiteliali dei dotti che determinano una parziale o totale obliterazione del lume. La proliferazione cellulare può essere solida, irregolarmente ghiandolare o papillare e più o meno estesa. I focolai di iperplasia epiteliale duttale sono frequentemente diffusi, nello stesso quadrante della m. (plurifocali) o anche in più quadranti (pluricentrici). Tali quadri di proliferazione multifocale sono stati anche definiti come papillomatosi o epiteliosi della m. Istologicamente la mancanza di mitosi, di aspetto cribriforme, di polimorfismo cellulare e la presenza di aree associate di metaplasia apocrina e di cellule mioepiteliali disposte in modo ordinato permettono di porre diagnosi di benignità della lesione (fig. 19). Quando invece è presente atipia cellulare, con mitosi, si parla di *iperplasia epiteliale duttale atipica* (fig. 20) che talora diventa quasi indistinguibile dal carcinoma intraduttale.

2. *Iperplasia epiteliale lobulare.* – L'iperplasia epiteliale lobulare è caratterizzata dalla proliferazione delle cellule epiteliali dei lobuli e dei duttuli intralobulari talora con estensione ai dotti extralobulari tra le cellule mioepiteliali e le cellule di rivestimento della superficie del lume dei dotti. Spesso il lume dei duttuli intralobulari non è totalmente obliterato dalla proliferazione epiteliale. Quando la proliferazione epiteliale lobulare è più marcata (obliterazione totale dei duttuli intralobulari e ipertrofia dei lobuli), ma tuttavia quantitativamente insufficiente per una diagnosi di carcinoma lobulare *in situ*, si parla di *iperplasia epiteliale lobulare atipica* (fig. 21).

3. *Adenosi.* – L'adenosi (o adenomatosi) della m. è una proliferazione dei duttuli (aumento di numero) (fig. 22) associata o meno a iperplasia dell'epitelio con occasionale presenza di microcalcificazioni. Secondo Azzopardi (1979) il termine di adenosi può essere usato per l'identificazione di tutti i quadri di iperplasia epiteliale. In particolare Azzopardi distingue almeno due varietà di maggiore importanza nell'adenosi: un quadro di *blunt duct adenosis* caratterizzato da ipertrofia e iperplasia epiteliale, in particolare dell'epitelio dei lobuli, e un quadro di adenosi sclerosante che verrà descritto più avanti. Nell'ambito della *blunt duct adenosis,* Azzopardi distingue inoltre una *blunt duct adenosis* microcistica, una forma non organoide, una forma nodulare, una con involuzione dello stroma mammario oltre alle forme miste e di transizione tra un tipo e l'altro.

4. *Adenosi sclerosante.* – L'adenosi sclerosante è caratterizzata da un quadro di adenomatosi (aumento numerico dei duttuli) accompagnato da una marcata proli-

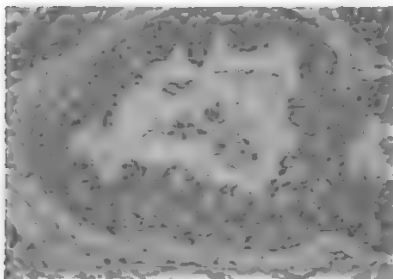



Fig. 19. Iperplasia epiteliale duttale. Colorazione ematossilina-eosina. 350 ×.

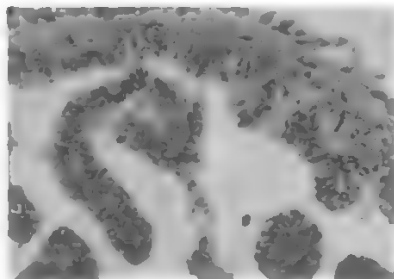



Fig. 20. Iperplasia epiteliale duttale atipica. Colorazione ematossilina-eosina. 320 ×.

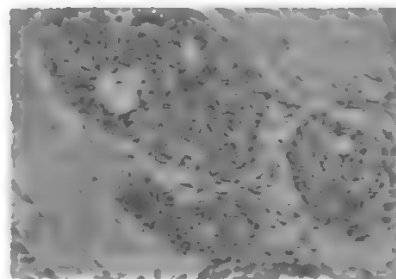



Fig. 21. Iperplasia epiteliale lobulare atipica. Colorazione ematossilina-eosina. 350 ×.

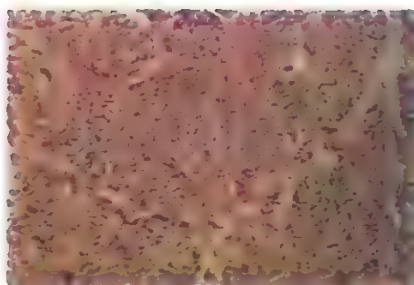



Fig. 22. Adenosi della m. Colorazione ematossilina-eosina. 350 ×.

Fig. 24. Mastopatia fibroadenomatosa. Colorazione ematossilina-eosina. 35 ×.

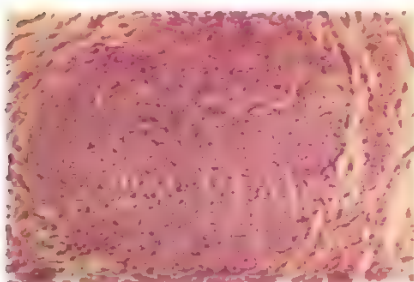
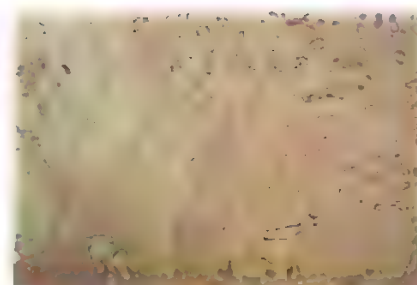



Fig. 23. Adenosi sclerosante. Colorazione ematossilina-eosina. 160 ×.

ferazione del tessuto fibroso intertubulare e dall'ipertrofia delle cellule mioepiteliali (fig. 23).

L'aspetto macroscopico dell'adenosi sclerosante e anche quello microscopico possono simulare il carcinoma, e questo fatto, unito alla presenza di calcificazioni che si accompagnano piuttosto frequentemente anche a tumori maligni, rende l'adenosi sclerosante un'alterazione che richiede un'attenta valutazione.

Recentemente è stato descritto un quadro che è assai simile all'adenosi sclerosante ed è stato definito da Linell come *radial scar* (Linell *et al.*, 1980). Altri AA. avevano descritto questa alterazione mammaria con nomi diversi: proliferazioni papillari sclerosanti (Fenoglio e Lattes, 1974), lesioni sclerosanti non capsulate (Fisher *et al.*, 1979), epiteliosi infiltrante (Azzopardi, 1979). Secondo alcuni AA. (Azzopardi, 1979; Fenoglio e Lattes, 1974) questa lesione è da considerarsi benigna, mentre altri (Fisher *et al.*, 1979; Linell *et al.*, 1980) la considerano come precursore del carcinoma tubulare.

5. *Cisti*. – Le cisti della m. solitamente sono multiple e di dimensioni variabili. L'epitelio di rivestimento delle cisti può essere atrofico, mostrare aspetti variabili di iperplasia, crescita papillare o metaplasia (apocrina o olocrina) (fig. 18).

Processi infiammatori periduttali (mastite periduttale) e la fibrosi successiva possono provocare l'ectasia dei dotti e la formazione di cisti oltre a falsi aspetti duttogalattografici di proliferazioni papillari endoduttali.

Haagensen (1971) nella malattia cistica della m. comprende non solo le cisti, ma anche quadri di adenosi, iperplasia epiteliale duttale, papillomatosi, metaplasia apocrina, adenosi sclerosante e fibrosi. Ovviamente se si accetta la definizione di malattia cistica secondo Haagensen questa ha un significato prognostico diverso dalle semplici cisti della m. come descritto precedentemente.

6. *Fibrosi focale*. – La fibrosi focale (fibrosclerosi o malattia fibrosa della m.) è caratterizzata dalla presenza di una massa similtumorale dovuta alla proliferazione di tessuto fibroso ialinizzato, scarsamente cellulato che circonda e ingloba dotti e duttuli prevalentemente atrofici.

7. *Iperplasia fibroadenomatosa (mastopatia fibroadenomatoide)*. – L'iperplasia fibroadenomatosa è caratterizzata dalla presenza di focolai mal delimitati, multipli, di tessuto fibroso ed epiteliale che prolifera con caratteri morfologici istopatologici simili al fibroadenoma (fig. 24). L'iperplasia fibroadenomatosa è frequente in donne che fanno uso continuo di ormoni.

Significato precanceroso della displasia mammaria

La maggior parte degli studi sul significato precanceroso della displasia della m. indicano un aumento di rischio di carcinomi mammari nelle pazienti operate per displasia o malattia fibrocistica, variabile da 2 a 6 volte (Gallager *et al.*, 1978; Haagensen, 1971; Kodlin *et al.*, 1977; Rilke *et al.*, 1978). In particolare per l'adenosi sclerosante, le cisti e l'iperplasia duttale senza atipie il rischio è nettamente inferiore da 1 a 2,5 volte rispetto alla malattia cistica, come viene definita da Haagensen (1971) (4 volte) e all'iperplasia atipica (da 3 a 6 volte) (Azzopardi, 1979). Tale rischio sembra variare anche in rapporto all'età, almeno nell'iperplasia lobulare atipica, essendo 6 volte superiore per le donne di età inferiore ai 45 anni e 3 volte per quelle di età superiore.

La potenzialità maligna dell'iperplasia atipica così come la sua posizione nella storia naturale del carcinoma invasivo non è stata ancora ben chiarita. Infatti l'iperplasia epiteliale atipica è stata considerata come una lesione preneoplastica non obbligatoria e non irreversibile (Gallager *et al.*, 1969; 1978). Tuttavia la diagnosi di iperplasia epiteliale atipica, soprattutto duttale in una biopsia mammaria, deve comportare un'ampia resezione della massa clinicamente palpabile e uno stretto controllo clinico della paziente nel tempo.

Correlazioni clinico-patologiche

La possibilità di effettuare un trattamento clinico-chirurgico adeguato e razionale in caso di displasia mammaria è legata ad una precisa diagnosi anatomopatologica che si basa sull'identificazione delle singole entità morfologiche, sul riconoscimento dei caratteri istopatologici (benignità e atipia) correlabili con la storia naturale della lesione e su una terminologia adeguata e comprensibile capace di trasmettere in modo completo e corretto l'informazione diagnostica al clinico.

Anatomia patologica dei tumori della mammella

Generalità

L'importanza del contributo dell'anatomia patologica per la caratterizzazione biologica e il trattamento del carcinoma della m. è dimostrato dal grande numero di articoli pubblicati. Inoltre in base ai dati anatomopatologici vengono definiti un certo numero di parametri classificativi e prognostici che permettono sia di inquadrare l'estensione anatomica della malattia (in particolare il TNM patologico che definisce le caratteristiche istopatologiche del tumore primitivo, dei linfonodi regionali e delle metastasi

a distanza) sia di adottare terapie più idonee (ad es., interventi chirurgici ridotti, quali la quadrantectomia con svuotamento ascellare, nei casi T1N0 [N⁻ e N⁺] oppure la chemioterapia, radioterapia ed endocrinoterapia in casi più avanzati).

Incidenza

Circa 1 donna su 13 (7%) sviluppa un carcinoma della m.; tuttavia esiste un gruppo di fattori che aumentano il rischio di sviluppare un carcinoma (Gallager *et al.*, 1978). Questi fattori sono l'età (superiore a 40 anni), una storia familiare di carcinoma della m., precedenti malattie benigne della m. e displasie con significato precanceroso, la presenza di un tumore maligno nella m. controlaterale e la nulliparità.

TAB. II. CLASSIFICAZIONE ANATOMOPATOLOGICA DEI TUMORI DELLA MAMMELLA

Tumori epiteliali

- A. Benigni
  1. Papilloma intraduttale
  2. Adenoma del capezzolo
  3. Adenoma
     - a) Tubulare
     - b) Lattifero
  4. Altri
- B. Maligni
  1. Non invasivi
     - a) Carcinoma intraduttale
     - b) Carcinoma lobulare *in situ*
  2. Invasivi
     - a) Carcinoma duttale infiltrante
     - b) Carcinoma duttale infiltrante con prevalente componente intraduttale
     - c) Carcinoma lobulare infiltrante
     - d) Carcinoma gelatinoso
     - e) Carcinoma midollare
     - f) Carcinoma papillare
     - g) Carcinoma tubulare
     - h) Carcinoma adenoide cistico
     - i) Carcinoma secretorio
     - j) Carcinoma apocrino
     - k) Carcinoma con metaplasia
       - i. Spinocellulare
       - ii. A cellule fusate
       - iii. Ossea e cartilaginea
       - iiii. Mista
  3. Altri
     - a) Carcinoma a cellule lipidiche
     - b) Carcinoma con aspetti di carcinoide
     - c) Carcinoma a piccole cellule
     - d) Carcinoma a cellule ad anello con castone
     - e) Carcinoma infiammatorio
     - f) Carcinoma della mammella maschile
  4. Malattia di Paget del capezzolo

Tumori misti epiteliali e stromali

- A. Fibroadenoma
  1. Fibroadenoma gigante
- B. Tumore fillode (cistosarcoma fillode)
- C. Carcinosarcoma

Tumori miscellanei

- A. Tumori dei tessuti molli
  1. Angioma
  2. Angiosarcoma
  3. Sarcoma stromale
  4. Tumore a cellule granulari
- B. Tumori cutanei
- C. Tumori del tessuto emopoietico e linfoide

Tumori inclassificabili

Più del 99% dei tumori maligni della m. colpisce il sesso femminile.

Per quanto riguarda l'età ca. l'85% dei casi di carcinoma mammario sono diagnosticati in donne con più di 40 anni e ca. il 65% in quelle con più di 50 anni (età media 55 anni). L'incidenza dei carcinomi in donne di età inferiore a 30 anni è meno dell'1,5%.

Tra i tumori benigni il fibroadenoma è il più frequente (18,5%) e rappresenta la lesione mammaria più comune dopo il carcinoma e la displasia. Il fibroadenoma è un tumore benigno delle donne giovani (dalla pubertà sino ai 35-40 anni, età media 20 anni).

Classificazione

La classificazione dei tumori della m. è quella proposta nel dicembre 1978 da un gruppo internazionale di patologi riunitosi a Ginevra per conto dell'OMS (tab. II) e si basa più sull'aspetto morfologico istopatologico che sull'istogenesi dei tumori mammari.

La classificazione comprende due gruppi principali di neoplasie: i *tumori epiteliali* (benigni e maligni) e i *tumori misti epiteliali e stromali*. Infine oltre ai *tumori inclassificabili* vi è un gruppo di *tumori miscellanei* che comprende neoplasie localizzate alla m., ma con caratteristiche anatomopatologiche identiche agli stessi tumori in altre sedi.

In alcuni casi (30%) diversi istotipi dei tumori epiteliali maligni possono essere associati e pertanto verranno tutti segnalati nella diagnosi in rapporto alla loro prevalenza (Rilke, 1977).

Eziologia

Oggi si ritiene che il carcinoma della m. sia probabilmente un gruppo di malattie che hanno differenti cause (Gallager *et al.*, 1978; Roe, 1979). Tra i possibili fattori implicati nella genesi del carcinoma ricordiamo quelli genetici, dietetici, virali, ormonali, le radiazioni ionizzanti e le sostanze chimiche. Inoltre altri fattori quali: l'influenza geografica, lo stato riproduttivo, lo stato menopausale, precedenti lesioni mammarie (displasia della m.), l'età, la familiarità, etc., potrebbero essere implicati come fattori capaci di aumentare il rischio di sviluppo di un carcinoma della m.

Istogenesi

In tema di istogenesi del carcinoma della m., tra le numerose ipotesi circa la sede d'inizio del fenomeno neoplastico, meritano di essere citate le ricerche di morfologia quantitativa tridimensionale, che indicano il dotto terminale esterno come l'area di comparsa delle lesioni riconoscibili più precoci (Cardiff *et al.*, 1977). La progressiva dilatazione e distensione delle strutture duttali e lobulari con contemporanea coalescenza dei lumi potrebbe spiegare l'aspetto pseudoduttale (tipo comedone) delle neoplasie.

Sono state inoltre avanzate ipotesi sulla possibilità di una diversa origine dei carcinomi duttali rispetto ai carcinomi lobulari.

Ricerche elettromicroscopiche e istochimiche indicherebbero la derivazione di una parte dei carcinomi mammari usuali dalle cellule mioepiteliali anziché dalle cellule duttali e ciò potrebbe spiegare alcuni aspetti del loro diverso comportamento biologico. Si tratta comunque di dati non definitivi, che necessitano di indagini più approfondite.

Aspetto macroscopico

L'esame macroscopico dei tumori della m. rappresenta un momento importante nella diagnosi e caratterizza-

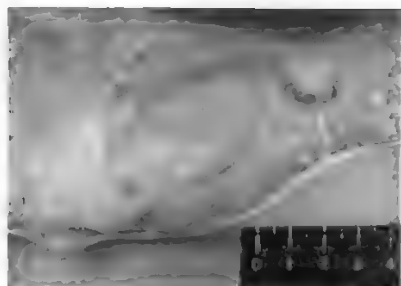



Fig. 25. Aspetto macroscopico di un carcinoma duttale infiltrante.

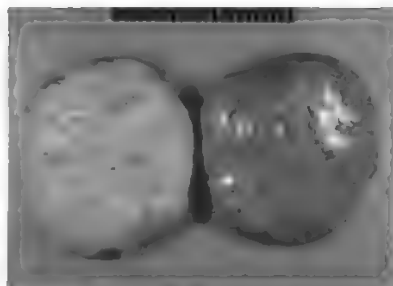



Fig. 26. Fibroadenoma: aspetto macroscopico.

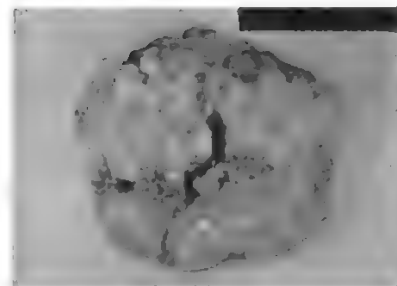



Fig. 27. Fibroadenoma fillode: aspetto macroscopico.

zione prognostica. Accanto alla descrizione dell'aspetto morfologico, quale colore e consistenza, è indispensabile, in particolare per il carcinoma mammario, segnalare alcuni parametri quali: le dimensioni (in base alle quali varia il valore di T nella TNM), la sede, i margini, l'estensione e infiltrazione da parte del tumore di strutture anatomiche adiacenti (cute, muscolo, parete toracica, areola, capezzolo), l'associazione con altre lesioni non neoplastiche (displasia) e/o neoplastiche (pluricentricità e plurifocalità della neoplasia). Inoltre nel caso di esame macroscopico di pezzi operatori comprendenti i linfonodi ascellari, è indispensabile segnalare il numero dei linfonodi reperiti e la sede (linfonodi del 1°, 2° o 3° livello ascellare, linfonodi interpettorali, linfonodi mammari interni e dorsali) (McDivitt *et al.*, 1968).

Macroscopicamente i carcinomi duttali spesso hanno aspetto scirroso, con margini stellati (fig. 25), mentre i carcinomi lobulari frequentemente non mostrano focolai circoscritti, ma un'infiltrazione diffusa e pluricentrica.

I fibroadenomi della m. si presentano macroscopicamente come masse di dimensioni variabili, capsulate, grigio-rosee e lobulate al taglio (fig. 26).

I tumori fillodi hanno macroscopicamente un caratteristico aspetto fogliaceo che rende spesso difficile la definizione clinico-macroscopica dei margini della lesione (fig. 27).

Tumori epiteliali

Tumori epiteliali benigni

Tra i tumori benigni della m. i più frequenti sono i papillomi e gli adenomi.

Il *papilloma intraduttale* è un tumore papillare benigno solitamente di piccole dimensioni che insorge in un dotto della m.; può essere singolo o multiplo. I papillomi solitari sono prevalentemente della regione centrale (grossi dotti) mentre i papillomi multipli spesso sono localizzati nei quadranti mammari e più frequentemente sono associati a carcinomi della m.

Istologicamente i papillomi mostrano proliferazioni papillari ordinate, scarso polimorfismo e ipercromasia, basso indice mitotico, assenza di necrosi e di aspetto cribriforme, mentre caratteristico è un ben sviluppato asse fibro-vascolare (fig. 28). Per tali caratteri sono differenziabili dal carcinoma duttale non infiltrante papillare e dall'iperplasia epiteliale duttale papillare. Talora quando il dotto è dilatato, come una cisti, si parla di *papilloma intracistico*.

L'*adenoma del capezzolo* (*papillomatosi sottoareolare* o *papillomatosi florida*) è un tumore epiteliale benigno che insorge nei grossi dotti del capezzolo (Hertel *et al.*, 1976). Può essere sia papillare sia solido, con variazioni di forma e dimensioni delle cellule e con aspetto pseudoinfiltrante della componente tubulare (fig. 29). Oltre all'aspetto istologico, talora ingannevole, anche clinicamente può simulare un carcinoma in quanto può provocare erosione e sanguinamento del capezzolo.

Dell'*adenoma* si conoscono due varianti: l'*adenoma tubulare* caratterizzato da tubuli regolari e l'*adenoma lattifero* composto da strutture tubulo-lobulari con aspetti secretori. Altri adenomi sono analoghi a quelli delle ghiandole salivari e sudoripare.

Fig. 28. Papillomi intraduttali. Colorazione ematossilina-eosina. 160 ×.

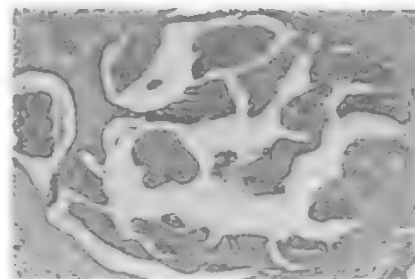
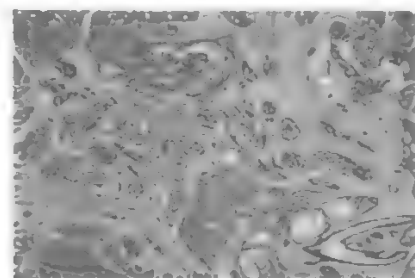



Fig. 29. Adenoma del capezzolo. Colorazione ematossilina-eosina. 35 ×.

Tumori epiteliali maligni

1. *Non invasivi.* – Il *carcinoma intraduttale* (*in situ, non infiltrante*) è un'entità ancora oggetto di studio (McDivitt, 1978; Millis e Thynne, 1975; Rilke *et al.*, 1978). La sua frequenza è calcolata intorno al 4% dei carcinomi mammari, ma sembra essere in aumento in epoca recente, in rapporto alla migliore definizione istologica. Nell'86% dei casi si presenta come massa clinicamente palpabile. È spesso pluricentrico, come risulta dai casi di bilateralità e di recidiva dopo resezione parziale. Contiene spesso microcalcificazioni rilevabili con la mammografia. Frequentemente viene scoperto all'esame istologico nel contesto di masse asportate chirurgicamente per estese lesioni displastiche. È più frequente in donne nullipare e/o con storia familiare di alta incidenza

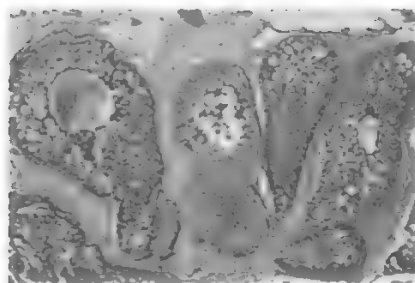



Fig. 30. Carcinoma duttale non infiltrante. Colorazione ematossilina-eosina. 160 ×.

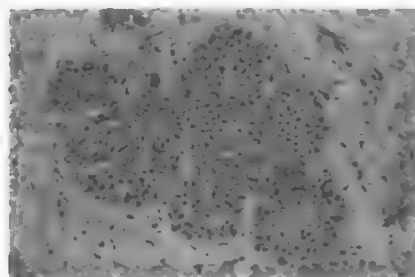



Fig. 31. Carcinoma lobulare *in situ*. Colorazione ematossilina-eosina. 540 ×.

di carcinoma mammario. La caratteristica non invasività di questa forma può essere accertata col microscopio ottico, anche se su sezioni multiple, soltanto secondo criteri di probabilità, che sono stati talvolta smentiti dalla presenza di metastasi linfonodali (2%). Infatti ricerche ultrastrutturali hanno evidenziato fenomeni di invasione della membrana basale, in casi otticamente reputati non invasivi. Tali osservazioni hanno naturalmente influenzato variamente l'atteggiamento terapeutico.

La probabilità di evoluzione di un carcinoma intraduttale in carcinoma duttale infiltrante è valutata intorno al 40%.

Istologicamente il carcinoma intraduttale è caratterizzato da quattro tipi di crescita: solida, a comedone, papillare e cribriforme, spesso frammisti (fig. 30). Quando il carcinoma insorge in una cisti si parla di *carcinoma non invasivo intracistico*.

Il *carcinoma lobulare in situ (neoplasia lobulare, neoplasia a piccole cellule)* rappresenta nella maggior parte dei casi, un reperto istologico accidentale, associato ad altre lesioni benigne e maligne (McDivitt, 1978; Rilke *et al.*, 1978; Rosen *et al.*, 1978). Spesso è multicentrico e bilaterale. L'incidenza del carcinoma lobulare *in situ* varia a seconda delle casistiche dallo 0,6 al 14,3% e si sviluppa nel 90% dei casi in donne in premenopausa. La sua caratteristica non invasività è determinabile con un maggior grado di certezza con l'esame istologico convenzionale. Del resto la storia naturale di questa neoplasia intraepiteliale è meglio conosciuta che non quella del carcinoma duttale *in situ*, specie per ciò che riguarda la bilateralità e la potenzialità evolutiva.

Istologicamente il carcinoma lobulare *in situ* interessa i duttuli intralobulari che vengono distesi e obliterati da parte di una proliferazione caratterizzata da cellule uniformi, piccole, con citoplasma poco colorato e nuclei rotondeggianti (fig. 31). Le cellule possono estendersi ai dotti con una diffusione similpagetoide. Alcuni AA. (Haagensen *et al.*, 1978) considerano questa entità come una lesione preneoplastica e la chiamano *neoplasia lobulare*.

2. *Invasivi.* – Nonostante il tentativo di definire con vari termini il tipo più comune di carcinoma mammario (*carcinoma simplex, carcinoma solido, carcinoma scirroso, carcinoma desmoplastico*, etc.), oltre il 50% dei casi non presenta caratteri istologici così peculiari da meritare un termine specifico (Fisher *et al.*, 1975). Pertanto da alcuni è stato anche definito *carcinoma N.A.S.*, cioè «non altrimenti specificabile».

Il *carcinoma duttale infiltrante* è costituito da una proliferazione irregolare, per lo più a cordoni solidi, di cellule epiteliali maligne tendenzialmente poco differenziate (figg. 32 e 33), con elevato indice mitotico e scarsa tendenza alla necrosi. Lo stroma è in genere abbondante, spesso in evoluzione verso la fibrosi e la ialinosi. Rientrano in questo gruppo la maggioranza dei carcinomi con fibrosi produttiva, quelli scirrosi e le forme a comedone.

I margini della neoplasia sono prevalentemente del tipo infiltrante e stellato; il riscontro di invasione dei vasi linfatici è frequente e la probabilità di riscontrare metastasi ascellari è elevata. Inoltre la neoplasia è spesso pluricentrica. Il carcinoma duttale infiltrante è il più comune tra gli istotipi raggiungendo ca. l'80% dei carcinomi mammari. Nel 30% questo tipo di tumore è associato a carcinomi con peculiarità istologiche descrivibili con termini adeguati. La distinzione fra le forme pure di carcinoma e le forme di combinazione di questo con qualcuno degli istotipi specifici, ad eccezione del carcinoma midollare (v. sotto), ha importanza pratica. Infatti, paradossalmente, l'associazione tra due neoplasie con diverso gradiente di malignità comporta una prognosi non legata alla forma più maligna, bensì intermedia (Rilke, 1977). Ne deriva che la diagnosi istologica di carcinoma mammario dovrebbe sempre precisare, elencandoli, gli istotipi costituenti tutta la massa neoplastica in esame. La sopravvivenza a 5 anni per il carcinoma duttale infiltrante è valutabile intorno al 55%.

Il *carcinoma duttale infiltrante con prevalente componente intraduttale* è un carcinoma invasivo con una componente non infiltrante (intraduttale) associata, maggiore

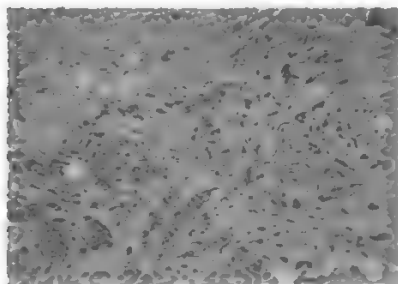



Fig. 32. Carcinoma duttale infiltrante, con sclerosi diffusa. Colorazione ematossilina-eosina. 35 ×.

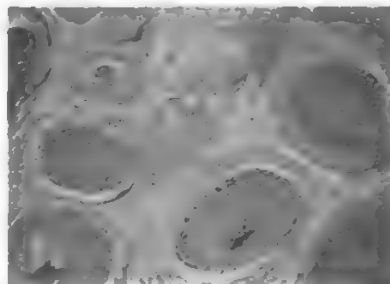



Fig. 33. Carcinoma duttale infiltrante, con aspetti solidi e a comedone. Colorazione ematossilina-eosina. 35 ×.

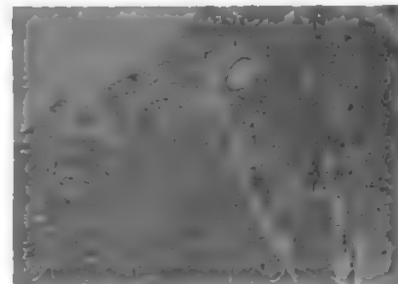



Fig. 34. Carcinoma duttale infiltrante con prevalente componente intraduttale. Colorazione ematossilina-eosina. 35 ×.

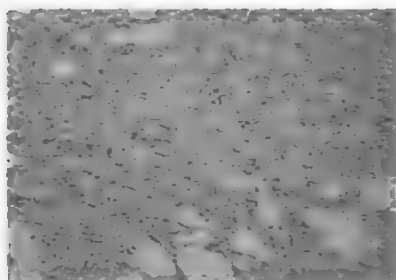



Fig. 35. Carcinoma lobulare infiltrante. Colorazione ematossilina-eosina. 35 ×.

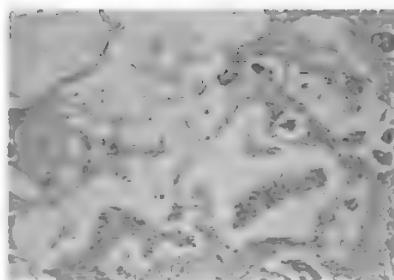



Fig. 36. Carcinoma gelatinoso. Colorazione ematossilina-eosina. 160 ×.

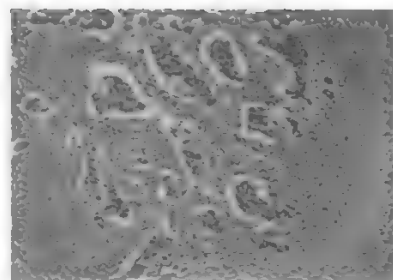



Fig. 37. Carcinoma midollare. Colorazione ematossilina-eosina. 160 ×.

della metà di tutta l'area tumorale (fig. 34). La distinzione di questa varietà è giustificata dal fatto che una minore aggressività del carcinoma duttale è correlata con la maggiore estensione della componente intraduttale rispetto a quella invasiva.

Il *carcinoma lobulare infiltrante* costituisce ca. il 5% dei casi nella sua forma pura ed è combinato con altri carcinomi (carcinoma duttale infiltrante, carcinoma papillare, etc.) nel 3% dei casi. Quando è associato al carcinoma duttale è spesso pluricentrico. Frequentemente si accompagna a focolai di carcinoma lobulare *in situ* (30-60%), che possono raggiungere dimensioni cospicue. La sopravvivenza a 5 anni del carcinoma lobulare infiltrante è simile a quella del carcinoma duttale infiltrante (54%).

Oltre alla ben nota struttura istologica a filiere monocellulari delimitate da stroma fibroso (fig. 35) e alla disposizione concentrica intorno ai dotti, esistono varianti istologiche di più raro riscontro come ad es. il *carcinoma tubulo-lobulare*, il *carcinoma lobulare trabecolare, solido* o *a cellule ad anello con castone* (Martinez e Azzopardi, 1979).

Il *carcinoma gelatinoso* (*carcinoma colloide, mucinoso, mucoide*) costituisce in forma pura l'1,5% dei casi e si associa ad altre forme nell'1-2% dei casi. Compare in età più avanzata rispetto all'età media dei carcinomi mammari e con una storia preoperatoria di lunga durata. I margini della neoplasia sono abbastanza netti, la differenziazione cellulare è assai elevata, le metastasi ai linfonodi regionali sono tardive. Negli spazi intercellulari sono presenti quantità solitamente abbondanti di mucopolisaccaridi scarsamente o non solforati (fig. 36). Muco può essere trovato in molti carcinomi della m., ma il termine di carcinoma gelatinoso deve essere riservato a quei tumori che contengono una grande quantità di muco extracellulare. Questo istotipo presenta globalmente una prognosi migliore (sopravvivenza a 5 anni del 73%) del carcinoma duttale infiltrante (Rilke, 1977).

Il *carcinoma midollare* costituisce ca. il 6% dei carcinomi mammari ed è sempre puro. È solitamente voluminoso (diametro medio 3-4 cm), macroscopicamente ben delimitato e situato con maggior frequenza nella metà superiore della m. Istologicamente presenta anaplasia cellulare elevata con cellule grandi e macronucleate (fig. 37). Lo stroma è scarso, ma contiene una componente a cellule linfoidi più o meno accentuata, talora con formazione di follicoli secondari. I margini sono del tipo non infiltrante (*pushing*). La triade diagnostica: 1) circoscrizione o margini arrotondati del tumore, 2) anaplasia citologica e 3) stroma linfoide, distingue i carcinomi midollari veri da quelli che in realtà sono carcinomi duttali infiltranti, con sembianze midollari perché poveri di stroma (*carcinomi midollari atipici*) (Fisher *et al.*, 1975). La distinzione ha un certo significato perché i carcinomi midollari propriamente detti, nonostante la scarsa differenziazione cellulare e l'alto indice mitotico, hanno prognosi più favorevole (63% di sopravvivenza a 5 anni) e scarsa tendenza a invadere i linfonodi. A parità di volume il carcinoma duttale pseudomidollare, contrariamente a quello vero, ha quasi sicuramente già prodotto estese metastasi linfonodali (Ridolfi *et al.*, 1977).

Il *carcinoma papillare* è raro e in forma pura o combinata non supera l'1-1,5% dei casi. Insorge più frequentemente nella metà inferiore della m. e presenta prognosi favorevole (83% di sopravvivenza a 5 anni). Istologicamente il caratteristico aspetto papillare può essere presente anche nelle metastasi. La diagnosi differenziale del carcinoma papillare intracistico, da alcuni considerato una forma di carcinoma duttale non infiltrante, si basa sul carattere invasivo e sull'assenza di una capsula fibrosa (Fisher *et al.*, 1980).

Il *carcinoma tubulare* (*adenocarcinoma tubulare*) costituisce un esempio di carcinoma ben differenziato, con struttura microghiandolare o tubulare ordinata. Compare in forma pura in meno dell'1% dei casi. Lo stroma è in genere fibroso denso e talora contiene sostanza amiloide. Non è rara l'infiltrazione perineurale, ma rare sono le metastasi. La diagnosi differenziale più importante è quella con l'adenomatosi e l'adenosi sclerosante e non deve essere confuso con il carcinoma duttale con strutture similghiandolari (Cooper *et al.*, 1978).

Il *carcinoma adenoide-cistico* (*cilindroma*) è raro e costituisce in forma pura meno dell'1% dei casi. Le metastasi sono rare e tardive e pertanto la prognosi è favorevole. Non deve essere confuso con gli occasionali aspetti cribriformi che può presentare il carcinoma duttale nel quale però le atipie citologiche sono più marcate. Istologicamente questa neoplasia è simile ai tumori analoghi delle ghiandole salivari.

Il *carcinoma secretorio* (*giovanile*) è un'entità molto rara caratterizzata istologicamente da cellule tumorali chiare e voluminose contenenti materiale paS-positivo. Presenta prognosi discretamente favorevole. Questa entità non deve essere confusa con i rari carcinomi di altro tipo insorgenti in età infantile e giovanile e con i carcinomi duttali insorti in donne gravide.

Il *carcinoma apocrino* e quelli *con metaplasia*: spinocellulare, a cellule fusate, ossea e cartilaginea e di tipo misto, sono estremamente rari.

3. *Altri.* – Altre rare varietà di carcinomi primitivi della m. sono state descritte: il *carcinoma a cellule lipidiche* che presenta citoplasmi schiumosi contenenti lipidi, il *carcinoma con aspetti di carcinoide* con granuli del tipo neurosecretorio argirofili intracitoplasmatici, il *carcinoma a piccole cellule* (Yogore e Sahgal, 1977) e il *carcinoma a*

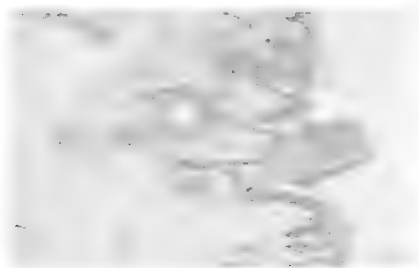



Fig. 38. Malattia di Paget del capezzolo. Colorazione ematossilina-eosina. 160 ×.

cellule ad anello con castone (Harris *et al.*, 1978) per i quali non è ancora chiara l'origine duttale o lobulare.

Il *carcinoma infiammatorio (mastite carcinomatosa)*(Lucas e Perez-Mesa, 1978) è un'entità definibile soltanto in senso clinico e alla quale non corrisponde un'entità istologica altrettanto ben definita. Il carattere infiammatorio clinicamente rilevabile non è suffragato da alcun substrato morfologico, eccezion fatta per i fenomeni congestizi linfatici ed ematici, verosimilmente secondari alla cospicua permeazione neoplastica dei vasi. In presenza di marcata linfangiosi neoplastica, specialmente dermica, la prognosi è infausta, mentre è migliore se, a parità di fenomenologia clinica, i vasi sono liberi.

Il *carcinoma della m. maschile* (Scheike, 1975) rappresenta ca. l'1% dei carcinomi della m. di entrambi i sessi; interessa età più avanzate (media 60 anni) rispetto alle donne e solitamente è situato nella regione centrale con interessamento frequente della cute e metastasi linfonodali. Istologicamente non differisce dai tumori che compaiono nelle donne, ma ha una prognosi più severa.

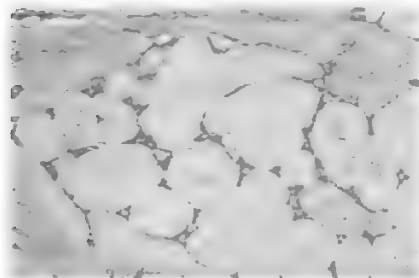
4. *Malattia di Paget del capezzolo.* – La malattia di Paget a istogenesi ancora non del tutto chiarita è spesso associata ad altre forme di carcinoma mammario. È particolarmente frequente l'associazione col carcinoma duttale infiltrante pluricentrico situato in sede mammaria centrale (sottoareolare) e la prognosi di questa associazione è in particolar modo sfavorevole.

L'alterazione del capezzolo spesso è ben riconoscibile ed è possibile la diagnosi anche col semplice esame citologico delle cellule ottenuto col metodo dell'apposizione diretta.

Istologicamente la lesione è caratterizzata da cellule con grandi citoplasmi pallidi, contenenti mucine e raramente granuli di melanina, situate prevalentemente nella metà inferiore dell'epidermide del capezzolo (fig. 38). Le cellule di Paget possono infiltrare anche i grossi dotti e gli annessi cutanei.

Tumori misti epiteliali e stromali

Fibroadenoma

Il fibroadenoma è un tumore benigno capsulato costituito da una proliferazione sia del tessuto epiteliale sia del tessuto connettivo (fig. 39). Le varietà intracanalicolare e pericanalicolare non hanno differente significato clinico. Talora lo stroma può essere mixoide oppure andare incontro a involuzione con fibrosi, ialinizzazione e, meno frequentemente, calcificazione e ossificazione. I fibroadenomi possono essere multipli. Nelle adolescenti talora i fibroadenomi possono crescere rapidamente sino a diventare molto voluminosi (*fibroadenoma gigante*).

Sono stati segnalati carcinomi insorti in fibroadenomi; solitamente sono carcinomi lobulari, spesso *in situ.*

Tumore fillode (cistosarcoma fillode)

Il tumore fillode (Pietruszka e Barnes, 1978) è una neoplasia più o meno circoscritta con una caratteristica struttura fogliacea caratterizzata, come nel fibroadenoma, da una proliferazione epiteliale e stromale: quest'ultima, tuttavia, mostra una cellularità più marcata (fig. 40). Solitamente il tumore ha dimensioni notevoli. Sulla base dei reperti istopatologici si distinguono *forme benigne, a malignità incerta (borderline)* e *maligne* per altro non sempre facilmente differenziabili. Frequenti sono le recidive, mentre le metastasi sono rare. Se il tumore fillode mostra nel suo contesto aree sarcomatose istologicamente tipizzabili, queste devono essere segnalate (ad es. liposarcoma in tumore fillode maligno).

Carcinosarcoma

Il vero carcinosarcoma, se effettivamente esiste, è un tumore estremamente raro che deve essere differenziato dai carcinomi con metaplasia.

Tumori miscellanei

a) I *tumori dei tessuti molli* (*liposarcoma, fibrosarcoma*, etc.) della m. sono rari e non differiscono da quelli presenti in altre sedi (Barnes e Pietruszka, 1977).

Gli *angiomi* sono rari e quasi sempre in sede perilobulare. L'*angiosarcoma* della m. è un tumore estremamente maligno che talora per il suo elevato grado di differenziazione è riconoscibile con difficoltà.

Il *sarcoma stromale* è un tumore maligno simile al tumore fillode maligno senza la componente epiteliale.

Il *tumore a cellule granulari (mioblastoma)* è una neoplasia benigna che istologicamente e macroscopicamente può simulare un carcinoma.

b) I *tumori della cute* della m. non differiscono dai tumori benigni e maligni in altre sedi cutanee.

c) I *tumori del tessuto ematopoietico e linfoide* comprendono in particolare i *linfomi maligni non-Hodgkin* e il *sarcoma mieloide.* Sono stati segnalati in letteratura alcuni casi di *pseudolinfoma* della m.

Correlazioni patologico-cliniche

Parametri prognostici

Numerosi parametri clinici, macroscopici e istopatologici (Christopherson, 1969) sono stati studiati e variamente

Fig. 39. Fibroadenoma. Colorazione ematossilina-eosina. 160 ×.

Fig. 40. Tumore fillode. Colorazione ematossilina-eosina. 35 ×.

correlati all'evoluzione della malattia col proposito di determinare fattori predittivi che potessero essere usati in senso prospettico nel trattamento delle pazienti con carcinoma della m. e, in particolare, servissero come guida per una terapia aggiuntiva. Tra i parametri clinici è utile ricordare: l'età, lo stato menopausale, la sede della neoplasia; tra quelli macroscopici in particolare le dimensioni del tumore. Altri fattori sono valutati sia macroscopicamente che istologicamente: l'aspetto arrotondato o stellato dei margini della neoplasia, le aree di necrosi, l'invasione del capezzolo, della cute e dei muscoli, la plurifocalità e pluricentricità, la sede e il numero dei linfonodi metastatici in rapporto alla sede e numero dei linfonodi reperiti. Infine vi sono parametri istopatologici quali: il tipo istologico, il *grading* istologico, l'indice mitotico, la reazione desmoplastica, l'elastosi, la presenza o meno di infiltrati linfocitari intra- e peritumorali e di mucina, l'invasione dei vasi linfatici e il tipo di metastasi linfonodali (emboliche, parziali, massive, linfonodali e perilinfonodali). Più recentemente sono stati determinati altri fattori quali: i recettori ormonali per gli estrogeni (McGuire, 1978), il progesterone, i recettori nucleari per gli estrogeni e mediante particolari tecniche (immunoperossidasi) la presenza o meno nei carcinomi mammari di antigeni quali: CEA, caseina, lattoferrina, etc.

Microcalcificazioni

Nella maggior parte (60%) dei carcinomi della m. è possibile reperire microcalcificazioni svelabili istochimicamente, che peraltro possono essere presenti anche in lesioni displastiche benigne.

Minimal breast cancer

Questo termine fu proposto da Gallager e Martin nel 1971 per indicare un carcinoma mammario con prognosi favorevole; comprende i carcinomi non infiltranti (duttale e lobulare) e il carcinoma invasivo sino a 0,5 cm di diametro massimo.

Anatomia patologica delle lesioni pseudotumorali della mammella

La classificazione delle lesioni pseudotumorali della m. è riportata nella tab. III.

L'*ectasia duttale* è caratterizzata da una progressiva dilatazione dei dotti della m., da infiltrato infiammatorio dello stroma periduttale e da fibrosi. Quando l'epitelio del dotto si interrompe si ha una reazione tipo corpo estraneo dello stroma, provocata dal materiale lipidico; tale lesione è conosciuta anche come *mastite periduttale*, *mastite plasmacellulare* e *comedomastite*.

La *ginecomastia* è una lesione pseudotumorale della m. maschile caratterizzata da proliferazione dei dotti e dello stroma periduttale con iperplasia della componente epiteliale.

TAB. III. CLASSIFICAZIONE ANATOMOPATOLOGICA DELLE LESIONI PSEUDOTUMORALI DELLA MAMMELLA

A. Ectasia duttale
B. Pseudotumore infiammatorio
   1) Granulomi da corpo estraneo
   2) Steatonecrosi traumatica
   3) Infezioni locali
C. Amartoma
   1) Adenolipoma
D. Ginecomastia
E. Altri
   1) Involuzione asincrona
   2) Iperplasia diffusa

Esame citologico

La diagnosi citologica mediante aspirazione con ago sottile dei tumori maligni mammari mostra un'elevata sensibilità (70-80% di accuratezza diagnostica) con una bassa incidenza di risultati falsi positivi (0,1-0,3%) (Kline *et al.*, 1979; Zajdela *et al.*, 1975; Zajicek, 1974). Gli esami falsi negativi (15-25%) sono in gran parte dovuti ad insufficiente quantità di materiale che è correlata con il diametro e la desmoplasia più o meno marcata del tumore. Rari sono i casi di esami falsi negativi dovuti ad una reale sottostima di reperti citologici di neoplasie ben differenziate. Analoga elevata accuratezza diagnostica è stata riscontrata per le lesioni benigne (90-96,2%). Gli esami citologici del materiale di secrezione o da apposizione del capezzolo hanno un'accuratezza diagnostica molto bassa, tranne nei casi di malattia di Paget.

Esame istologico estemporaneo al congelatore

Un momento fondamentale nel trattamento delle lesioni mammarie è rappresentato dall'esame istologico estemporaneo al congelatore. Quest'esame rappresenta una procedura diagnostica con un'elevata accuratezza (95-100%) (Nakazawa *et al.*, 1968). Gli esami falsi positivi sono estremamente rari (0-1,7%), mentre l'incidenza dei falsi negativi può essere un poco più elevata per la tendenza ad una sottostima di alcune lesioni più differenziate. In particolare è necessario sottolineare che non devono essere esaminate al congelatore sospette neoplasie con diametro inferiore a 0,3-0,5 cm, mentre deve essere esaminato accuratamente (con tagli paralleli ogni 0,3 cm) tutto il materiale inviato per esame estemporaneo dalla stessa persona che leggerà successivamente il preparato istologico.

Bibliografia

Azzopardi J. G., *Problems in Breast Pathology*, in Bennington J. L., *Major Problems in Pathology*, vol. 11, 1979, Saunders, Philadelphia.
Barnes L., Pietruszka M., *Cancer*, 1977, **40**, 1577.
Cardiff R. D., Wellings S. R., Faulkin L. J., *Cancer*, 1977, **39**, 2734.
Christopherson W. M., *Cancer*, 1969, **24**, 1179.
Cooper H. S., Patchefsky A. S., Krall R. A., *Cancer*, 1978, **42**, 2334.
Fenoglio C., Lattes R., *Cancer*, 1974, **33**, 691.
Fisher E. R., Gregorio R. M., Fisher B., *Cancer*, 1975, **36**, 1.
Fisher E. R., Palekar A. S. *et al.*, *Am. J. Clin. Pathol.*, 1979, **71**, 240.
Fisher E. R., Palekar A. S. *et al.*, *Am. J. Clin. Pathol.*, 1980, **73**, 313.
Gallager H. S., Leis H. P. jr. *et al.*, *The Breast*, 1978, Mosby, St. Louis.
Gallager H. S., Martin J. E., *Cancer*, 1969, **24**, 1170.
Gallager H. S., Martin J. E., *Cancer*, 1971, **28**, 1505.
Haagensen C. D., *Diseases of the Breast*, 1971, 2 ed., Saunders, Philadelphia.
Haagensen C. D., Lane N. *et al.*, *Cancer*, 1978, **42**, 737.
Harris M., Wells S., Vasudev K. S., *Histopathology*, 1978, **2**, 171.
Hertel B. F., Zaloudek C. *et al.*, *Cancer*, 1976, **37**, 2891.
Kline T. S., Toshi L. P., Neal H. S., *Cancer*, 1979, **44**, 1458.
Kodlin D., Winger E. E. *et al.*, *Cancer*, 1977, **39**, 2603.
Linell F., Ljungberg O., Andersson I., *Acta Pathol. Microbiol. Scand. (A)*, 1980, Suppl. 272, 14.
Lucas F. V., Perez-Mesa C., *Cancer*, 1978, **41**, 1595.
Martinez V., Azzopardi J. G., *Histopathology*, 1979, **3**, 467.
McDivitt R. W., *Hum. Pathol.*, 1978, **9**, 3.
McDivitt R. W., Steward F. W., Berg J. W., *Tumors of the Breast*, Ser. 2ª, 1968, AFIP, Washington.
McGuire W. L., *Hormones, Receptors and Breast Cancer*, in *Progress on Cancer Research and Therapy*, vol. 10, 1978, Raven, New York.

Millis R. R., Thynne G. S. J., *Br. J. Surg.*, 1975, **62**, 957.
Nakazawa H., Rosen P. *et al.*, *Am. J. Clin. Pathol.*, 1968, **49**, 41.
Pietruszka M., Barnes L., *Cancer*, 1978, **41**, 1974.
Ridolfi R. L., Rosen P. P. *et al.*, *Cancer*, 1977, **40**, 1365.
Rilke F., *Classificazione anatomo-patologica*, in Veronesi U., Perussia A. *et al.*, *I tumori della mammella*, 1977, Ambrosiana, Milano, p. 43.
Rilke F., Andreola S. *et al.*, *Semin. Oncol.*, 1978, **5**, 360.
Roe F. J. C., *Invest. Cell. Pathol.*, 1979, **2**, 45.
Rosen P. P., Lieberman P. H. *et al.*, *Am. J. Surg. Pathol.*, 1978, **2**, 225.
Scarff R. W., Torloni H., *Histological Typing of Breast Tumors*, 1968, WHO, Geneve.
Scheike O., *Acta Pathol. Microbiol. Scand. (A)*, 1975, Suppl. 251, 1.
Yogore M. G., Sahgal S., *Cancer*, 1977, **39**, 1748.
Zajdela A., Ghossein N. A. *et al.*, *Cancer*, 1975, **35**, 499.
Zajicek J., *Aspiration Biopsy Cytology*. I. *Cytology of Supradiaphragmatic Organs*, in Wied G. L. ed., *Monographs in Clinical Cytology*, 1974, Karger, Basel.

FRANCO RILKE E CLAUDIO CLEMENTE

CLINICA DELLE DISPLASIE E DEI TUMORI BENIGNI

Nel considerare i diversi quadri clinici ci si deve, di necessità, discostare dalla sistematica anatomopatologica in precedenza riportata.

Dal punto di vista clinico, infatti, alcune delle alterazioni suddette si fondono e si confondono in situazioni che possono offrire difficoltà diagnostiche da cui necessariamente derivano perplessità di condotta terapeutica.

Una distinzione può farsi, sul piano clinico, tra *alterazioni nodulari* o *circoscritte*, *alterazioni che interessano più diffusamente la ghiandola mammaria*, e *alterazioni precancerose*.

Alterazioni nodulari o circoscritte

La *cisti solitaria* consiste generalmente in un nodulo isolato, di dimensioni variabili, quasi sempre ben diagnosticabile clinicamente per la tipica consistenza elastica. In alcuni casi può presentarsi con consistenza più dura e mal delimitabile e dare adito a dubbi sulla diagnosi differenziale con il cancro (anche all'esame mammografico [fig. 41]), quando sia presente, per concomitante flogosi, fibrosi della parete e/o sclerosi dei tessuti circonvicini.

Il trattamento ha sempre come presupposto la puntura esplorativa a scopo diagnostico con evacuazione del liquido; se il liquido estratto ha aspetto tipico (torbido-citrino, bruno, verdastro o bluastro) e non residuano zone di tessuto mammario palpabile con caratteri dubbi, è sufficiente una visita di controllo dopo un mese. Se residua alla palpazione tessuto mammario con caratteri dubbi, si decide un'eventuale esplorazione chirurgica dopo l'esame mammografico e citologico. Anche se il liquido si riforma entro breve termine (meno di 1 mese) è indicata un'esplorazione chirurgica previo esame mammografico; se il liquido estratto è ematico, sieroematico o sieroso limpido, quasi acquoso, è indicato l'esame citologico del liquido estratto e quello mammografico, ed è consigliabile l'escissione chirurgica. Tale condotta è giustificata dal fatto che vi possono essere papillomi intracistici, più raramente carcinomi intracistici o anche carcinomi iuxtacistici, mascherati dalla formazione cistica, che sostengono il riformarsi del liquido.

I *fibroadenomi* e gli *adenomi* si presentano come formazioni rotondeggianti o irregolari per protuberanze o lobature, a superficie liscia, consistenza duro-fibrosa, limiti ben netti (fig. 42), e mobilità intraghiandolare (anche se talora la situazione profonda e/o la parziale aderenza alla ghiandola mammaria rendono dubbi questi rilievi). Il diametro varia in media da 1 a 3 cm, ma talvolta raggiunge 8-10 cm (fig. 43). Raramente dolenti, possono rimanere a lungo stazionari o accrescersi lentamente.

Dopo anni di permanenza nella m., possono assumere consistenza duro-calcarea per la formazione di un guscio

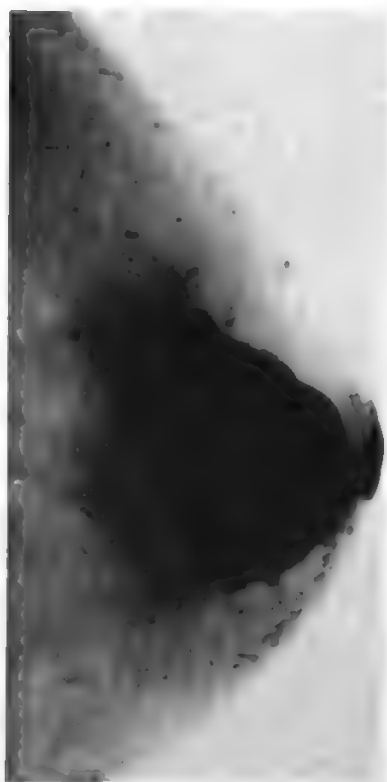



Fig. 41. Immagine mammografica di grossa cisti solitaria, difficilmente differenziabile da un cancro per l'irregolarità del contorno posteriore. (*Osservazione Toti*).

Fig. 42. Immagine mammografica di piccolo fibroma a contorni policiclici in donna di 31 anni. (*Osservazione Toti*).

Fig. 43. Aspetto istologico di fibroadenoma molto ben delimitato della m., a grandezza naturale. (*Preparato Christeller*).

calcificato. Relativamente rari sono i casi di fibroadenomatosi multipla nella quale si rilevano numerosi fibroadenomi, di volume vario disseminati in tutte e due le m.

Nei fibroadenomi la possibilità di degenerazione sia in senso carcinomatoso che in senso sarcomatoso è valutabile nell'ordine del 2-3%. Infine le metastasi di alcuni tumori (linfomi, melanomi maligni) possono simulare i fibroadenomi. Il trattamento va differenziato per due grandi gruppi di pazienti: per le donne al di sotto di 30 anni si esegue l'asportazione se il diametro è superiore ai 2 cm, o quando siano presenti caratteri di particolare durezza o irregolarità; mentre ci si limita al controllo se il diametro è inferiore ai 2 cm (primo controllo dopo 3 mesi); nelle donne al di sopra dei 30 anni si ricorre di regola all'asportazione (previo esame mammografico); ma si può anche evitare l'intervento chirurgico nei casi nei quali il quadro clinico sia a lungo stazionario e/o sia evidente alla mammografia un guscio calcificato.

Il *fibroadenoma fillode* è relativamente raro e prevale al di sotto dei 35 anni (sopra tale età è più probabile la sua degenerazione sarcomatosa). Di regola voluminoso (diametro sino a 15 cm e oltre), irregolarmente tondeggiante, a superficie liscia, di consistenza molle-elastica (tale da far porre la diagnosi erronea di cisti). La mobilità intraghiandolare è nel complesso abbastanza spiccata, anche se inferiore a quella dei fibroadenomi; l'accrescimento è lento, ma costante e sempre più rapido di quello dei fibroadenomi. La cute soprastante può presentare vene ectasiche e può essere assottigliata nei punti di maggiore tensione ad opera di tumori voluminosi. Il trattamento consiste in un'ampia exeresi chirurgica in tessuto sicuramente sano per evitare le recidive (che sono frequenti a causa della caratteristica struttura foliata del tumore e della mancanza di capsula), o in un'eventuale mastectomia semplice, specie quando l'esame istologico estemporaneo o definitivo mostri l'esistenza di aree sarcomatose.

Il *papilloma intraduttale* può essere palpabile se raggiunge una certa dimensione e, se è situato immediatamente al di sotto dell'areola, può causare, non obbligatoriamente, secrezione ematica dal capezzolo che può costituire l'unico segno clinico (m. sanguinante).

Il trattamento, preceduto dall'esame duttogalattografico e citologico, è rappresentato dalla escissione dei dotti retroareolari in blocco o solo del dotto interessato ove sia possibile l'identificazione precisa della sede del papilloma.

L'*adenoma del capezzolo* è lesione clinicamente rilevabile: si presenta in genere come un nodulo di consistenza fibrosa situato in corrispondenza del capezzolo, in posizione centrale o eccentrica. Manca di vera capsula e quando sporge nel poro lattifero può dar luogo a secrezione ematica, mentre quando è periferico presenta superficie irregolare e di color rosa salmone. Il trattamento è analogo a quello previsto per le papillomatosi endocanalicolari e consiste in un'ampia exeresi dei dotti. I tumori benigni delle parti molli (leiomioma, lipoma e mesenchimoma) sono lesioni solitamente di facile diagnosi; in tali casi è indicata l'exeresi chirurgica.

Alterazioni non circoscritte

Sono situazioni cliniche assai variabili per carattere ed estensione. Rientrano in questo gruppo molte delle forme descritte in precedenza e spesso associate tra loro, quali l'adenomatosi, l'adenosi sclerosante, l'iperplasia epiteliale benigna, l'ectasia duttale e, soprattutto, la *malattia cistica* (fig. 44).

Il problema più importante che resta in discussione è quello del potenziale di trasformazione maligna della malattia cistica.

A partire dagli anni '50, numerosi studi pubblicati sull'argomento hanno dimostrato che le donne colpite da malattia cistica hanno maggior tendenza delle donne sane a sviluppare una neoplasia epiteliale. Anche se molti AA.

Fig. 44. Immagine mammografica di malattia cistica in donna di 39 anni. (*Osservazione Toti*).

hanno riferito sulla base di indagini cliniche di notevole ampiezza, nella maggior parte dei casi i risultati indicati non possono essere confrontati con i dati di incidenza del carcinoma mammario nella popolazione generale. Anche il criterio anatomopatologico della frequenza del cancro occulto nei pezzi di resezione mammaria per malattia cistica è soggetto a critica: questa incidenza è certo maggiore che nelle ghiandole non affette da malattia cistica, ma in genere non supera il 5% (Bloodgood, 1929).

Il tipo più probante di studio per quanto riguarda la correlazione tra malattia cistica e carcinoma mammario è quello che considera la valutazione del rischio di contrarre un carcinoma mammario in una popolazione di pazienti affette da malattia cistica. Una indagine prospettica di questo tipo, effettuata da Haagensen, che ha seguito 200 donne affette da malattia cistica per un periodo di ca. 10 anni, ha dato per risultato, in questo gruppo, 8 casi di carcinoma mammario in confronto a 2 casi attesi in base ai dati di morbilità per carcinoma mammario nella popolazione generale.

Un'inchiesta più vasta è stata effettuata con lo stesso metodo dall'Istituto nazionale per lo studio e la cura dei tumori di Milano. 1051 donne affette da malattia cistica (istologicamente accertata) sono state seguite per un periodo da 1 a 26 anni; un calcolo attuariale ha dato un totale di 8774 «anni-rischio», cioè anni durante i quali le pazienti erano considerate come esposte al rischio di sviluppare un carcinoma mammario. In 25 pazienti questo rischio si è effettivamente materializzato in un carcinoma. A titolo di confronto è stato valutato il numero di carcinomi mammari nella popolazione generale, per un numero uguale di «anni rischio» e questo numero di carcinomi si è rivelato uguale a 12.

È stato dunque riconosciuto che le donne colpite da malattia cistica corrono un rischio doppio, rispetto alla popolazione generale, di sviluppare un tumore maligno della m. Tuttavia, quando i casi clinici studiati sono stati suddivisi in sottogruppi secondo il tipo di trattamento, si è trovato che le pazienti che avevano subito un trattamento androgeno correvano un rischio notevolmente superiore di sviluppare un carcinoma mammario. Allo stesso modo, le donne trattate con ampie resezioni mammarie hanno dimostrato un'incidenza di carcinoma mammario assai elevata rispetto a quelle trattate con resezioni più limitate. Questo studio sembra aver confermato la pericolosità delle ampie demolizioni chirurgiche della m. che, lasciando in sede una piccola parte di ghiandola, espongono questa parte come «organo bersaglio» ad una concentrazione notevole di ormoni circolanti.

È doveroso tuttavia precisare che l'analisi dei nostri casi ha dimostrato che nella nostra serie di 1051 donne affette da malattia cistica vi era una proporzione molto più elevata di donne nullipare rispetto alla popolazione generale. Poiché la nulliparità è, di per se stessa, un fattore capace di aumentare il rischio, è possibile che essa sia responsabile, almeno parzialmente, dell'aumentata frequenza di carcinomi osservata nelle nostre pazienti. Appare quindi che il rischio di sviluppare un carcinoma per una donna con malattia cistica non è così elevato da giustificare una misura quale la mastectomia sottocutanea bilaterale.

Che fare dunque per trattare le donne affette da malattia cistica? In primo luogo è necessario informare le pazienti del carattere non preoccupante delle alterazioni cistiche che costituiscono, in un certo periodo della vita, l'espressione di un'involuzione fisiologica della m. Tale approccio psicoterapico è essenziale per dissipare l'ansietà spesso tormentosa indotta nelle pazienti dalla condizione patologica. In secondo luogo, bisognerà indicare un controllo periodico a breve scadenza, il problema della malattia cistica è in effetti principalmente diagnostico e non terapeutico ed è dunque necessario assicurarsi periodicamente dell'esattezza della diagnosi posta. Le donne affette da malattia cistica, inoltre, sono esposte a un rischio leggermente superiore di sviluppare una neoplasia mammaria, per cui un controllo periodico è formalmente indicato. Infine, a titolo occasionale, se una cisti molto voluminosa provoca dolore, o una deformazione mammaria è esteticamente inaccettabile, o subisce un processo flogistico, è indicata un'evacuazione effettuata mediante ago.

Le indicazioni chirurgiche della malattia cistica sono dunque un'eccezione: esse vanno limitate alle agglomerazioni di microcisti o di minicisti in seno a zone di adenosi: questo tipo di alterazione presenta l'aspetto clinico caratteristico di «grossa placca» limitata a un quadrante mammario e caratterizzata da una superficie granulosa per l'esistenza di microcisti sotto tensione (*segno dei pallini da caccia*) con presenza di zone duro-fibrose irregolari. Previo studio mammografico queste zone devono essere preferibilmente asportate, poiché sono le più ricche di proliferazioni epiteliali, sovente del tipo della papillomatosi multipla; è in queste agglomerazioni zonali che l'istologo può scoprire talvolta piccole aree di carcinoma lobulare *in situ* o di carcinoma intraduttale iniziale.

Infine va ricordato che tra i medici persiste molto diffusamente l'abitudine di somministrare ormoni di natura spesso diversa e a dosi varie alle pazienti affette da malattia cistica con scopi poco comprensibili. Se, infatti, si somministrano ormoni con l'intento di diminuire la tensione e il dolore, con alcuni preparati non si ha successo e con altri, come gli androgeni, si può dare sollievo alla paziente e ridurre temporaneamente le dimensioni delle cisti; ma questi ormoni possono, come si è detto sopra, favorire la cancerogenesi mammaria.

In effetti il vero problema della malattia cistica è il rischio, anche se molto limitato, di un'evoluzione maligna. Bisognerebbe dunque dimostrare che gli ormoni, o alcuni di essi, sono capaci di ridurre il rischio di cancerizzazione. Questo fatto è ancora da verificare.

Il cosiddetto «trattamento ormonale» della malattia cistica è quindi una pratica da non incoraggiare.

Mammella secernente

La secrezione mono- o bilaterale del capezzolo è, come si è detto, un fenomeno non infrequente al di sopra dei 30-35 anni. Una secrezione lattescente (*galattorrea*) può protrarsi per anni dopo un parto senza esprimere un fatto patologico, se non in casi particolari. Galattorrea si può avere nella sindrome di Ahumada-Argonz-Del Castillo, nella sindrome di Chiari-Frommel, nella sindrome di Zondek-Brombery-Rozin: per la descrizione etiopatogenetica e clinica si rinvia alla voce GALATTORREA.

Una secrezione purulenta è espressione di una galattoforite cronica, mentre una secrezione verde-grigio-marrone si verifica con una certa frequenza in presenza di malattia cistica, quando la cisti comunica con i dotti galattofori, oppure in presenza di ectasia duttale (malattia secretoria di Gershon-Cohen). La colorazione verdastra è impartita alla secrezione dalla presenza di *Pseudomonas aeruginosa*.

La secrezione francamente sierosa, sieroematica o ematica, che indica molto spesso la presenza di uno o più papillomi intraduttali o di una papillomatosi diffusa, può,

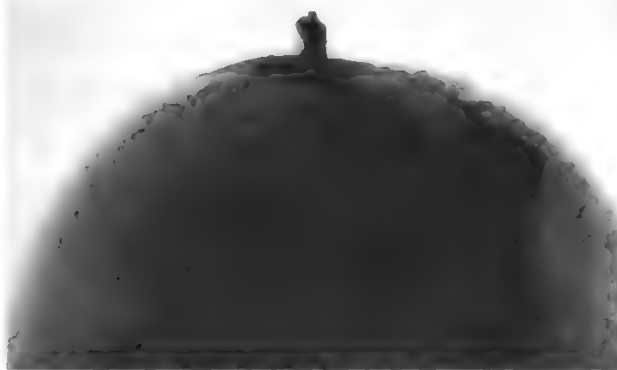



Fig. 45. Duttogalattografia per secrezione ematica della m.: l'indagine dimostra la presenza di un fibroadenoma estrinseco ai dotti (che appaiono dilatati). (*Osservazione Toti*).

meno frequentemente, accompagnarsi a carcinomi papilliferi intraduttali o a carcinomi invadenti secondariamente i dotti galattofori. In alcuni casi il papilloma può essere apprezzato clinicamente come un piccolo nodulo allungato o rotondeggiante in sede retroareolare o al limite dell'areola, ma l'esame citologico della secrezione, la mammografia e soprattutto la duttogalattografia possono fornire utili precisazioni diagnostiche (fig. 45). In particolare la duttogalattografia può mettere in evidenza vegetazioni e/o restringimenti in uno o più dotti di primo, secondo e terzo ordine o dimostrare arresti bruschi del mezzo di contrasto in queste strutture (v. MAMMOGRAFIA).

Il trattamento dipende dall'esito dell'esame citologico e radiologico: in assenza di atipie istologiche e con presenza di *stops* e di vegetazioni endoduttali, è indicato un intervento di ampia resezione dei dotti (escissione del sistema duttale sottoareolare). Se l'esame istologico, consecutivo o estemporaneo all'intervento di resezione dei dotti, depone per una papillomatosi diffusa, è indicata una mastectomia sottocutanea, o comunque un intervento di ampia exeresi. Viceversa la secrezione di un solo dotto galattoforo, nel quale soltanto sia dimostrata la presenza di un papilloma benigno solitario, può far limitare l'operazione all'escissione di questo solo canale sede della lesione (microdochectomia di Atkins e Wolff).

Displasie con possibile significato precanceroso

Come già anticipato nel capitolo dell'anatomia patologica, le lesioni in grado di evolvere verso una forma neoplastica con frequenza statisticamente significativa sono l'*iperplasia duttale* e/o *lobulare atipica* e la *papillomatosi duttale diffusa*. Si tratta di diagnosi istologiche che esigono quindi l'esame bioptico: in questi casi va valutato il grado di radicalità dell'intervento chirurgico che ha permesso l'accertamento e in caso di incertezza è bene procedere a un intervento più ampio (quadrantectomia). È anche necessario un attento esame clinico per ricercare l'esistenza di altri noduli sia nella stessa m., sia nella controlaterale, in modo da poter escludere con sicurezza, eventualmente con ulteriori accertamenti chirurgici, la presenza di altre lesioni.

Conclusioni

La diagnosi delle malattie benigne del seno ha una grande importanza soprattutto agli effetti della diagnosi differenziale con il carcinoma mammario. È necessario innanzitutto considerare bene l'epidemiologia e l'incidenza delle diverse affezioni secondo l'età, per evitare errori grossolani.

Il fibroadenoma è una malattia che colpisce le giovani donne dai 15 ai 30 anni, è sovente multiplo, bilaterale, mobile. La diagnosi è generalmente molto facile; la mammografia non è necessaria sia perché di regola non fornisce informazioni superiori a quelle assicurate dall'esame obiettivo, anche perché il seno a questa età è di solito molto «opaco», sia perché non è consigliabile esporlo alle radiazioni ionizzanti se si può farne a meno.

La malattia cistica raggiunge la massima frequenza nel decennio che precede la menopausa; è rara dopo la menopausa, come poco frequente prima dei 40 anni, ed eccezionale prima dei 30. La sua distribuzione secondo l'età è quindi rappresentata da una curva il cui apice coincide con il decennio dai 40 ai 50 anni. È molto più frequente nelle donne non sposate. La scomparsa dopo la menopausa è legata alla sua regressione spontanea durante il periodo climaterico. Se talvolta lo stato della malattia, cioè la presenza di cisti clinicamente palpabili o identificabili alla mammografia, si attenua durante la menopausa, le alterazioni microcistiche, cioè visibili unicamente all'esame microscopico, possono persistere anche ad una età più avanzata. Le cifre che riguardano l'incidenza della malattia sul totale della popolazione sono molto variabili. Se noi consideriamo il periodo d'età tra i 40 e i 50 anni, si calcola che ca. il 15-20% delle donne presentano segni clinici della malattia cistica. La percentuale è più elevata se l'inchiesta è effettuata a livello microscopico, su autopsie di persone decedute per altre cause. In tal caso, la presenza di cisti è constatata, sempre durante il decennio dai 40 ai 50 anni, con una frequenza variabile dal 50 al 55% dei casi. Il papilloma, la papillomatosi e l'adenosi hanno una distribuzione più omogenea, con frequenza massima attorno ai 40 anni.

Se confrontiamo la distribuzione, secondo l'età, delle principali alterazioni benigne (fibroadenoma e malattia cistica) con quelle del cancro della m., troviamo una distribuzione assai caratteristica, che ci porta alle seguenti conclusioni: un nodulo mammario prima dei 30 anni è quasi sempre un fibroadenoma mammario; un nodulo mammario dopo i 55 anni è quasi sempre un carcinoma; un nodulo tra i 40 e i 50 anni è molto sovente una cisti, anche se è doveroso sospettare il cancro. Ma nel periodo compreso tra i 30 e i 40 anni la diagnosi può essere molto difficile. A questa età il fibroadenoma è ormai raro mentre non è ancora giunta l'età della malattia cistica. Di conseguenza, in questo periodo della vita, anche se i noduli isolati sono rari, bisogna considerarli con sospetto e asportarli per accertare istologicamente la diagnosi.

CLINICA DEI TUMORI MALIGNI

Etiopatogenesi. Fattori di rischio

Si può con buona approssimazione calcolare che in Italia si ammalino di cancro 200.000 persone all'anno. Nella popolazione femminile il carcinoma mammario è il tipo di tumore più frequente: nel 1970 nel nostro paese risultarono affette da questa neoplasia ca. 20.000 donne e anche indagini più recenti hanno confermato più o meno questo valore. Ciò che sta cambiando è invece la curva che esprime i dati relativi alla mortalità: infatti, mentre in passato la curva dell'incidenza quasi si sovrapponeva a quella della mortalità, col passare del tempo le due funzioni sono andate allontanandosi l'una dall'altra, esprimendo così un miglioramento delle possibilità di cura che

porta a più lunghi periodi di sopravvivenza e, in un numero rilevante di casi, alla guarigione.

Tuttavia va detto subito che il merito di questo miglioramento va attribuito non soltanto alle nuove metodologie mediche, ma anche alla stessa popolazione femminile che ricorrendo sempre più frequentemente all'autoesame periodico della m., porta all'osservazione dello specialista casi di tumore in stadi sempre più iniziali e quindi curabili con risultati migliori.

Come avviene per la grande maggioranza dei tumori maligni, non si conoscono le cause del carcinoma mammario. Sono solamente noti alcuni elementi detti «fattori di rischio», che aumentano la possibilità di venir colpiti da questa malattia.

Familiarità

Pur non essendo in senso stretto un'affezione ereditaria, il cancro della m. si è osservato con particolare frequenza in alcune famiglie. Ciò fu rilevato fin dal 1866 da Broca nella sua famiglia.

David E. Anderson, dell'M. D. Anderson Hospital di Houston, U.S.A., ha calcolato che una donna, la cui madre e una sorella abbiano sviluppato la malattia prima della menopausa, ha un rischio di ammalarsi 47-51 volte superiore a quello della popolazione normale. Inoltre, il carcinoma mammario che si manifesta in queste famiglie è spesso bilaterale, e sembra più legato alla funzione ovarica: in una popolazione non selezionata di donne con neoplasia mammaria maligna, infatti, la frequenza di bilateralità è del 3%, mentre tra le donne con una storia familiare di alta incidenza, la frequenza dei carcinomi bilaterali sale al 10-14%. I fattori genetici che aumentano o diminuiscono la probabilità di trasformazione neoplastica potrebbero agire controllando l'azione dell'agente cancerogeno e/o la risposta dei tessuti della ghiandola mammaria.

Precancerosi

Un altro fattore di rischio spesso sottovalutato è costituito da alcune malattie della m. di cui si conosce la potenziale evoluzione verso la malignità: l'iperplasia duttale e/o lobulare atipica e la papillomatosi diffusa dei dotti, come già visto nel capitolo delle lesioni benigne (v. sopra, col. 269). In entrambi i casi la diagnosi può essere certa solo con un prelievo chirurgico e un esame istologico, che vanno quindi sempre eseguiti in caso di dubbio.

Dieta

Nello studio delle cause del carcinoma mammario viene poi data importanza ai fattori dietetici e in particolare all'elevata assunzione di grassi. Non va infatti trascurato il dato che proviene dagli studi di epidemiologia, che da tempo hanno segnalato una diversa distribuzione geografica di questo tipo di tumore. È noto, ad es., che il carcinoma della m. ha un'incidenza minima in Giappone (11 casi su 100.000 all'anno) e una massima in Canada e U.S.A. (60 casi su 100.000 all'anno), paesi in cui l'uso di grassi nella dieta è molto elevato. Inoltre il cancro della m. nelle donne di origine giapponese residenti nelle Hawaii ha un'incidenza più vicina a quella delle donne bianche abitanti in queste isole che non a quella delle donne giapponesi residenti in Giappone. Analogo è il paragone tra i tassi di mortalità per cancro mammario femminile in Italia, negli U.S.A. e nelle donne italiane emigrate in U.S.A. Così pure si è dimostrata una maggiore frequenza (circa una volta e mezza) in donne residenti nelle zone urbane rispetto a quelle residenti nelle zone di campagna.

TAB. IV. TASSO DI MORTALITÀ PER CARCINOMA DELLA MAMMELLA FEMMINILE NEL 1970-71 NELLE 20 PROVINCE ITALIANE CORRISPONDENTI A CAPOLUOGO DI REGIONE

(da Terracini, 1977)

Potenza	12,6	Ancona	25,8
Catanzaro	15,4	Bologna	26,2
Campobasso	15,8	Bolzano	26,2
Cagliari	18,1	Venezia	27,0
Perugia	19,4	Firenze	27,4
Palermo	20,6	Roma	29,0
L'Aquila	21,0	Trieste	30,6
Bari	22,0	Torino	31,0
Aosta	25,0	Genova	32,4
Napoli	25,8	Milano	35,0

I tassi sono annui (su 100.000) e standardizzati per l'età.

B. Terracini, della cattedra di epidemiologia dei tumori dell'università di Torino, ha condotto un'indagine sulla situazione italiana, dimostrando un tasso di mortalità minima nella provincia di Potenza (12,6 casi su 100.000 all'anno) e uno massimo nella provincia di Milano (35,0 casi su 100.000), con una generale tendenza all'aumento da sud a nord (tab. IV).

Tale diversa distribuzione geografica è più probabilmente legata a fattori connessi con l'ambiente e le abitudini di vita che non a fattori di ordine etnico o genetico.

Ormoni

Anche il ruolo degli ormoni sessuali è ancora oggetto di studio e molti risultati sono a tutt'oggi contraddittori e male interpretabili. Tuttavia alcuni principi sono ormai solidi: è noto, per es., che in alcuni casi le cellule del carcinoma mammario posseggono dei recettori per gli estrogeni, tanto che l'ovariectomia chirurgica o la castrazione radiologica assicurano a queste pazienti un periodo relativamente lungo di remissione della malattia. In molti laboratori, anche italiani, è oggi possibile accertare l'esistenza di questi recettori e ciò permette di ricorrere all'ormonoterapia soppressiva solo nei casi in cui sia certa l'ormonodipendenza del tumore e di evitare così la castrazione di donne che, oltre a dover sopportare tutte le conseguenze spesso spiacevoli di questo procedimento, non ne ricaverebbero alcun giovamento.

Per quanto riguarda i contraccettivi orali, non è certo oggi possibile inserirli fra le probabili cause di carcinoma della m.: R. E. Fechner, del Methodist Hospital di Houston, ha eseguito studi sugli animali ed esaminato numerosi frammenti bioptici di tessuto mammario prelevati da donne che da tempo ricorrevano all'uso della «pillola». I risultati di queste ricerche non hanno segnalato alcun rischio e le indagini epidemiologiche su vasti strati della popolazione femminile che fa abitualmente ricorso agli anticoncezionali orali hanno messo in evidenza una diminuzione della frequenza delle lesioni mammarie benigne e nessuna modificazione dell'incidenza dei tumori maligni.

Radiazioni ionizzanti

L'incidenza di carcinomi mammari fra i superstiti dell'esplosione atomica di Hiroshima è risultata più alta della

media generale dei non esposti. È stato anche descritto un eccesso di carcinomi del seno in donne sottoposte a radioterapia per mastite puerperale (Mettler *et al.*, 1969) o esposte a ripetute radioscopie nel corso di pneumotorace artificiale per tubercolosi polmonare (Myrden e Hiltz, 1969).

Storia naturale

Di notevole valore per il medico è la conoscenza dell'estensione del tumore, delle modalità della sua invasione e della distribuzione delle sue metastasi. La grande variabilità del comportamento clinico del carcinoma mammario è nota ai chirurghi; ognuno nella propria esperienza ricorda casi che si presentano all'osservazione con il quadro del tumore mammario primitivo che ha già dato disseminazione diffusa metastatica, casi in cui il carcinoma è esteso alla maggior parte della m. senza localizzazioni linfonodali regionali, casi in cui le recidive e le metastasi sono comparse dopo 30 anni dalla mastectomia, casi nei quali il cosiddetto «carcinoma acuto» si sviluppa rapidamente e porta a morte la paziente nel giro di poche settimane o di pochi mesi. Occasionalmente si vedono anche donne portatrici di carcinoma mammario ad alta malignità clinica con interessamento linfonodale precoce, le quali sono sopravvissute fino a 10-15 anni senza ripresa della malattia, e donne con tumori primitivi localmente ben delimitati, nelle quali si osserva la precoce comparsa di metastasi a distanza.

Due diverse concezioni oggi si oppongono nella storia naturale delle neoplasie della m.: la prima, più tradizionale, che vede nei tumori maligni una proliferazione cellulare che rimane per lungo tempo circoscritta all'organo di origine, che successivamente si diffonde ai linfonodi e che solo in una terza fase raggiunge organi a distanza, per cui la prognosi dipenderà dal risultato di una gara tra il tumore e il chirurgo, favorevole se quest'ultimo arriva ad asportare il tumore prima che questo abbia disseminato cloni di cellule neoplastiche a distanza, cioè abbia dato metastasi.

La seconda concezione vede nella neoplasia una proliferazione che già dall'inizio diffonde ovunque nell'organismo cellule maligne, il cui attecchimento è legato prevalentemente a fattori biologici e immunologici locali e generali, per cui il compito principale del chirurgo deve essere quello di evitare l'attecchimento e la proliferazione di tali cellule.

Allo stato attuale entrambe le concezioni influenzano la condotta terapeutica: in omaggio alla prima non si rinuncia ad aggredire chirurgicamente la malattia quando essa appaia confinata entro i limiti della regione; in considerazione della seconda, si tende in primo luogo a modulare l'intervento chirurgico, adattandolo, in termini di exeresi, allo stadio clinico della neoplasia e, in secondo luogo, ad impiegare la terapia radiante e la chemioterapia ad integrazione della chirurgia.

Diffusione metastatica

La diffusione delle cellule neoplastiche per via linfatica porta all'interessamento dei linfonodi regionali: i linfatici della m. formano un fitto intreccio attorno ai lobuli ghiandolari, seguono i dotti galattofori e si raccolgono in un plesso sottoareolare; da questo partono i tronchi collettori i quali vanno alle stazioni ascellare e sovraclaveare, alla stazione mammaria interna e ai linfocentri del lato opposto (fig. 46). Nel caso più frequente di tumore primitivo nei quadranti esterni della m., la prima stazione linfatica colpita è quasi sempre quella ascellare; invece nel caso di tumore primitivo nei quadranti mediali i linfonodi colpiti per primi sono in genere quelli parasternali situati lungo il decorso della vena mammaria interna. L'interessamento di questa regione linfonodale è anche responsabile della diffusione controlaterale del processo neoplastico a intervallo di tempo più o meno lungo dalla mastectomia.

La partecipazione dei linfonodi sovraclaveari al processo neoplastico viene ritenuta una condizione che pone il sospetto di metastasi a distanza.

Quando un linfonodo è invaso dal tumore, può diventare a sua volta un focolaio di disseminazione, e quando le vie normali di deflusso sono bloccate, le cellule neoplastiche possono seguire nuove vie anastomotiche anche con direzione inversa al senso della corrente.

Sembra accertato che nel 30% dei casi la metastatizzazione del carcinoma mammario si compia attraverso la via ematica, sia per emboli tumorali che entrano nelle vene a contatto del tumore primitivo e di linfonodi neoplastici, sia per emboli che raggiungono il sistema venoso indirettamente, attraverso il dotto toracico e la grande

Fig. 46. Principali vie di deflusso linfatico della m. Sono rappresentate: *a sinistra*, la via ascellare che consta di due tronchi che originano dalla periferia del plesso sottoareolare, uno all'esterno e l'altro all'interno di esso; il primo riceve principalmente la linfa dei quadranti superiori della ghiandola, il secondo quella dei quadranti inferiori. Questi due tronchi circondando il margine laterale del muscolo grande pettorale fanno capo ai gangli del gruppo toracico (dei gangli ascellari) situato a livello delle digitazioni del muscolo serrato anteriore. *In alto*, la via intermuscolare rappresentata da tronchi che dalla parte profonda della ghiandola percorrono lo spazio tra grande e piccolo pettorale, dove possono interrompersi nei linfonodi interpettorali e raggiungere il gruppo sottoclaveare dei linfonodi ascellari situato all'apice della loggia ascellare. *A destra*, la via intercostale che proviene dalla parte mediale dell'organo, traversa il grande pettorale e gli spazi intercostali e raggiunge i linfonodi retrosternali o mammari interni. 1) Vena ascellare; 2) vena cefalica; 3) linfonodi sottoclaveari; 4) linfonodi sopraclaveari; 5) linfonodi interpettorali (di Rotter); 6) linfonodi mammari interni; 7) plesso sottoareolare; 8) linfonodi toracici laterali; 9) linfonodi sottoscapolari; 10) linfonodi ascellari centrali; 11) linfonodi ascellari laterali. (*Da Veronesi*).

vena linfatica, a livello del circolo polmonare e poi passano nella grande circolazione (diffusione linfoematica).

Le metastasi a distanza di origine ematica interessano con maggior frequenza lo scheletro, i polmoni e il fegato.

Per la sua notevole diffusione, il carcinoma della m. è considerato la sorgente principale di metastasi ossee, anche se esistono altre neoplasie che metastatizzano con pari frequenza. Tutte le ossa possono essere colpite dall'alterazione metastatica, ma quelle maggiormente interessate sono le ossa che costituiscono lo «scheletro assiale»; in ordine di frequenza: colonna vertebrale, specialmente ultime vertebre dorsali e prime lombari, epifisi superiore del femore, bacino, cranio, coste, scapola.

Il meccanismo con cui le cellule maligne del tumore primitivo si localizzano nelle ossa è più frequentemente quello linfoematico, con tappa obbligata nel tessuto polmonare, ma è frequente il riscontro di metastasi ossee anche in assenza di localizzazioni polmonari.

Le metastasi polmonari da carcinoma mammario hanno una frequenza variabile, entro limiti abbastanza ampi, dal 58 al 62%; esse, unitamente alla diffusione pleurica per linfangiosi neoplastica e alla conseguente insufficienza respiratoria, sono le principali cause di morte nel 60% dei casi.

Le metastasi epatiche da carcinoma della m. sono osservate approssimativamente nel 50% dei casi classificati tra quelli con decorso sfavorevole: è tuttavia frequente che la metastatizzazione del fegato, il cui quadro prevalente è quello nodulare, possa essere asintomatica per qualche tempo e difficilmente dimostrabile con mezzi clinici.

Le localizzazioni secondarie all'encefalo hanno un'incidenza del 20-29%.

Diagnosi e classificazione clinica

Come abbiamo già detto, il momento della diagnosi è d'importanza fondamentale e per certi versi può essere considerato parte integrante della terapia in quanto la precoce scoperta del tumore è legata alle maggiori possibilità di cura.

Indagine di massa

Lo strumento più studiato per la diagnosi precoce è senza dubbio l'indagine di massa (*screening*), che consiste nell'organizzazione di un metodico controllo medico su gruppi selezionati della popolazione femminile. Esiste un accordo quasi unanime nel confinare l'estensione dello *screening* di massa alle donne di età superiore ai 50 anni, in quanto questo gruppo di popolazione è quello maggiormente esposto al rischio. Minore unanimità vi è invece sulle metodiche di esame da usare nello *screening*; una parte degli AA. ritiene che sia sufficiente associare alla visita medica la termografia (un esame che si basa sulla maggior produzione di calore da parte del tumore rispetto al tessuto mammario circostante: appositi apparecchi rivelano la differenza di temperatura e segnalano quindi eventuali aree «calde»). Altri AA. sostengono che la termografia non è in grado di svelare le piccole lesioni (cioè proprio quelle che si vogliono cercare) e che tra i suoi risultati vi sono troppi «falsi positivi»; pertanto ritengono che all'esame clinico vada piuttosto associato l'esame radiologico della m. Il valore di quest'ultimo sarebbe secondo alcuni così grande che l'esclusione della mammografia da una indagine di massa ridurrebbe di un terzo le probabilità diagnostiche di questa (Shapiro).

L'accusa di pericolosità mossa alla mammografia (v.), e ancora di più alla xeromammografia, determinata dall'elevato carico di radiazioni ionizzanti è valida soprattutto quando essa venga eseguita da mani inesperte e con apparecchi non idonei e quindi gravati dal rischio di una maggiore esposizione alle radiazioni. Non va dimenticato, né sottovalutato, quindi, che una troppo frequente ripetizione dell'esame mammografico, specie nelle donne giovani, rappresenta una scelta potenzialmente dannosa e spesso inutile.

Autoesame

Caratteristico del carcinoma mammario è forse un altro metodo di diagnosi precoce e cioè l'autoesame periodico della m. da parte delle donne stesse.

La fig. 47 illustra le varie fasi per la corretta esecuzione della cosiddetta *self-examination*: 10 min ogni 1-2 mesi sono sufficienti per tenere sotto controllo le condizioni della m. L'esame va eseguito nei giorni successivi al periodo mestruale e deve tendere alla ricerca di segni «precoci» sospetti: asimmetria delle m., retrazione anche minima del capezzolo o della cute, eventuale secrezione sierosa o ematica del capezzolo, palpabilità di noduli.

Esiste un orientamento generale a considerare l'autoesame come la principale procedura per la diagnosi precoce del carcinoma mammario; ma neppure questo mezzo va accettato senza critiche. Esso infatti crea nella maggior parte delle donne una condizione di ansia; infatti da alcune pubblicazioni americane si apprende che soltanto una minoranza della popolazione femminile seguita a praticare l'autoesame periodico più a lungo di un mese. La proposta, inoltre, presuppone che qualora la donna si scopra un nodulo sospetto si rechi subito dal medico, mentre nella pratica si vede che molte donne non lo fanno perché o non credono alla possibilità di guarigione di un tumore maligno, oppure perché proprio la paura di veder confermato il loro dubbio di essere malate di cancro, le porta a rimandare nel tempo la necessaria visita medica.

Più recenti indagini, pubblicate da A. Eardly su «International Journal of Health Education», hanno comunque confermato che nelle regioni in cui è stata condotta una generale e intensiva campagna sul cancro e le sue possibilità di trattamento, si sono avuti senza alcun dubbio risultati favorevoli, sia come diminuzione della mortalità che come aumento del tempo di sopravvivenza.

I più recenti orientamenti, favoriti anche da studi dell'Unione internazionale contro il cancro, indicano che i risultati possono essere ulteriormente migliorati diffondendo il metodo dell'autoesame attraverso centri di educazione sanitaria, nei quali medici e infermiere professionali specializzate aiutino le donne a distinguere i diversi aspetti e caratteristiche dei noduli presenti nelle m.

Esame clinico

Quando un tumore viene rilevato nel contesto del tessuto mammario è necessario considerarne la sede, il volume, la consistenza, la dolorabilità e soprattutto l'aderenza al piano cutaneo e a quelli profondi aponeurotici e muscolari.

L'aderenza alla cute si manifesta con un caratteristico aspetto di retrazione (*dimpling*) che non sempre appare alla semplice ispezione, ma che può essere messo in evidenza mobilizzando nei vari sensi la m. *in toto* e/o il nodo palpabile, o comprimendola fra le dita o pinzettando la cute sovrastante all'area neoplastica (depressione cutanea spontanea o provocata). Un'aderenza estesa del tumore alla cute con edema dà luogo al caratteristico segno della «buccia di arancia» (*peau d'orange*), segno che indica l'interferenza col drenaggio linfatico dell'area interessata e all'ispessimento vero e proprio della cute (*leathery skin*). L'aderenza alla fascia del muscolo grande pettorale può essere rilevata facendo con-

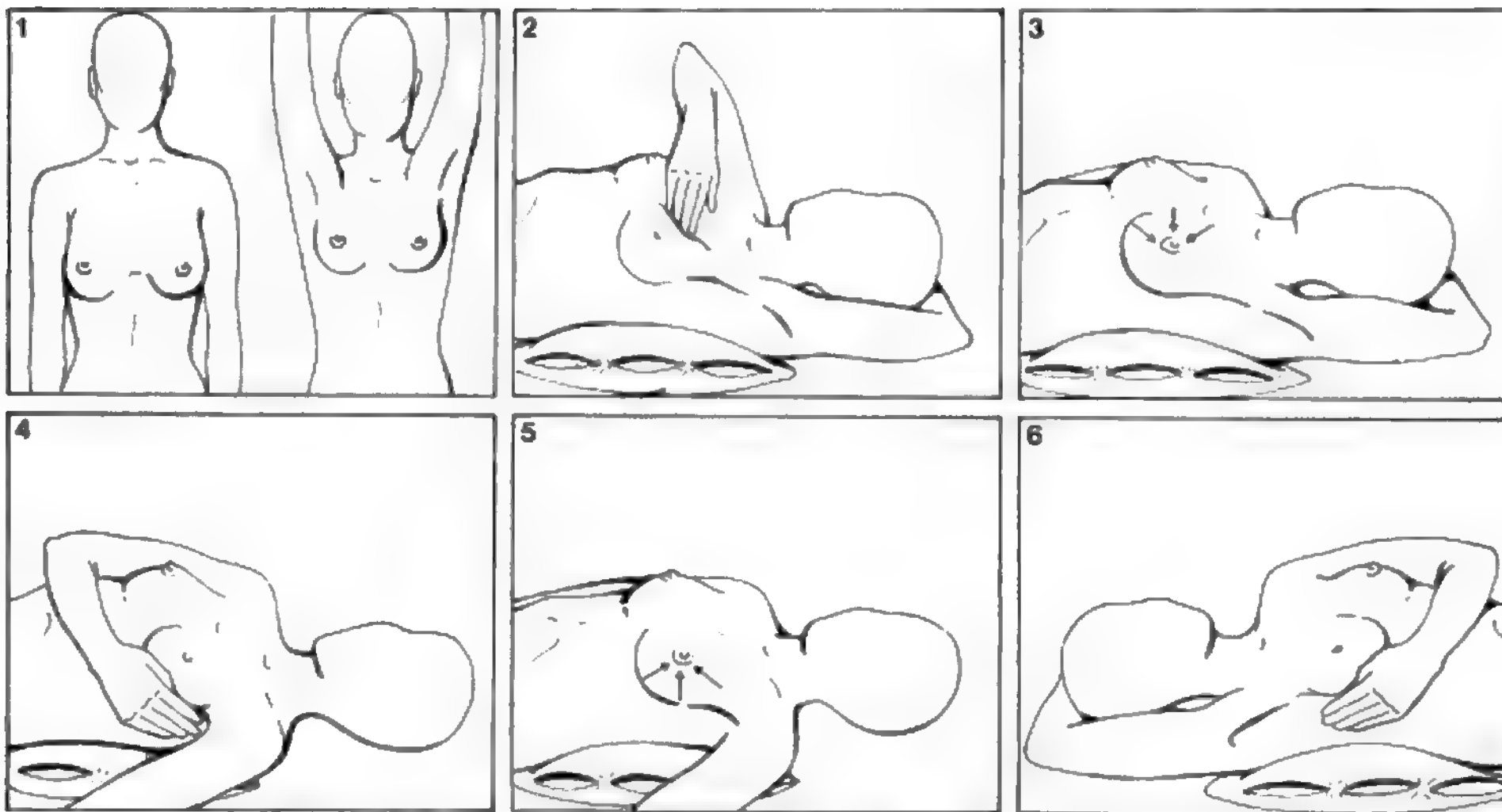



Fig. 47. Autoesame della m.: manovre consigliate dall'Istituto Tumori di Milano: 1) in posizione eretta, di fronte allo specchio, sia a braccia pendenti che a braccia elevate, osservare la simmetria dei seni e l'eventuale presenza di un'alterazione del profilo di essi o di una retrazione cutanea o del capezzolo; 2) in posizione supina, con un cuscino sotto la spalla sinistra e l'arto superiore sinistro elevato, palpare delicatamente «a piatto», con le dita della mano destra, la metà interna della m. sinistra; 3) la palpazione dei quadranti interni della m. deve essere eseguita in direzione centripeta, dalla periferia al capezzolo; 4) in posizione supina palpare la metà esterna della m. secondo la direzione delle frecce (5); 6) la palpazione della m. destra va eseguita con la mano sinistra. Lo scopo di queste manovre è quello di individuare noduli più o meno dolorabili, più o meno duri e/o retrazioni cutanee o del capezzolo ovvero secrezione da quest'ultimo provocata da una palpazione leggera e «a piatto».

trarre alla paziente il muscolo con l'adduzione contrastata dell'arto superiore esteso in avanti: con tale manovra si osserva che la mobilità del tumore aderente al muscolo si riduce.

I segni clinici più sfavorevoli di un carcinoma mammario sono quelli riguardanti la cute sovrastante il tumore e rappresentati dai cosiddetti segni infiammatori come l'eritema, l'edema, la «buccia d'arancia», e da quelli della disseminazione nodulare intradermica. Quest'ultima, nei gradi estremi, è rappresentata dal «cancro a corazza» (Velpeau). Anche la deviazione e la retrazione simmetrica o asimmetrica del capezzolo, presenti in associazione con una tumefazione mammaria relativamente piccola, e così pure un piccolo nodulo, del diametro anche inferiore ai 2 cm, associato al rilievo sia di altri noduli miliariformi sia di linfonodi ascellari, sono sintomi che depongono per un decorso sfavorevole della malattia neoplastica.

I segni clinici più favorevoli sono il volume ragguardevole di un nodulo unico (diametro di ca. 5 cm), l'assenza della retrazione del capezzolo, delle alterazioni dell'areola, dei segni di pseudoflogosi, e della fissazione della tumefazione alla cute e ai piani profondi. Non si deve, per alcun motivo, data la sua importanza clinica, trascurare l'esame meticoloso delle regioni ascellari e sovraclaveari, a paziente seduta e con muscoli pettorali rilasciati. Purtroppo non solo il rilievo ma anche il giudizio diagnostico sui caratteri dei linfonodi delle regioni accennate non sono sempre facili; innanzitutto i linfonodi situati all'apice dell'ascella non possono essere raggiunti ed esplorati, e anche quelli interpettorali possono sfuggire all'esame; inoltre è sempre difficile, particolarmente in donne obese, stabilire se un linfonodo ingrossato lo è perché metastatico o semplicemente perché iperplastico: la percentuale di errore può raggiungere il 40%.

Esame radiologico

La *radiologia*, nella diagnosi del cancro mammario, si serve di numerosi metodi di valore diagnostico e applicabilità clinica diversi (mammografia, xeromammografia, pneumocistomammografia, duttogalattografia, radiologia delle metastasi, scintigrafia, etc.).

I principali elementi di semeiotica radiologica utili per la diagnosi del cancro mammario sono:

1) focolaio circoscritto di maggiore densità;
2) contorni irregolari del focolaio;
3) immagini «a stella»;
4) sottili strie arciformi (*sentinel strands*);
5) edema della cute/sottocutaneo;
6) ispessimento della cute;
7) retrazione del capezzolo;
8) microcalcificazioni;
9) distorsione della normale architettura ghiandolare; invasione dello spazio retromammario.

Il quadro radiologico più comune per una neoplasia mammaria (fig. 48) è quello di una formazione nodulare di maggiore radiopacità, rotondeggiante o policiclica, a margini irregolari e sfumati, da cui sovente hanno origine strie o travate disposte a raggiera e talora dirette al capezzolo e alla cute. Le immagini «a stella» sono piuttosto caratteristiche di neoplasie di tipo scirroso. Talora sono visibili microcalcificazioni puntiformi (10-30%) nell'in-

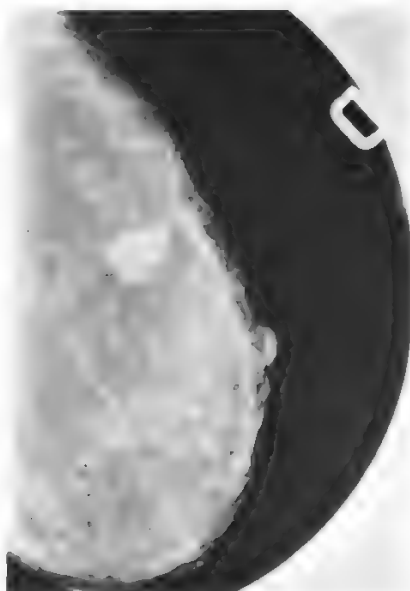



Fig. 48. Immagine mammografica di un carcinoma della m., riconoscibile per la sfrangiatura dei contorni. (*Osservazione Veronesi*).

terno del nodulo. Quadri di opacità multiple, diffuse in tutti i quadranti o raggruppate variamente, sono propri dei casi di carcinoma pluricentrico. Aumento di densità della ghiandola, ispessimento della cute, aloni trasparenti da edema, reticoli finissimi da linfangiosi carcinomatosa sono elementi presenti nel carcinoma diffuso (cosiddetta mastite carcinomatosa) di assai difficile diagnosi radiologica.

La mammografia, e soprattutto la xeromammografia (v. MAMMOGRAFIA; XERORADIOGRAFIA), può essere utile anche nello studio delle metastasi linfoghiandolari regionali.

Il quadro radiologico delle metastasi polmonari è caratterizzato prevalentemente da forme nodulari uniche o multiple di dimensioni diverse, fino a grosse masse regolarmente rotondeggianti; estremamente variabile è il numero dei noduli, che va dalla metastasi solitaria di medie e grandi dimensioni alla carcinosi miliare. Non infrequenti sono i quadri con metastasi di tipo infiltrativo diffuso o zonale, variabili nella forma e nell'estensione.

L'indagine radiologica riveste la massima importanza anche per le metastasi ossee. Nelle ricerche protocollari è consigliato l'esame routinario dello scheletro assiale: capo, colonna, coste, cingoli scapolare e pelvico, cui si aggiungono proiezioni dettate dalla clinica. Il sospetto clinico è posto soprattutto dal dolore persistente, spontaneo e provocato, trafittivo e precoce nelle metastasi vertebrali, tardivo in quelle craniche.

Nei casi di frattura patologica, più frequenti nelle metastasi delle ossa lunghe e delle vertebre, il dolore è più imponente, associato ad impotenza funzionale più o meno accentuata.

La maggior parte dei casi di metastasi ossee della m. è di tipo osteolitico e si manifesta con aree di fine tarlatura osteoporotica o di erosione, fino alla distruzione del tessuto osseo. Le metastasi di tipo osteoplastico, cioè di addensamento osseo, sono invece più rare (3-5%), mentre più frequenti sono quelle miste, nelle quali, accanto ai fatti osteolitici, si osservano zone di addensamento sclerotico più o meno accentuato.

Informazioni più precise e comunque complementari a quelle radiologiche si possono avere con la scintigrafia ossea che, oltre a confermare un'alterazione scheletrica già dimostrata, spesso ne rivela altre occulte. Lo stesso metodo scintigrafico è usato di regola per la ricerca delle metastasi epatiche. L'epatogramma è infatti una «mappa» alquanto precisa del fegato e si ottiene sfruttando l'elettivo tropismo dell'isotopo ^{198}Au per quest'organo.

Ecografia

L'ecografia della m., introdotta ca. 30 anni fa da Wild e Neal (1951) e da Howry e Bliss (1952), ha assunto di recente un sensibile sviluppo in relazione ai progressi tecnologici nelle metodiche ultrasonografiche (v. ECOGRAFIA; ULTRASUONI).

Tale indagine rappresenta oggi un procedimento diagnostico di facile esecuzione e soprattutto innocuo — in quanto impiega energia meccanica in luogo delle radiazioni ionizzanti — in grado di fornire un'elevata accuratezza. Secondo Jellins e Kobayashi (1978) l'ecografia della m. consente infatti, quando associata al solo esame fisico, l'identificazione dell'87% delle neoplasie maligne, dell'80% di quelle benigne e del 98% delle lesioni cistiche.

Va tuttavia rilevato che reperti ecografici positivi vengono in genere segnalati solo per lesioni superiori a 1 cm di diametro. Per tale motivo l'utilità dell'indagine ultrasonica nell'ambito di *screening* di massa appare al momento attuale limitata e secondaria a quella dell'indagine mammografica.

Di importante significato semeiologico appare invece la sua applicazione quale esame supplementare a quello fisico e mammografico per lo studio di lesioni superiori a 1 cm di diametro. In tale settore applicativo l'ecografia della m. è spesso in grado di fornire informazioni di grande rilievo, principalmente in merito a due ordini di interrogativi diagnostici.

Il primo è quello relativo alla capacità di differenziare

Fig. 49. Donna di 42 anni. *A sinistra*: mammografia; massa con caratteri non diagnostici (*frecce*); l'irregolarità del contorno fa sospettare una forma maligna. *A destra*: ecografia; immagine tipica di cisti; assenza di echi interni e aumento dell'eco posteriormente alla formazione. Conferma operatoria. (*Per gentile concessione del Dr. H. S. Teixidor e di Surgery, Gynecology & Obstetrics*).

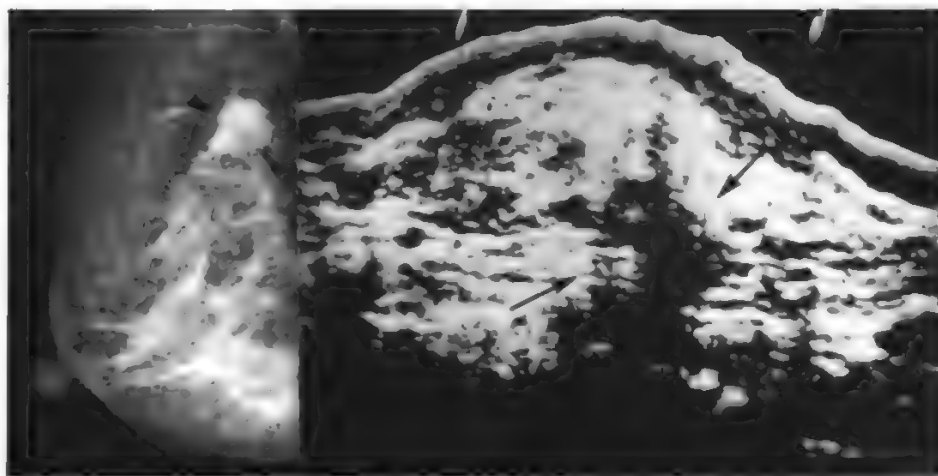
Fig. 50. Donna di 49 anni. *A sinistra*: mammografia; aspetto simile a quello della figura precedente (*frecce*). *A destra*: ecografia; massa irregolare con echi interni e riduzione dell'eco posteriormente alla formazione; tipico aspetto di carcinoma mammario. Conferma operatoria. (*Per gentile concessione del Dr. H. S. Teixidor e di Surgery, Gynecology & Obstetrics*).

masse solide da formazioni cistiche. Tale problematica, spesso difficile sulla base della sola mammografia, è invece risolta — con un'accuratezza del 100% secondo Teixidor (1980) — sulla base del reperto ecografico, evitandosi così la necessità di un elevato numero di inutili biopsie. Le cisti ripiene di liquido si presentano infatti come masse ben circoscritte, a contorni regolari, libere da echi all'interno, in quanto il contenuto omogeneo non

Fig. 51. Rappresentazione schematica di alcuni aspetti ecografici differenziali tra patologia benigna e maligna della m. *A*) Forma ed eco marginale. *B*) Eco interna. *C*) Eco della zona posteriore alla lesione. Per il commento v. testo. (*Da Jellins e Kobayashi, modificata e ridisegnata*).

presenta *interfacies* riflettenti; le masse solide invece, mostrano contorni più o meno regolari, ma soprattutto la presenza di eco all'interno (figg. 49 e 50).

Il secondo motivo di interesse riguarda la precisazione della natura, benigna o maligna, della lesione. In tale settore, sebbene l'accuratezza non assoluta dell'ecografia non possa dispensare dall'esame bioptico per distinguere masse solide benigne da masse solide maligne, utili indicazioni possono derivare dal tipo di *pattern* ecografico registrato. Le formazioni benigne mostrano in genere una eco periferica regolare, rotondeggiante od ovalare; l'eco interna è di ampiezza uniforme e omogenea (assente nel caso di cisti); la zona posteriore alla formazione presenta una densità di segnali simile ai tessuti circostanti o addirittura maggiore, a coda, nel caso di cisti. Le formazioni maligne presentano un'eco periferica irregolare e polimorfa; l'eco interna è irregolare e non uniforme; la zona posteriore alla lesione presenta un'eco attenuata (fig. 51).

Termografia

La *teletermografia* (v. TERMOGRAFIA), metodo fondato sulla registrazione delle radiazioni infrarosse emesse dalla superficie del corpo umano, è stata applicata anche in campo oncologico e particolarmente nella diagnosi precoce del carcinoma della m. Essa rimane ancora un metodo complementare ad altri più sperimentati e attendibili, ma la possibilità di dimostrare nei termogrammi piccoli tumori della m., quando altre indagini hanno dato risultati dubbi o negativi, è incoraggiante.

Diafanoscopia (transilluminazione)

Introdotta nel 1929 da Cutler, la diafanoscopia, anche se talvolta permette la diagnosi differenziale tra masse solide e cistiche, non consente alcuna diagnosi di natura. L'aspirazione è molto più precisa nella diagnosi di una cisti. Per queste ragioni la diafanoscopia non ha trovato un posto duraturo tra le indagini diagnostiche (Donegan e Spratt, 1979).

Classificazione clinica secondo il sistema TNM

La constatazione clinica che l'evoluzione di una neoplasia è notevolmente condizionata dalla scelta del primo intervento terapeutico, dal momento e dalle modalità della sua attuazione, ha suggerito l'opportunità di studiare una classificazione per stadi di evoluzione del carcinoma della m. basata su elementi abbastanza costanti e obiettivi, che serva di riferimento e di guida sia per l'impostazione di un corretto piano di terapia, sia per uniformare i dati della letteratura, sia per una più precisa elaborazione retrospettiva dei risultati.

La classificazione attualmente più seguita è quella secondo il sistema internazionale TNM (elaborato dall'Unione internazionale contro il cancro, 1978) che si basa sulla valutazione dei tre elementi principali della malattia: tumore primitivo (T), linfonodi regionali (N), metastasi a distanza (M) (tab. V).

Terapia

Terapia chirurgica

Il ruolo della chirurgia nella terapia è rivolto elettivamente o preferenzialmente al cancro mammario negli

TAB. V. CLASSIFICAZIONE CLINICA INTERNAZIONALE (U.I.C.C., 1978)

T Tumore primitivo

TIS carcinoma pre-invasivo (carcinoma *in situ*), carcinoma intraduttale non-infiltrante o malattia di Paget del capezzolo senza tumore dimostrabile.
Nota: la malattia di Paget associata a tumore dimostrabile viene classificata secondo le dimensioni del tumore stesso.
T0 tumore non dimostrabile nella mammella;
T1 tumore con dimensione massima minore o uguale a 2 cm;
T2 tumore con dimensione massima maggiore di 2 cm, ma minore o uguale a 5 cm;
T3 tumore con dimensione massima maggiore di 5 cm.
Nota I: ognuna delle tre precedenti categorie viene ulteriormente divisa in *a* o *b* a seconda che non vi sia, oppure vi sia, fissazione del tumore alla sottostante fascia e/o muscolo pettorale.
Nota II: la retrazione della cute e del capezzolo od ogni altra variazione cutanea non mutano la classificazione dei T1, T2, T3.
T4 tumore di qualunque dimensione, ma con estensione alla parete toracica o alla cute.
Nota: per parete toracica s'intendono le coste, i muscoli intercostali e il muscolo serrato anteriore o gran dentato, ma non il muscolo pettorale.
T4a con fissità alla parete toracica;
T4b con edema, infiltrazione o ulcerazione della cute mammaria (compresa la «buccia d'arancia»), oppure noduli satelliti nell'ambito della stessa mammella;
T4c entrambe le caratteristiche sopra descritte.

N Linfonodi regionali

N0 assenza di linfonodi ascellari omolaterali palpabili;
N1 presenza di linfonodi ascellari omolaterali mobili;
N1a linfonodi non considerati metastatici;
N1b linfonodi considerati metastatici;
N2 presenza di linfonodi ascellari omolaterali fissi l'uno all'altro o ad altre strutture;
N3 linfonodi omolaterali sopraclavicolari o infraclavicolari, oppure edema del braccio.
Nota: l'edema del braccio può essere provocato da ostruzione linfatica: i linfonodi possono in questo caso essere anche non palpabili.

M Metastasi a distanza

M0 nessuna evidenza di metastasi a distanza;
M1 presenza di metastasi a distanza, compreso l'interessamento cutaneo oltre l'area mammaria.

TAB. VI. STADI DEL CANCRO MAMMARIO

Stadio I		T1a	N0	o	N1a	M0
		T1b	N0	o	N1a	M0
Stadio II		T0	N1b			
		T1a	N1b			
		T1b	N1b			
		T2a	N0	o	N1a	M0
		T2b	N0	o	N1a	
		T2a	N1b			
		T2b	N1b			
Stadio III	qualsiasi	T3	qualsiasi	N		
	»	T4	qualsiasi	N		
	»	T	N2			M0
	»	T	N3			
Stadio IV	»	T	qualsiasi	N		M1

stadi I e II (tab. VI) come desunti dalla classificazione TNM riportata nella tab. V.

In alcune situazioni dello stadio III (tumore localmente avanzato) la chirurgia è preferibilmente preceduta, secondo alcuni centri oncologici, dalla radioterapia (di riduzione) oppure addirittura esclusa (N3).

Per molti anni la terapia del cancro mammario è consistita esclusivamente nella mastectomia radicale classica (figg. 52, 53, 54).

Questa operazione comprende l'escissione in blocco della ghiandola mammaria, di gran parte della cute e del grasso sottocutaneo che la ricoprono, dei 2 muscoli pettorali e del contenuto dell'ascella omolaterale. Essa è stata il procedimento chirurgico di elezione per il cancro mammario fin dalla fine del secolo scorso, epoca in cui W. S. Halsted e Willy Meyer, indipendentemente, descrissero le loro versioni personali del metodo. In Italia l'applicazione di quest'ultimo fu dovuta soprattutto a R. Bastianelli. Varie incisioni sono adoperate a seconda della sede del tumore e delle preferenze del chirurgo (incisione di Halsted, di Meyer, di Orr, di Stewart).

Come abbiamo visto, alla base di questo intervento chirurgico sta la concezione che tutte le cellule neoplastiche provenienti dal tumore originario vengano «bloccate» dai linfonodi della regione mammaria, e soprattutto da quelli ascellari, e che solo in un secondo tempo si abbia la diffusione metastatica.

L'esperienza con la Halsted è estesissima e, con la giusta indicazione, nessun'altra forma di terapia è stata seguita da risultati migliori. Essa infatti asporta la lesione primitiva e i linfonodi tributari dell'ascella con un buon margine di sicurezza.

Negli ultimi anni, tuttavia, diverse critiche sono state mosse a questo intervento chirurgico: da una parte esso è stato giudicato incompleto, in quanto ignora il gruppo di linfonodi presenti lungo la vena mammaria interna (linfo-

Fig. 52. Incisione cutanea e primo tempo dell'intervento di mastectomia radicale.

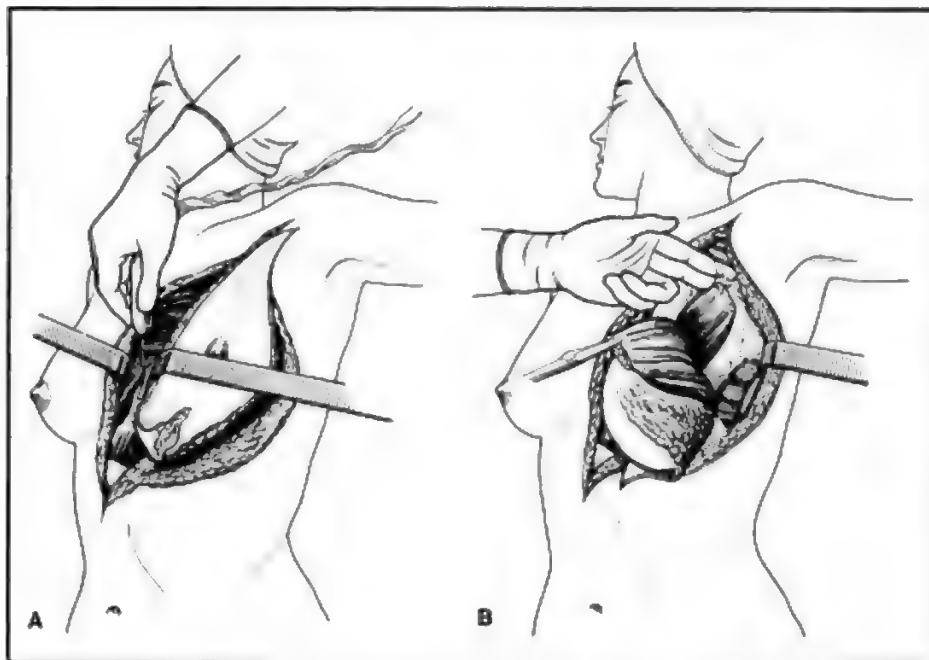
Fig. 53. Mastectomia radicale. *A)* Dopo aver preparato i lembi cutanei, si procede alla sezione della guaina anteriore del muscolo retto dell'addome, che viene sollevata con il grasso sottocutaneo; quindi si procede all'incisione con il bisturi elettrico delle inserzioni sternali del muscolo grande pettorale. *B)* Sono state sezionate le inserzioni del muscolo grande pettorale all'omero e del muscolo piccolo pettorale alla coracoide; le dita sollevano la fascia clavicoracoascellare che verrà incisa verso l'esterno e poi verso il basso.

centro parasternale), spesso sede di metastasi specie quando ve ne siano lungo l'ascellare; e dall'altra è stato considerato come un atteggiamento troppo aggressivo nel caso di piccoli tumori e quindi eccessivamente demolitivo e mutilante. Alla prima obiezione una risposta definitiva è venuta, fra gli altri, dall'Istituto nazionale per lo studio e la cura dei tumori di Milano e dall'Istituto del cancro di Roma nei quali, fin dal 1946 (Bucalossi e Margottini) è stato messo a punto ed eseguito un intervento chirurgico

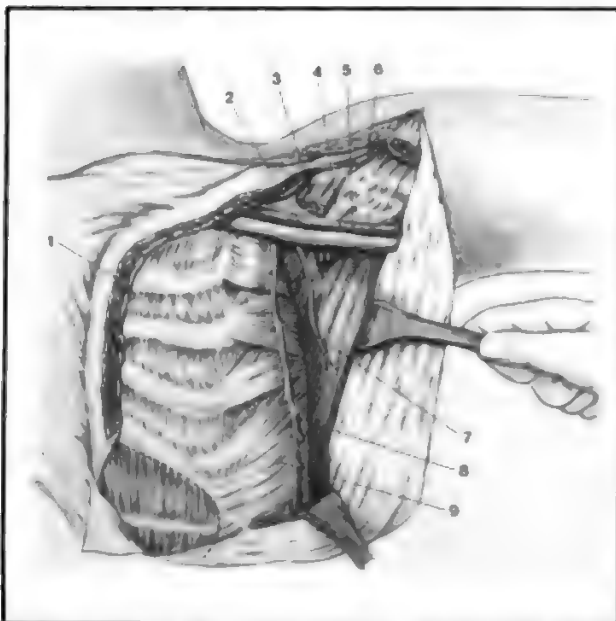
Fig. 54. Aspetto della parete toracica al termine della mastectomia radicale di Halsted. 1) Muscolo grande pettorale; 2) arteria sottoscapolare; 3) muscolo piccolo pettorale; 4) vena ascellare; 5) arteria ascellare; 6) vena cefalica; 7) nervo toracodorsale; 8) nervo toracico lungo; 9) muscolo serrato anteriore. (*Da Jessiman, modificata e ridisegnata*).

che comprendesse anche l'asportazione dei linfonodi mammari interni (*mastectomia radicale allargata*): questi si rivelarono sede di metastasi in 470 casi su 2023 (23,2%) e quindi fu necessario stabilire dei criteri che permettessero di limitare l'indicazione a questo ampliamento del campo operatorio (apertura di uno sportello nella gabbia toracica per raggiungere il linfocentro parasternale) solo nei casi in cui esso fosse veramente utile. Venne così avviato, nel 1962, uno studio clinico controllato cui parteciparono cinque Istituti in tutto il mondo (Parigi, Milano, Roma, Varsavia e Lima) e che raccolse 1580 casi in 5 anni. I risultati finali globali non misero in evidenza alcun vantaggio della mastectomia radicale allargata rispetto a quella non allargata per quanto riguarda la sopravvivenza. Tuttavia, esaminando i singoli gruppi di pazienti, si dimostrò possibile una differenza nei casi con linfonodi ascellari positivi (N^+) e con il tumore primitivo nei quadranti interni della m., più vicini cioè alla catena linfonodale della mammaria interna.

Quanto all'obiezione di eccessiva demolizione, invece, non è a tutt'oggi disponibile una risposta altrettanto chiara e fondata su dati statisticamente significativi. Di chirurgia conservativa del carcinoma mammario si parla da anni e alcuni procedimenti di cosiddetta *mastectomia radicale modificata* sono già in uso da tempo: la mastectomia secondo Patey, che è una modificazione della Halsted per conservazione del grande pettorale; l'operazione di Madden (1965), che risparmia tutti e due i pettorali, l'intervento di Forrest, che è una mastectomia semplice associata alla linfadenectomia pettorale laterale, cioè alla escissione dei linfonodi dell'ascella esterni al margine esterno del piccolo pettorale.

La mastectomia *simplex*, poi, consiste nell'asportazione semplice della m., con risparmio dei muscoli pettorali e della cavità ascellare. Essa può essere paragonata alle altre tecniche solo qualora venga associata a radioterapia sulle stazioni linfoghiandolari (metodo di MacWhirther).

Tuttavia, da una parte, oggi non è più possibile rinunciare all'esame istologico dei linfonodi ascellari, in quanto la presenza o l'assenza di metastasi (N^+ o N^-) in que-

sta sede costituisce un elemento prognostico troppo importante, e l'operazione di Forrest è una risposta a questa obiezione; e, dall'altra, il vero problema della conservazione riguarda la m. vera e propria e non altre strutture (v. sotto).

Esiste un 3% di carcinomi della m. che compare bilateralmente (o contemporaneamente o a distanza di tempo): anche per questi casi vale lo stesso atteggiamento terapeutico fin qui descritto. Più conservativa è invece la chirurgia del carcinoma di Paget in assenza di nodulo e di metastasi linfonodali: in questi casi si può eseguire qualche variante modificata della mastectomia radicale, per es. l'operazione di Patey.

Radioterapia

Nella complessità della programmazione terapeutica del carcinoma mammario, la radioterapia ha assunto un ruolo sempre più integrato alla chirurgia e alla chemioterapia: assai raramente ormai essa viene proposta come trattamento unico. Ciò è avvenuto, da una parte, perché, anche nei casi in cui dava un buon controllo della fase locale della malattia, necessitava di un numero così elevato di applicazioni che si obbligava la paziente a passare gran parte del suo tempo nelle divisioni di radioterapia degli ospedali, per ottenere un risultato che la chirurgia dà in poco più di 8 giorni (tale è infatti la durata media della degenza per l'intervento di mastectomia); dall'altra, perché, quando la radioterapia si è posta ambiziosi obiettivi di «radicalità», ha provocato gravi effetti collaterali, come l'edema del braccio o la lesione del plesso brachiale, con conseguenti danni sensitivi e motori. Un grande sviluppo sta invece avendo il ruolo integrativo della radioterapia nella chirurgia conservativa e nei casi di tumori molto avanzati e quindi inoperabili: in questi casi l'associazione radioterapia + chemioterapia ha parzialmente prolungato il periodo di sopravvivenza. Si tratta ancora della tradizionale telecobaltoterapia per le lesioni profonde e della roentgenterapia per quelle superficiali, ma impiegate con dosi, campi e periodicità tali da assicurare una riduzione degli effetti indesiderati e da raggiungere un risultato terapeutico ottimale se integrate con la chirurgia e la chemioterapia.

Per le tecniche e le dosi da impiegare, v. sotto e v. RADIOTERAPIA.

Chemioterapia

Il termine «chemioterapia», di per sé indicante genericamente un tipo di trattamento basato sull'uso di sostanze chimiche, viene sempre più usato per indicare un'arma fondamentale, insieme con la chirurgia e con la radioterapia, nella lotta contro i tumori.

I chemioterapici antitumorali sono infatti dei farmaci ad indirizzo essenzialmente antiproliferativo, cioè tendenti a bloccare il primitivo metabolismo delle cellule neoplastiche e quindi le loro possibilità di moltiplicazione. Uno dei principali problemi è rappresentato dal fatto che, per ottenere una sufficiente inibizione dell'accrescimento tumorale, è necessario usare dosi che provocano nel paziente effetti collaterali indesiderabili soprattutto a carico dei tessuti ad alto tasso di rinnovamento cellulare, come il midollo osseo e le mucose dell'apparato digerente; il che dimostra che gli attuali farmaci hanno una limitata selettività antitumorale, in quanto non «distinguono» sufficientemente tra cellule tumorali e cellule normalmente proliferanti. I composti provvisti di attività antitumorale sono ormai così numerosi ed eterogenei che una loro classificazione basata su un criterio unitario è praticamente impossibile.

Negli ultimi tempi si è andata affermando una nuova branca della medicina, l'oncologia medica, che in tutto il mondo incrementa le conoscenze e studia le possibilità d'impiego di questi composti. Negli anni più recenti hanno avuto uno sviluppo particolare le associazioni tra farmaci antitumorali (polichemioterapia) e tra chemioterapia, chirurgia e radioterapia (terapie integrate o combinate). Nel caso del carcinoma mammario, abbiamo accennato all'associazione tra radioterapia e chemioterapia nei casi inoperabili. Più avanti parleremo della chemioterapia detta «precauzionale» o adiuvante nei casi operati e con metastasi ai linfonodi ascellari. Come si vede dalla tab. VII, non esistono per il cancro mammario farmaci efficaci singolarmente e si ricorre sempre all'uso di polichemioterapie secondo variabili associazioni.

Endocrinoterapia e immunoterapia

Infine un cenno va fatto anche all'*endocrinoterapia*, che ha come fondamento biologico la dipendenza di alcuni carcinomi mammari dall'equilibrio ormonale della paziente, e all'*immunoterapia*. La prima può essere sia chi-

TAB. VII. SCHEMI DI POLICHEMIOTERAPIA

Farmaci		Dosi e vie di somministrazione	Intervallo
CMF	ciclofosfamide	100 mg/m² *per os* 1° → 14° giorno	ogni 28 giorni
	metotrexate	40 mg/m² endovena 1° e 8° giorno	
	5-fluorouracile	600 mg/m² endovena 1° e 8° giorno	
AV	adriamicina	60 mg/m² endovena 1° giorno	ogni 21 giorni
	vincristina	1,2 mg/m² endovena 1° e 8° giorno	
CAF	ciclofosfamide	100 mg/m² *per os* 1° → 14° giorno	ogni 28 giorni
	adriamicina	30 mg/m² endovena 1° e 8° giorno	
	5-fluorouracile	500 mg/m² endovena 1° e 8° giorno	
AC	adriamicina	40 mg/m² endovena 1° giorno	ogni 21 giorni
	ciclofosfamide	200 mg/m² *per os* 3° e 6° giorno	
ABC	adriamicina	40 mg/m² endovena 18 h dopo BCNU	ogni 28 giorni
	BCNU	100 mg/m² endovena 1° giorno	
	ciclofosfamide	400 mg/m² endovena 1° giorno	

TAB. VIII. ENDOCRINOTERAPIA

Premenopausa (> 35 ed entro 2 anni dalla cessazione dei flussi) → OVARIECTOMIA
- → regressione obiettiva → ripresa evolutiva → progestinici e antiestrogeni → progressione o ripresa evolutiva → polichemioterapia
- + desametasone
- → progressione → polichemioterapia

Postmenopausa →
- da 2-5 anni → androgeni, antiestrogeni, progestinici, surrenosoppressori → progressione o mancata risposta
- da 5-10 anni → androgeni, antiestrogeni, progestinici → progressione o mancata risposta → chemioterapia
- da 10 anni → estrogeni, antiestrogeni, progestinici, androgeni → progressione o mancata risposta

rurgica sia medica e trova il suo fondamento nella dipendenza — peraltro ancora non facilmente identificabile — di alcuni tumori mammari dall'azione stimolante degli ormoni ed in particolare degli estrogeni. Appartiene infatti all'esperienza clinica più consolidata la constatazione che alcuni cancri avanzati della m. subiscono una significativa e a volte duratura regressione in seguito all'asportazione delle ovaie (ovariectomia o castrazione) e per questo alcuni AA. propongono questo intervento addirittura a scopo profilattico delle ricadute. In realtà, proprio la difficoltà nel definire l'ormonodipendenza di queste neoplasie, anche nonostante le recenti tecniche per il dosaggio dei recettori ormonali (estrogeni e progestinici), rende tuttora l'ovariectomia, chirurgica o radioterapica, un presidio terapeutico poco maneggevole e di impiego limitato a situazioni cliniche ben precise.

Interessante si è invece dimostrato, recentemente (Ward, 1973) l'uso dei cosiddetti antiestrogeni ed in particolare del tamoxifene (Nolvadex ®) che avrebbe azione inibente sulla produzione degli estrogeni e attività competitiva nei confronti dell'estradiolo per l'occupazione dei siti recettoriali. Attualmente trova particolare indicazione, alla dose di 40 mg al giorno *per os* per un anno, nelle pazienti con metastasi ascellari in età avanzata e non in grado di sopportare una prolungata cura chemioterapica precauzionale.

Altri farmaci impiegati nell'endocrinoterapia del cancro della m. sono riportati nella tab. VIII.

L'immunoterapia invece si basa sulla stimolazione della risposta immunitaria tramite agenti naturali come il BCG (bacillo di Calmette-Guérin, agente etiologico della tbc) o il *Corynebacterium parvum*; l'obiettivo è quello di arrivare a provocare, mediante l'inoculazione di questi agenti, una risposta immunitaria che contemporaneamente aggredisca anche il tumore. Non esistono ancora in proposito dati che permettano una valutazione dell'immunoterapia, specialmente nel carcinoma mammario.

Va tuttavia detto che appaiono ingiustificati tanto l'eccessivo entusiasmo quanto lo scetticismo assoluto sull'immunoterapia del cancro della m.

Schemi riassuntivi di terapia secondo lo stadio clinico

Il *carcinoma in situ lobulare* evolve in carcinoma lobulare infiltrante nel 35% dei casi nel giro di 20 anni. In genere la lesione è asintomatica e non rilevabile clinicamente. All'esame istologico al congelatore è riconoscibile solo nel 30% dei casi. La probabilità di linfonodi ascellari metastatici è vicina allo zero. Il trattamento consisterà nella mastectomia sottocutanea (con impianto di protesi) o nella mastectomia semplice.

Il *carcinoma in situ duttale* evolve in carcinoma infiltrante con una probabilità del 70%. Comprende diverse varietà morfologiche ed è caratterizzato dalla proliferazione all'interno dei dotti di cellule maligne con integrità della membrana basale (al microscopio ottico). Può essere rilevabile clinicamente quando è situato nel contesto di una massa, detta «dominante» in cui si associano fenomeni di sclerosi, malattia cistica, etc. La potenzialità di metastatizzazione linfonodale è più elevata che per il carcinoma lobulare *in situ* (2-3%). Il trattamento consisterà nella mastectomia sottocutanea, nella mastectomia semplice o in un'ampia resezione parziale (in rapporto alle dimensioni e alla sede della «massa dominante») con dissezione dei linfonodi ascellari.

Carcinomi agli stadi T1 e T2N0: si tratta di neoplasie intraghiandolari, di dimensioni comprese tra gli 0,1 ed i 5 cm, caratterizzate come le precedenti dall'assenza di linfonodi sospetti all'esame clinico del cavo ascellare. In considerazione del fatto che ai fini prognostici il parametro N è sicuramente più determinante del parametro T, i casi ascrivibili a questa categoria possono essere considerati a prognosi relativamente favorevole. La fase diagnostica richiederà: l'esame mammografico e l'esame ra-

diologico del torace e dello scheletro. In fase di intervento chirurgico si prevedono l'esecuzione dell'escissione di accertamento, per esame istologico estemporaneo e il prelievo ed invio ai laboratori dei campioni di tessuto neoplastico per la caratterizzazione biologica del tumore (recettori ormonali, cinetica cellulare). Questi casi costituiscono la maggioranza dei tumori che giungono all'osservazione del chirurgo: appare giustificato limitare l'estensione della exeresi chirurgica e quindi della mutilazione; la conservazione può configurarsi, senza pregiudicare la radicalità che pure questi tumori pretendono, nel praticare una mastectomia radicale senza sacrificare il muscolo grande pettorale (*mastectomia radicale modificata secondo Patey*). Secondo studi condotti in altri Istituti i risultati della mastectomia di Patey a 5 e 10 anni non si discostano dai corrispondenti ottenuti con la classica mastectomia di Halsted. In fase postoperatoria le pazienti a rischio per documentato interessamento metastatico linfonodale (N+) inizieranno chemioterapia precauzionale.

Carcinomi agli stadi T1 2 3, N1b, T1b, T2b, T3a, N0-1a: i tumori ascrivibili alle categorie sopra riportate sono accomunabili in un unico stadio in funzione della prognosi meno favorevole che le loro caratteristiche comportano. Infatti il maggior rischio si configura in conseguenza a della fissità del tumore (b), o del parametro T (diametro superiore ai 5 cm), o infine del parametro N (1b). La fase diagnostica di questi tumori non si discosta per tempi e modalità da quella precedente. La terapia di questi tumori prevede la mastectomia radicale con o senza conservazione del muscolo grande pettorale a seconda delle possibilità tecniche di ottenere una exeresi linfonodale completa nel cavo ascellare.

Ovviamente, per i tumori con fissità al piano muscolare si impone la mastectomia radicale classica secondo Halsted.

Terapia del cancro mammario avanzato

Con il termine cancro avanzato (*advanced cancer*) si confondono spesso insieme due diverse situazioni cliniche che invece, allo stato attuale delle conoscenze, vanno tenute chiaramente distinte, e cioè i tumori *localmente* avanzati e i tumori in fase disseminata.

Tumori localmente avanzati

Possono distinguersi, all'inizio del trattamento, in tumori tecnicamente operabili e tumori tecnicamente non operabili.

1. *Tumori tecnicamente operabili.* – Sono operabili quei tumori che, per le notevoli dimensioni della m. o per la limitatezza dell'infiltrazione cutanea, o ancora per l'assenza di fissità dei linfonodi metastatici alle strutture adiacenti (N2), consentono ancora un'exeresi corretta, eseguibile «in blocco» e senza dissezione di piani infiltrati dalla neoplasia.

a) *Pazienti in premenopausa.* – Il trattamento consiste nella mastectomia secondo Halsted e nell'ovariectomia, da eseguire contemporaneamente o in tempi immediatamente successivi. Dopo 20-30 giorni deve essere iniziata la somministrazione di desametasone per conseguire la repressione dell'attività surrenalica.

In mancanza di dati certi riguardanti il momento migliore per l'impiego di un trattamento polichemioterapico, esso potrà essere somministrato contemporaneamente, nell'intento di agire sulle forme ormonodipendenti, o potrà essere procrastinato fino alla ripresa evolutiva della malattia.

b) *Pazienti in postmenopausa.* – Il trattamento consiste nella *mastectomia radicale secondo Halsted.*

Alla luce dei risultati attuali non esiste un'indicazione precisa circa la terapia da associare. Possono essere prese in considerazione sia la chemioterapia sia l'ormonoterapia additiva, isolate o in combinazione tra loro.

2. *Tumori tecnicamente non operabili.*

a) *Pazienti in premenopausa.* – Il trattamento consiste nell'esecuzione dell'ovariectomia, seguita da assunzione di desametasone e da polichemioterapia. In presenza di regressione locale completa, o almeno del 50%, e in assenza di metastasi a distanza, verrà decisa la mastectomia secondo Halsted, seguita da ulteriore polichemioterapia (fino ad un massimo di 12 cicli), senza interrompere la somministrazione di desametasone. In mancanza di regressione locale completa o di regressione locale parziale significativa e in assenza di localizzazioni metastatiche a distanza, deve essere usata radioterapia seguita da polichemioterapia di tipo diverso da quello precedentemente impiegato.

b) *Pazienti in postmenopausa.* – Il trattamento consiste nella polichemioterapia con ormonoterapia additiva. In presenza di regressione completa o di regressione parziale locale senza metastasi a distanza, dovrà essere effettuata terapia locale scegliendo tra chirurgia e radioterapia.

La scelta tra questè due terapie dovrà essere effettuata tenendo conto del quadro clinico generale.

In mancanza di regressione completa o di regressione parziale, e in assenza di localizzazioni metastatiche a distanza, deve essere usata radioterapia seguita da polichemioterapia di tipo diverso da quello precedentemente impiegato.

Tumori in fase disseminata

La prognosi, comunque grave e infausta, la variabilità delle situazioni cliniche caratterizzate da lesioni diverse per sede, numero, dominanza clinica, la diversità delle terapie seguite in precedenza comportano una corrispondente variabilità di trattamenti, tutti volti ad ottenere una palliazione dei sintomi della malattia e un controllo delle lesioni metastatiche, il tutto, ove possibile, compatibile con un'accettabile qualità di vita.

È quindi difficile offrire modelli di terapia applicabili alla totalità delle situazioni cliniche; si possono tuttavia ravvisare alcuni principi di guida:

la (poli)chemioterapia e l'endocrinoterapia, sia additiva che ablativa, sono impiegate in alternativa;

chirurgia e radioterapia possono trovare impiego per il trattamento riduttivo o sintomatico di lesioni dominanti il quadro clinico;

la priorità d'impiego della chemioterapia o dell'ormonoterapia può stabilirsi di massima sulla base di:

a) caratterizzazione biologica del tumore derivante da informazioni pregresse o raccolte in seguito ad esami eseguiti su lesioni metastatiche accessibili (recettori ormonali);

b) eventuale risposta a trattamenti pregressi: un lungo intervallo libero dopo chemioterapia precauzionale può far pensare ad una chemiosensibilità della neoplasia, come, per converso, può far propendere per un'ormonoresponsività un lungo intervallo libero dopo ovariectomia precauzionale;

c) andamento della malattia: un'evoluzione molto rapida delle lesioni metastatiche deve far propendere per il trattamento chemioterapico;

d) tipo delle lesioni metastatiche: devono indicare la chemioterapia le localizzazioni viscerali (polmonari di tipo linfangitico, epatiche e cerebrali). Per contro le lesioni ossee indicano in prima istanza il trattamento ormonale.

Nelle localizzazioni al S.N.C. tanto metastasi encefaliche vere quanto compressioni midollari di provenienza scheletrica, come nelle localizzazioni mediastiniche, alla chemioterapia vanno associati la normale terapia di supporto e il trattamento radiante.

Nella tab. VII sono riportati alcuni modelli di polichemioterapia, per i quali non si evidenziano differenze statisticamente significative quanto ad efficacia terapeutica. Va ricordato soltanto che il CMF e l'AV, usati sequenzialmente, non hanno dimostrato resistenza crociata e che, comunque, non si devono superare i 450-500 mg/m^2 di ADM, per il rischio elevato di cardiotossicità.

Per quanto attiene all'ormonoterapia, sia sottrattiva che additiva, le linee guida del trattamento sono indicate nella tab. VIII.

Infine, per quanto riguarda la terapia radiante, va ricordato che la radioterapia del carcinoma mammario s'intende effettuata con radiazioni (fotoni, elettroni) di alta energia. La radioterapia radicale, nei casi di cancro avanzato, deve trattare sia la m. e la parete toracica, sia le stazioni linfonodali regionali. La dose base che devono ricevere tutte le regioni è dell'ordine dei 4400-4600 rad, con sovradosaggio delle regioni clinicamente positive dell'ordine di 2000 rad sul tumore primitivo e di 1000-1500 rad sulle stazioni linfonodali. Il sovradosaggio all'ascella deve essere portato con campo diretto, il più spesso orientato assialmente al cavo ascellare stesso e di dimensioni calcolate in rapporto alla lesione iniziale.

Per quanto riguarda le metastasi ossee, possono essere effettuati trattamenti rapidi (1000 rad × 2 con intervallo di 3-4 giorni; 500 rad × 4 in giorni consecutivi) o trattamenti più protratti a seconda della sede colpita, mentre per le metastasi cerebrali è sempre consigliabile l'irradiazione di *tutto* l'encefalo con campi contrapposti e con frazionamento consueto fino ad una dose totale di 3500-4000 rad al piano mediano.

Situazioni cliniche particolari e loro terapia

Carcinoma di Paget

Alla tipica lesione cutanea simileczematosa (fig. 55) che caratterizza il carcinoma di Paget può o meno associarsi un nodulo palpabile al di sotto della lesione del capezzolo. La diagnosi nella maggior parte dei casi, risulterà dall'esame citologico per apposizione.

I dati della letteratura hanno dimostrato che i casi che presentano lesione cutanea senza nodulo palpabile presentano una sopravvivenza di gran lunga superiore a quella dei casi con nodulo palpabile. Del pari i casi del primo gruppo presentano linfonodi indenni, mentre quelli del secondo fanno riscontrare metastasi linfonodali in elevata percentuale (84%). Quanto ricordato consente di differenziare, in senso più conservativo il trattamento per i casi senza nodulo palpabile. Il trattamento previsto per il carcinoma di Paget è pertanto il seguente:

casi senza nodulo palpabile: mastectomia modificata secondo Patey;

casi con nodulo palpabile: indicazioni in rapporto alle dimensioni del nodulo (T) e allo stato dei linfonodi (N).

Carcinoma infiammatorio (o mastite carcinomatosa)

Il carcinoma infiammatorio è forma neoplastica che alla rapida ed aggressiva evoluzione unisce una prognosi severissima, non rispondendo alle misure terapeutiche convenzionali chirurgica e radioterapica. Uno studio recentemente condotto presso l'Istituto nazionale per lo studio e la cura dei tumori di Milano ha posto in evidenza che la sopravvivenza media di una serie di 114 casi non supera i 14 mesi (con sola radioterapia); anche considerando i risultati delle diverse modalità di trattamento, anche associate, la media della sopravvivenza resta compresa tra 11 e 18 mesi. Pertanto, la mastite carcinomatosa va considerata una forma avanzata e generalizzata sin dall'inizio e la mastectomia comporterebbe una mutilazione inutile.

Fig. 55. Carcinoma di Paget: eruzione eczematosa del capezzolo. (*Osservazione Veronesi*).

Carcinoma mammario bilaterale

L'incidenza del carcinoma mammario bilaterale risulta di poco superiore al 3% di tutti i tumori mammari; più esattamente, i tumori sincroni (bilateralità contemporanea) rappresentano lo 0,6% mentre i metacroni costituiscono il 2,8%.

Il trattamento di questi tumori prevede: per i tumori sincroni, mastectomia bilaterale secondo Halsted o Patey (in un solo tempo o in tempi successivi); per i tumori metacroni, mastectomia radicale di Halsted o Patey.

Carcinoma della mammella maschile

La frequenza con cui il sesso maschile va incontro a carcinomi della m. è di ca. 1:100 rispetto a quella riscontrabile nel sesso femminile. L'età di maggiore incidenza è, nell'uomo, in media più elevata che nella donna, risultando del tutto eccezionali i casi al di sotto dei 30 anni.

Anche per il carcinoma della m. maschile è stata segnalata l'importanza di fattori familiari e di fattori ormonali di tipo estrogenico; può essere rilevato, al riguardo, il possibile significato precanceroso di condizioni di ginecomastia.

Tutti i tipi istologici riscontrabili nel carcinoma della m. femminile sono stati riportati anche nell'uomo; le forme duttali infiltranti di tipo scirroso appaiono tuttavia le più frequenti.

La retrazione del capezzolo, l'aderenza del tumore ai piani sottostanti e l'interessamento dei linfonodi ascellari (presente nel 75% dei casi), rappresentano l'obiettività clinica più significativa.

La peggiore prognosi del carcinoma mammario maschile, riportata da vari AA., appare forse in relazione al più tardivo riconoscimento dell'affezione.

Il trattamento prevede la mastectomia radicale secondo Halsted: in considerazione della sede sempre centrale, retroareolare di questi tumori può considerarsi la opportunità di far seguire alla mastectomia un trattamento radiante sulla catena mammaria interna.

Cancro della mammella in gravidanza e allattamento

Non c'è dubbio che teoricamente le modificazioni biologiche che si accompagnano allo sviluppo del feto e all'allattamento, come l'iperincrezione di estrogeni e di prolattina, favoriscano la crescita di una neoplasia della m. L'aumento dei corticoidi, anche sperimentalmente, diminuisce la risposta immunitaria cellulomediata e incoraggia la colonizzazione metastatica.

Anche se l'associazione tra cancro della m. e gravidanza è rara (0,75-3,1%; Applewhite, 1972) e le casistiche antiche che la prendono in considerazione sono poco numerose, dallo studio di queste ultime si è diffusa l'opinione che il cancro della m. in gravidanza sia particolarmente infausto. Nel 1953 Cheek raccolse il parere di 35 chirurghi esperti nel campo e questo era concordemente molto pessimistico.

Tuttavia l'analisi di casistiche più recenti, più ricche, come quella pubblicata da Peters nel 1968 (221 casi) e quella di Farrow (1964) di 283 pazienti, ha promosso la tendenza a ridimensionare l'influenza della gravidanza e dell'allattamento sul cancro della m. Le principali ragioni per le quali il cancro in queste condizioni appare più maligno sono il ritardo nella diagnosi e il fatto che si tratta di cancro in donna giovane. È ovvia la difficoltà del rilevamento di masse in m. gravidica o allattante sia all'esame obiettivo che alla mammografia e termografia. La frequenza dei diversi oncotipi e quindi quella delle forme evolutive (mastite carcinomatosa) non è invece differente da quella della donna non gravida. La prognosi non è diversa da quella di pazienti non gravide della stessa età, nello stesso stadio clinico del cancro, trattate con il medesimo ritardo diagnostico (in media 11 mesi).

Di conseguenza la terapia del cancro della m. in gravidanza non è molto diversa da quella della neoplasia fuori di questa condizione. Non esistono in gravidanza controindicazioni alla mastectomia radicale ed essa va eseguita appena possibile e soprattutto se la paziente si trova ancora nel primo trimestre di gestazione. L'aborto terapeutico non ha indicazioni nelle pazienti operabili, mentre si rende necessario per la terapia delle forme avanzate. In assenza di metastasi ascellari non vi è alcun rischio nel proseguire la gravidanza mentre il carcinoma metastatizzato e avanzato ha senza dubbio andamento fulminante. V. anche: GRAVIDANZA (VII, 868).

Riabilitazione

Non riteniamo sia questa la sede per affrontare in modo adeguato questo aspetto così importante della terapia, proprio per la sua complessità e vastità. Va tuttavia ricordato, per tentare di dare un quadro completo del problema del carcinoma mammario, che non è stato ancora raggiunto, in nessuna parte del mondo, un grado di eccellenza tecnica nell'eseguire le operazioni e di perfezione nell'assistenza immediata postoperatoria tale da eliminare totalmente alcune complicazioni legate alla terapia. È tuttavia in netta diminuzione la percentuale di donne che, dopo la mastectomia, si trovano a dover affrontare difficoltà funzionali dovute ad edema linfatico (sindrome del «braccio grosso») o a limitazione funzionale dell'articolazione scapolomerale per processi infiammatori capsulari e pericapsulari insorti in seguito all'intervento o all'inattività dell'arto.

Le moderne tecniche di fisioterapia e di riabilitazione motoria consentono inoltre di ridurre al minimo le conseguenze di questi danni e la grande maggioranza delle pazienti operate è in grado di riprendere la sua vita normale nel giro di poche settimane.

Di ben maggiore complessità è invece il problema psicologico, in parte legato all'alterazione «cosmetica», che è risentita in profondità in parecchi casi come grave sovvertimento dell'«immagine di sé» con perdita della simmetria del corpo e/o in parte come menomazione della femminilità. Già prima dell'operazione l'ansia, la paura, il terrore per il cancro si aggiungono al terrore per la mutilazione chirurgica e insieme tendono a procrastinare il momento della visita medica, ritardando così i tempi della diagnosi. Dopo l'operazione la perturbata psicologia si traduce in difficoltà di comportamento e in ostacolo all'approccio sociale.

Studi clinici controllati e nuove prospettive terapeutiche

Al giorno d'oggi l'unico metodo scientifico atto a raggiungere un'effettiva valutazione sia di nuovi farmaci che di nuovi trattamenti è lo studio clinico controllato (*clinical trial*) definito da Bradford Hill (1966) una «sperimentazione programmata in modo accurato ed etico allo scopo di rispondere ad un quesito preciso». Infatti una corretta sperimentazione clinica non deve solamente avere una solida giustificazione scientifica, ma deve anche, nello stesso tempo, possedere una giustificazione etica. Pertanto, essa esige che ciò che si passa a verificare nell'uomo sia già stato a fondo e ampiamente studiato nell'animale da esperimento; che l'impostazione scientifica dello studio venga sottoposta al giudizio tecnico di altri ricercatori e a quello etico di persone non appartenenti direttamente al mondo della ricerca (in tutti i centri di ricerca importanti esistono infatti dei comitati di controllo della sperimentazione umana), che lo studio venga condotto da medici qualificati in grado d'informare il paziente sugli aspetti dello studio controllato, e infine che tutti i risultati dell'elaborazione statistica dei dati vengano pubblicati a prescindere dalla loro positività o negatività. Va poi aggiunto che, soprattutto nel campo della ricerca oncologica, ogni nuova terapia viene di norma verificata prima in pazienti in condizioni terminali, ai quali tutti i trattamenti già noti sono stati somministrati precedentemente rivelandosi inefficaci o non più efficaci, e in seguito, durante lo studio clinico, vengono messe in atto forme di controllo dei pazienti studiati molto più frequenti e approfondite di quelle previste per i soggetti trattati con terapie convenzionali: per questo i *clinical trials* possono essere condotti solo in strutture che permettano una capillare organizzazione del controllo clinico dei pazienti, del monitoraggio statistico continuo dei dati e della disponibilità tecnica ed economica di tutti gli strumenti e apparecchiature necessarie al cosiddetto *follow up* (cioè alla verifica periodica e puntuale della risposta al trattamento studiato).

Nessuno può negare la difficoltà dell'argomento e i dubbi che questo atteggiamento può generare, soprattutto per due ragioni: la prima è quella che in realtà è spesso difficile arrivare a ottenere un consenso consapevole da parte del paziente che è oggetto dello studio partecipando al *trial*, perché la pratica insegna che poche sono le persone in grado di tollerare psicologicamente la diagnosi di cancro; la seconda ragione sta nel fatto che l'esperimento clinico controllato quasi sempre sarà utile solo a quei pazienti che in futuro beneficeranno di un trattamento ormai affermato e privo dei rischi della sperimentazione. Ciononostante, per avere un'idea dell'ampiezza e dell'importanza del problema degli studi clinici controllati, basterà ricordare che quando fu predisposto l'attuale vaccino contro la poliomielite, ci si trovò ad un certo punto di fronte alla necessità inevitabile di passare a provarlo sui bambini. È merito indiscusso delle autorità sanitarie di quel paese dell'Europa orientale che accettarono coraggiosamente di somministrare il nuovo vaccino al 50% dei bambini per un anno se oggi la poliomielite è praticamente scomparsa dalla lista delle principali cause di morte e d'invalidità dell'età giovanile.

Randomizzazione

Caratteristica fondamentale degli studi clinici controllati è la «randomizzazione» (da *random selection* 'selezione casuale'), cioè

il confronto in *modo casuale* della nuova terapia con un trattamento standard. Questo procedimento è tale per cui la distribuzione dei pazienti all'uno o all'altro trattamento deve avvenire in modo determinato dal caso e non condizionabile dalla volontà del ricercatore; inoltre, alla fine dello studio, i due gruppi di pazienti da paragonare tra di loro debbono essere numericamente quasi uguali e quindi statisticamente confrontabili.

Chirurgia conservativa nel carcinoma mammario

Uno dei più importanti studi clinici controllati sui trattamenti chirurgici del carcinoma mammario è attualmente in fase di realizzazione avanzata presso l'Istituto nazionale per lo studio e la cura dei tumori di Milano. Le linee dello studio furono disegnate da Veronesi e coll. in seguito alla sperimentazione, in un piccolo numero di pazienti che avevano rifiutato la mastectomia radicale, di un intervento conservativo consistente nella resezione del quadrante di m. contenente la neoplasia (quadrantectomia) associata a escissione dei linfonodi ascellari e irradiazione del tessuto mammario residuo. Poiché i risultati estetici erano stati molto buoni (figg. 56 e 57) e il rischio di ricadute non sembrava aumentato, fu deciso di confrontare questo nuovo procedimento con la mastectomia radicale tipo Patey.

Fig. 56. Esempio di chirurgia conservativa per carcinoma mammario: risultato estetico della quadrantectomia inferiore esterna destra combinata a linfoadenectomia ascellare. (*Osservazione Veronesi*).

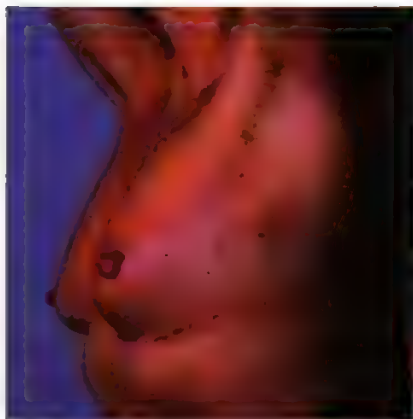



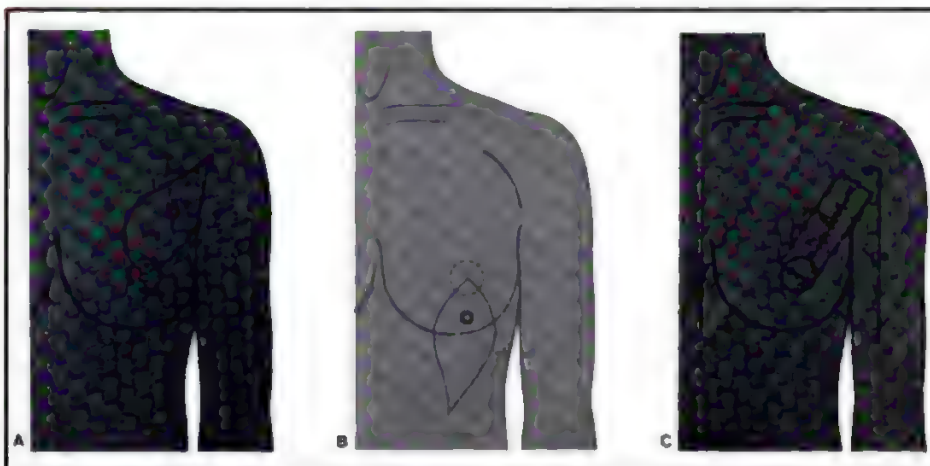
Fig. 57. Quadrantectomia superiore esterna sinistra associata a linfoadenectomia ascellare in blocco. (*Osservazione Veronesi*).

Lo studio, iniziatosi nel 1973, comprende solo pazienti con i seguenti requisiti: 1) tumore mammario di diametro massimo inferiore ai 2 cm e con linfonodi ascellari clinicamente non apprezzabili (stadio T1N0 secondo la classificazione internazionale); 2) negatività radiologica di metastasi a distanza (M0) al torace e allo scheletro; 3) età inferiore ai 70 anni; 4) vicinanza al centro di studio necessaria per i controlli ripetuti ogni trimestre; 5) nessuna precedente terapia.

Le pazienti con questi requisiti vengono registrate su uno schedario a parte; in sede di intervento viene svolto un ulteriore controllo misurando con precisione la dimensione massima del tumore dopo la sua escissione dalla m. Una volta confermata l'accessibilità al *trial*, viene assegnato il trattamento (mastectomia radicale o resezione parziale) secondo una randomizzazione che tiene conto anche dell'età menopausale della paziente.

La resezione parziale comprende un intero quadrante della m. con la cute sovrastante e la porzione corrispondente della fascia del muscolo grande pettorale. Quando è possibile, la dissezione dei linfonodi ascellari viene effettuata in blocco e in continuità con il quadrante mammario asportato (fig. 58, *A*): ciò è possibile nei casi in cui il tumore è situato nei quadranti superiori e esterni. Per i tumori hei quadranti inferiori e interni, la dissezione ascellare viene eseguita con un'incisione separata (fig. 58, *B*). La dose radioterapica sul tessuto residuo consiste in 6000 rad per 5-6 settimane con inizio 15-20 giorni dopo l'intervento (fig. 58, *C*). Nei casi N+, cioè nei casi nei quali l'esame istologico definitivo riveli la presenza di metastasi ai linfonodi ascellari (ca. il 25%, v. tab. IX), viene anche applicata la polichemioterapia precauzionale: CMF per 12 cicli (v. sotto). Il «disegno» del *trial* è riportato nella tab. X.

Dal settembre 1973 al gennaio 1980 sono entrate in studio quasi 700 pazienti e le due serie mostrano una distribuzione comparabile secondo l'età e lo stato meno-

Fig. 58. *A*) Disegno schematico della quadrantectomia con dissezione ascellare in blocco, per carcinoma T1 nel quadrante superoesterno. *B*) Disegno schematico della quadrantectomia con dissezione ascellare (in discontinuità) per carcinoma del quadrante inferoesterno. *C*) Radioterapia del tessuto residuo: a), c) due campi tangenziali per un totale di 5000 rad con ^{60}Co; b) sovradose di 1000 rad con roentgenterapia.

TAB. IX. FREQUENZA DI METASTASI ASCELLARI SECONDO IL TRATTAMENTO

(da U. Veronesi, 1977)

Esame istologico dei linfonodi	Mastectomia radicale	Trattamento conservativo	Totale
Linfonodi ascellari negativi (N—)	128 (76,6%)	116 (70,7%)	244 (73,7%)
Linfonodi ascellari positivi (N+)	39 (23,4%)	48 (29,3%)	87 (26,3%)
Totale	167	164	331

pausale. Le recidive locali e le metastasi a distanza sono finora comparse con incidenza simile nei due gruppi. I risultati sono buoni in parecchi casi e quelli psicologici soddisfacenti nell'85% delle pazienti trattate con resezione parziale. Buona parte dei risultati sono stati pubblicati in dettaglio (*Cancer*, 39, giugno 1977). Questo studio clinico potrà essere concluso verso la fine del 1980 e i primi risultati significativi si avranno a partire dal 1981 cioè quando le prime pazienti saranno ormai in controllo da più di cinque anni. Se il gruppo di casi trattati con chirurgia conservativa mostrerà la stessa percentuale di sopravvivenza senza recidiva del gruppo trattato con mastectomia radicale, si potrà affermare definitivamente che la scoperta di un tumore di dimensioni molto limitate permette un procedimento terapeutico molto meno mutilante e questo sarà senza dubbio anche di grande aiuto nei programmi di educazione sanitaria per la diagnosi precoce dei tumori.

Chemioterapia precauzionale nel carcinoma mammario

Un altro studio clinico controllato svolto presso l'Istituto nazionale per lo studio e la cura dei tumori di Milano, ha assunto, con la pubblicazione dei suoi primi risultati, un'importanza sempre più vasta nel mondo della ricerca

TAB. X. «DISEGNO» DELLO STUDIO CLINICO CONTROLLATO PER UN CONFRONTO TRA TRATTAMENTO CONSERVATIVO E MASTECTOMIA RADICALE IN CASI T1N0

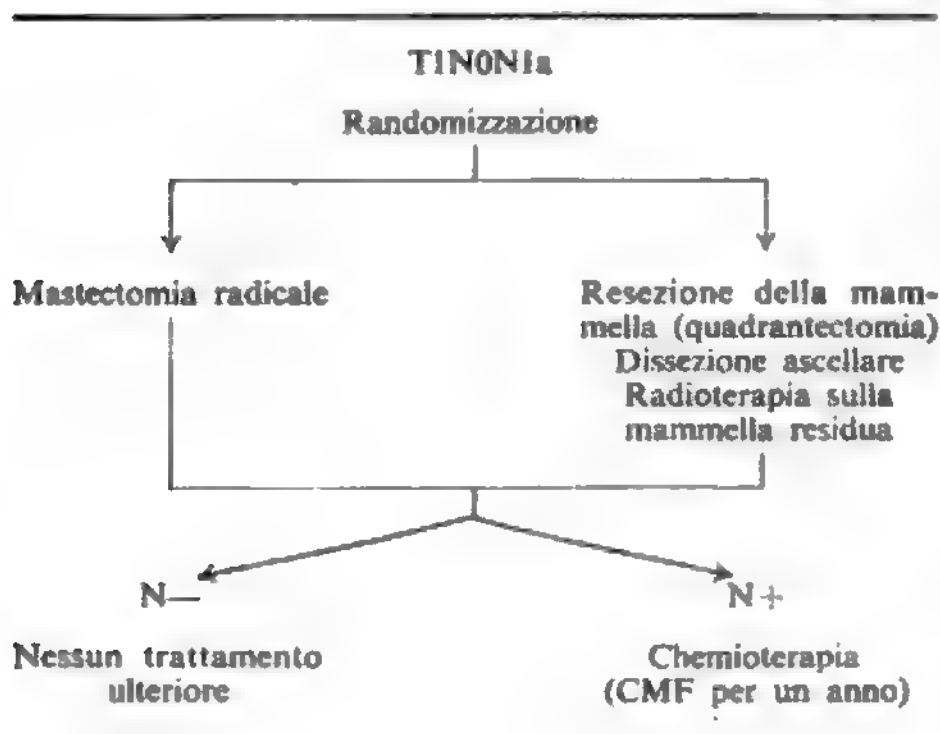
(da U. Veronesi, 1977)

T1N0N1a

Randomizzazione

Mastectomia radicale | Resezione della mammella (quadrantectomia) Dissezione ascellare Radioterapia sulla mammella residua

N— : Nessun trattamento ulteriore

N+ : Chemioterapia (CMF per un anno)

oncologica. Disegnato sulla base di precedenti esperienze del National Cancer Institute americano e coordinato da G. Bonadonna e coll., questo *trial* si propone di verificare l'utilità di una polichemioterapia «adiuvante» nel carcinoma mammario operabile. I primi dati parziali sono già stati pubblicati (*New England Journal of Medicine*) nel 1976 e da allora questa terapia viene largamente usata e valutata in diversi centri oncologici non soltanto europei.

La terapia adiuvante, o aggiuntiva, o precauzionale, per i pazienti con neoplasia asportabile chirurgicamente ma ad alto rischio di precoce ricaduta, rappresenta una delle nuove direttive terapeutiche dell'oncologia clinica contemporanea. Nel caso del carcinoma mammario, le ragioni clinico-biologiche che stanno a fondamento di questa strategia sono diverse. In primo luogo, come si è già detto, la presenza di linfonodi ascellari istologicamente positivi è associata ad un'elevata e precoce incidenza di ricadute dopo la mastectomia radicale; dal canto suo, la chirurgia ha raggiunto un *plateau* nelle sue capacità di guarigione delle neoplasie operabili e l'impiego sistematico della radioterapia postoperatoria non è in grado di aumentare la sopravvivenza, anche se riduce l'incidenza delle recidive locoregionali.

Gli studi di cinetica cellulare indicano che la frazione di cellule in via di moltiplicazione è inversamente proporzionale al loro numero, per cui sono più vulnerabili ai farmaci quelle popolazioni cellulari con dimensioni relativamente piccole. Infine, è noto che un certo farmaco, o un'associazione di farmaci antitumorali, distrugge sempre una percentuale costante di cellule, non un numero fisso, indipendentemente dalle dimensioni della popolazione cellulare. Di conseguenza, il trattamento deve essere somministrato in forma intermittente e prolungata.

Sulla base di questi dati, si voleva verificare la possibilità di un trattamento chemioterapico in grado di completare la chirurgia nei casi ad alto rischio: cioè con linfonodi ascellari positivi, quindi con probabili microfocolai di cellule neoplastiche già disseminati al momento in cui la malattia sembra avere un'estensione unicamente locoregionale. Il trattamento doveva poi essere già noto per i suoi effetti nei casi avanzati e privo di manifestazioni tossiche tardive. Fu scelta l'associazione di ciclofosfamide, metotrexate e 5-fluorouracile, nota in sigla come CMF, e lo studio clinico controllato ebbe inizio nel 1973, secondo lo schema riportato nella tab. XI. Sono entrate nel *trial* solo donne operate di mastectomia radicale o allargata, con linfonodi ascellari metastatici (N+), senza metastasi polmonari od ossee, con buona riserva midollare (almeno 4000 globuli bianchi per mm³ e almeno 130.000 piastrine/mm³), di età inferiore ai 75 anni e geograficamente accessibili per i controlli.

Tenendo conto dell'età, del numero di linfonodi interessati e del tipo di intervento chirurgico, le pazienti sono state assegnate, mediante randomizzazione, al gruppo di controllo o al gruppo trattato con CMF per dodici cicli. Lo schema di somministrazione della terapia è riportato nella tab. XII. Il trattamento viene iniziato tra la 2ª e la 4ª settimana dopo la mastectomia, cioè al momento in cui la malattia residua è minima, e prolungato per ca. 1 anno per garantire la massima distruzione di cellule tumorali proliferanti e non proliferanti. Il 5-fluorouracile e il metotrexate vengono somministrati per via endovenosa al 1° e all'8° giorno del ciclo, mentre la ciclofosfamide viene data per via orale per 14 giorni, cui seguono altri 14 giorni di riposo o intervallo. In tutte le pazienti il trattamento viene ridotto nel suo dosaggio, o anche interrotto, sulla base dei principali parametri ematici (tab. XIII). Recentemente si sta sperimentando l'interruzione

TAB. XI. SCHEMA DI CONFRONTO FRA DUE GRUPPI CONTROLLATI DI CUI UNO TRATTATO CON CMF E L'ALTRO SENZA TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO, DOPO MASTECTOMIA

(da A. Rossi *et al.*, 1977)

Mastectomia

↓

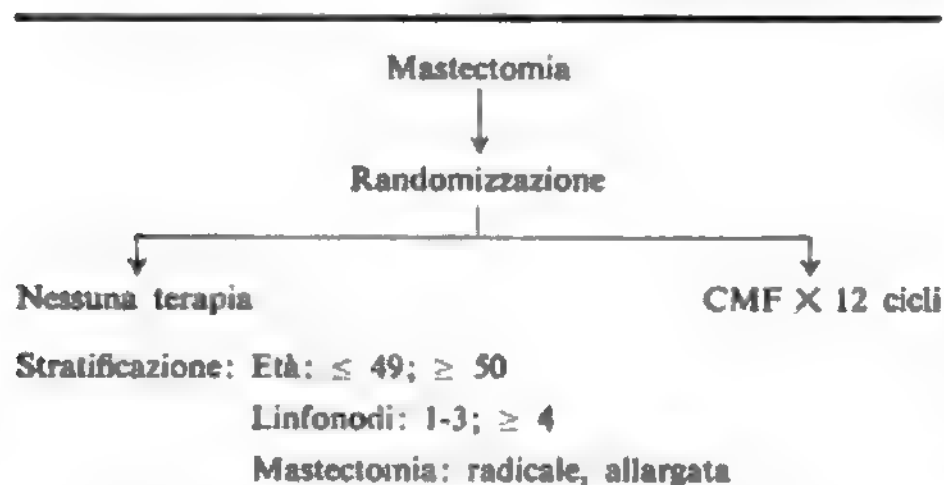
Randomizzazione

↓ ↓

Nessuna terapia — CMF × 12 cicli

Stratificazione: Età: ≤ 49; ≥ 50

Linfonodi: 1-3; ≥ 4

Mastectomia: radicale, allargata

del trattamento anche per la mielodepressione di grado 1, finché i parametri ematici non tornino normali, ritenendosi più importante la somministrazione di farmaci in dose piena, anche a scapito della periodicità.

Le pazienti studiate vengono sottoposte a visita di controllo ogni mese durante il primo anno, poi ogni 2-3 mesi. Vengono inoltre eseguiti, come anche nelle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa, diversi esami: controllo radiologico del torace ogni 3 mesi e dello scheletro ogni 6, per identificare precocemente eventuali metastasi polmonari od ossee; scintigrafia epatica ogni 6 mesi per analoghe ragioni di sorveglianza delle condizioni del fegato e mammografia della m. residua ogni 12 mesi. Gli effetti collaterali sono illustrati nella tab. XIV e sono tutti complessivamente tollerabili e, in gran parte dei casi, compatibili con regime di vita normale, mentre si dimostrano spesso rilevanti le conseguenze psicologiche degli stessi.

I dati sui risultati del trattamento con CMF, aggiornati al febbraio 1977, sono riportati nella tab. XV e mostrano un netto miglioramento della sopravvivenza, che è del 91,3% nel gruppo trattato con chemioterapia precauzionale e del 79,6% nel gruppo di controllo.

Anche le più recenti valutazioni confermano questo andamento e in particolare la notevole differenza di risposta tra le donne in premenopausa e quelle in postme-

TAB. XIV. EFFETTI COLLATERALI DEL TRATTAMENTO CON CMF

(da A. Rossi *et al.*, 1977)

	N.	%
Leucopenia [1]		
3999 – 2500	147	71
<2500	14	7
Piastrinopenia [2]		
129.000 – 75.000	124	60
<75.000	40	19
Stomatite	40	19
Congiuntivite	66	32
Caduta capelli	143	69
Cistite	63	30
Amenorrea	70/90	78[3]
età < 40 anni	19/33	58[4]
> 40 anni	51/57	89[5]
Irregolarità mestruali	8/20	40
Nessun segno collaterale	4	2

[1] leucociti per mm³
[2] piastrine per mm³
reversibile: [3]17%; [4]53%; [5]4%

TAB. XII. SCHEMA DI SOMMINISTRAZIONE DEI CMF

(da A. Rossi *et al.*, 1977)

Farmaco	Dose mg/m²	Giorno 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Giorno 15 → 28
Ciclofosfamide (CTX)	100 *per os*	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	Nessuna terapia
Metotrexate [1] (MTX)	40 e.v.	↑							↑							
5-Fluorouracile [1] (FU)	600 e.v.	↑							↑							

[1] Nelle pazienti di età > 65 anni: MTX 30 mg/m², FU 400/mg².

TAB. XIII. SCHEMA DI RIDUZIONE DEL DOSAGGIO DURANTE TRATTAMENTO CON CMF

(da A. Rossi *et al.*, 1977)

Mielodepressione	Grado 1	globuli bianchi piastrine	3999-2500 129.000-75.000	50% di tutti i farmaci
	Grado 2	globuli bianchi piastrine	< 2500 < 75.000	Nessuna terapia fino a raggiungere mielodepressione di grado 1

TAB. XV. PERCENTUALE DI RICADUTA NELLO STUDIO CLINICO CONTROLLATO CON CMF NEL CARCINOMA MAMMARIO OPERABILE
(da G. Bonadonna *et al.*, 1978)

	Mastectomia sola	Mastectomia + polichemioterapia	P
Totale	46,2	29,2	0,0001
Premenopausa	48,8	16,0	0,00001
Postmenopausa	44,0	41,4	0,17
Sopravvivenza	79,6	91,3	0,03

nopausa: nelle prime la percentuale di ricaduta è ridotta al 16,0% dal trattamento, mentre è del 48,8% in quelle non trattate. Non altrettanto significativa si dimostra invece la differenza nelle pazienti che si trovino già in stato postmenopausale.

In conclusione, anche questi risultati vanno considerati ancora come preliminari, in quanto il periodo di osservazione è da considerare relativamente breve in rapporto alle caratteristiche della storia naturale del carcinoma mammario. Essi confermano tuttavia il valore di un trattamento precauzionale nei casi ad alto rischio di ricaduta precoce (N+). Il trattamento con dodici cicli di CMF è risultato finora molto promettente nelle pazienti in premenopausa, mentre il tipo di trattamento da impiegare con maggior successo nelle pazienti in postmenopausa dovrà essere probabilmente più prolungato e più intensivo.

Bibliografia

Ackerman L. V., del Regato J. N., *Cancer, Diagnosis, Treatment and Prognosis*, 1977, 5 ed., Mosby, St. Louis.
Adair F. E., *Arch. Surg.*, 1933, **26**, 735.
Bastianelli R., *Terapia chirurgica del cancro della mammella. Relaz. IV Congr. Naz. Lega Ital. contro i Tumori*, 1938.
Bonadonna G., Brusamolino E. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1976, **294**, 405.
Bonadonna G. *et al.*, *Le terapie combinate nel carcinoma della mammella*, in *Quarto corso di aggiornamento in oncologia medica*, Milano, Gennaio 1978, CEA, Milano.
Bonadonna G., Valagussa P. *et al.*, *CMF Adjuvant Chemotherapy in Operable Breast Cancer*, in Jones S. E., Salmon S. E. eds., *Adjuvant Therapy of Cancer*, 1979, Grune & Stratton, New York.
Bonadonna G., Valagussa P., *N. Engl. J. Med.*, 1981, **304**, 10.
Bucalossi P., Margottini M., *Oncologia*, 1949, **23**, 2.
Carter S. K., *Cancer Treat. Rev.*, 1976, **3**, 111.
Cunningham L., *J. Surg. Oncol.*, 1977, **9**, 71.
De Lena M., Brambilla C. *et al.*, *Cancer*, 1975, **35**, 1108.
Donegan W. L., Spratt J. S. jr., *Cancer of the Breast*, 1979, 2 ed., Saunders, Philadelphia.
Fisher B., Slack N. *et al.*, *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1975, **140**, 528.
Fraumeni J. F. jr., *Persons at High Risk of Cancer*, 1975, Academic Press, New York.
Gershon-Cohen J., *Am. J. Roentgenol.*, 1956, **76**, 132.
Gershon-Cohen J., *Atlas of Mammography*, 1970, Springer, Berlin.
Glick J. H., Creech R. H. *et al.*, *Cancer*, 1980, **45**, 735.
Haagensen C. D., *Disease of the Breast*, 1971, 2 ed., Saunders, Philadelphia.
Handley R. S., Thackray A. C., *Ann. Surg.*, 1969, **170**, 880.
Henderson I. C., Canellos G. P., *N. Engl. J. Med.*, 1980, **302**, 17; 78.
Henson J. C., Mattheiem W. H., Rozencweig M., *Breast Cancer. Trends in Research and Treatment*, 1976, Raven, New York.
Holland J. F., Frei E., *Cancer Medicine*, 1973, Lea & Febiger, Philadelphia.
Ingle J. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1981, **304**, 16.
Jellins J., Kobayashi T., *Imaging of the Breast*, in de Viegler M. *et al.*,*Handbook of Clinical Ultrasound*, 1978, Wiley, New York.
Jessiman A. G., in Warren R., *Surgery*, 1963, Saunders, Philadelphia.
Madden J. L., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1965, **121**, 1221.
Meyer W., *Med. Rec.*, 1894, **46**, 746.
Montagne A. C. W., Stonesifer G. L. jr., Lewison E. F., *Breast Cancer*, 1977, Liss, New York.
Rossi A., Bonadonna G., Valagussa P., Veronesi U., *Polichemioterapia aggiuntiva (CMF) nel carcinoma mammario operabile con linfonodi ascellari positivi*, in Veronesi U., Perussia A., Emanuelli H., De Lena M., *I tumori della mammella*, 1977, CEA, Milano.
Seidman H., *Cancer*, 1969, **24**, 1355.
St. Arneault G., Band P., Israel L., *Breast Cancer: a Multidisciplinary Approach*, 1976, Springer, Berlin.
Stoll A. B., *Breast Cancer Management, Early and Late*, 1977, Heinemann, London.
Symmers W. St. C., *The Breast*, in Symmers W. St. C. ed., *Systemic Pathologic*, 2 ed., 1978, IV, Churchill-Livingstone, Edinburgh-London.
Teixidor H. S., *The Use of Ultrasonography in the Management of Masses of the Breast*, in *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1980, **150**, 486.
Terracini B., *Epidemiologia del carcinoma mammario*, in Veronesi U., Perussia A., Emanuelli H., De Lena M., *I tumori della mammella*, 1977, CEA, Milano.
Tormey D. C., *Cancer*, 1975, **36**, 881.
U.I.C.C., Committee on TNM Classification; *TNM Classification of Malignant Tumors*, 1978, 2 ed., International Union Against Cancer, Geneva.
Veronesi U., Costa A., Grandi C., *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1977, **107 (28)**, 987.
Veronesi U., Pizzocaro G., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1968, **126**, 529.
Veronesi U., *Il ruolo della chirurgia nel trattamento del carcinoma mammario*, in Veronesi U., Perussia A., Emanuelli H., De Lena M., *I tumori della mammella*, 1977, CEA, Milano.
Ward H. W. C., *Br. Med. J.*, 1973, **1**, 13.
Wilson R. E., *The Breast*, in Sabiston D. C. ed., *Textbook of Surgery*, 1972, Saunders, Philadelphia.

UMBERTO VERONESI E ALBERTO COSTA

CHIRURGIA PLASTICA

SOMMARIO

La chirurgia plastica della m. prevede interventi a scopo sia funzionale che estetico, che possono essere catalogati come: mastoplastiche riduttive, mastoplastiche additive, mastectomia sottocutanea, ricostruzione dopo mastectomia.

Mastoplastiche riduttive

Questi interventi si propongono di correggere sia eccedenze di volume della ghiandola (ipertrofie), sia eccedenze del piano tegumentario (ptosi), sia l'ipertrofia e la ptosi associate. I punti chiave, comuni a tutti i numerosi metodi descritti, sono i seguenti.

1. *Trasposizione dell'areola col capezzolo in sede più prossimale.* – La circolazione dell'areola è affidata soprattutto alla rete dermica, che è alimentata dai rami perforanti della mammaria interna, da quelli della mammaria esterna o toracica laterale, dalle arterie intercostali 3-7 e accessoriamente da rami dell'acromiotoracica e della sottoscapolare. Per questa ragione quasi tutti i metodi, eccetto la tecnica di Biesenberger e derivate, conservano un anello dermico periareolare per proteggere la vascolarizzazione e l'innervazione del capezzolo e dell'areola e ciò per mezzo di un'incisione e dissezione intracutanea, che «disepitelizza» una zona anulare larga ca. 2-3 cm che circonda l'areola stessa. In forme d'ipertrofia e ptosi eccessive può essere preferibile, tuttavia, distaccare completamente l'areola e il capezzolo, e trattarli

come un innesto di cute totale, impiantandoli nella sede desiderata.

2. *Escissione ghiandolare.* – Ogni metodica prevede l'asportazione di porzioni più o meno cospicue di ghiandola e di tessuto adiposo, in settori predeterminati.

3. *Asportazione dell'eccesso tegumentario.* – La resezione cutanea è di varia estensione e di foggia diversa secondo i casi e secondo le varie tecniche. Queste ultime possono essere classificate in rapporto alla linea di sutura risultante come: mastoplastiche verticali (Aries), oblique (Dufourmentel), a T rovesciata (Biesenberger, Strömbeck, Skoog, etc.), a L (Regnault).

Quando la cute da escidere viene tutta disepitelizzata e utilizzata per formare un «apparato sospensore» della m., si parla di *mastopessi (*Goulian).

Mastoplastiche additive

Queste operazioni trovano indicazione nelle forme di aplasia-ipoplasia che si manifestano fin dalla pubertà, o

Fig. 60. Ptosi mammaria, prima (*in alto*) e dopo (*in basso*) mastoplastica. (*Osservazione Ciarpella*).

nelle ipotrofie conseguenti a estremo dimagramento, da varia causa, in genere associate a ptosi.

Abbandonate le iniezioni di paraffina per le loro gravi conseguenze (insorgenza di paraffinomi), sconsigliabili le iniezioni di silicone liquido, poco indicati gli innesti dermo-adiposi (per le cicatrici determinate dal prelievo e per la loro spiccata tendenza al riassorbimento) si sono affermate, per aumentare il volume mammario, le protesi di materiale inerte. Tali impianti, nelle forme attualmente in uso, constano di un involucro esterno di silicone, in cui è racchiuso un gel della stessa sostanza; altri impianti (protesi gonfiabili) vengono riempiti intraoperatoriamente con una quantità variabile di liquido (acqua, silicone), che viene iniettato nell'involucro nella quantità desiderata attraverso una speciale valvola.

La sede d'impianto è in genere nello spazio retromammario cioè nel piano tra muscolo pettorale e ghiandola, ma può essere talora tra piano condrocostale e muscolo grande pettorale.

Problemi particolari sono posti dalle forme di ipoplasia asimmetrica, talora accompagnata da altre anomalie, quali l'agenesia del muscolo pettorale: possono essere risolti con l'impiego di protesi di dimensioni diverse o di protesi fatte preparare su misura.

Fig. 61. Ipotrofia mammaria asimmetrica con esiti di precedente intervento sullo sterno, prima (*a sinistra*) e dopo (*a destra*) impianto di protesi al silicone di diverso volume per via periareolare. (*Osservazione Ciarpella*).

Nelle forme di ipotrofia con ptosi è spesso necessario associare un intervento di riduzione tegumentaria con trasposizione dell'areola, come sopra descritto.

Mastectomia sottocutanea

I casi di malattia cistica florida diffusa a tutta la ghiandola, specialmente se già sottoposti a ripetute escissioni di noduli o settoriectomie, costituiscono un'indicazione all'asportazione per via sottocutanea di tutto il tessuto ghiandolare, risparmiando solo areola e capezzolo (mastectomia sottocutanea). La reintegrazione della normale morfologia mammaria può essere attuata nello stesso tempo operatorio, eventualmente associando una mastoplastica riduttiva della cute in eccesso, o può essere, per sicurezza, rinviata di 4-6 mesi.

Plastica ricostruttiva dopo mastectomia

Dopo interventi di mastectomia semplice o radicale con sacrificio dell'areola e del capezzolo, praticati per lesioni neoplastiche, è possibile, dopo un ragionevole periodo di attesa (3-5 anni) in assenza di recidive, intraprendere un programma ricostruttivo. Questo prevede:

a) *preparazione del piano cutaneo*: spesso necessaria per rifornire la regione mammaria di tegumenti mediante

lembi di rotazione o a distanza, in caso di notevole tensione della cute della regione o quando la necessità di escidere aree radiodermitiche riduca ancor più la copertura cutanea;

b) *impianto di protesi*: può essere in un primo tempo impiantata una protesi provvisoria di volume inferiore a quello richiesto, che provochi una iniziale distensione cutanea; dopo alcuni mesi questa viene rimpiazzata dalla protesi definitiva. In caso di mastectomia di Halsted con sacrificio dei muscoli pettorali, s'impiegano protesi sagomate, approntate caso per caso;

c) *ricostruzione dell'areola e del capezzolo*: l'areola è ricostruita con innesto libero di mucosa prelevata dalle piccole labbra, o di cute escissa dall'areola controlaterale, se questa è sufficientemente ampia. In un secondo tempo si imita il capezzolo, mediante sollevamento di un lembetto al centro della neo-areola, o con impianto sottocutaneo di una masserella di silicone.

Bibliografia

Dufourmentel C., Mouly R., *Ann. Chir. Plast.*, 1961, **6**, 45.
Goldwyn R. M., *Plastic and Reconstructive Surgery of the Breast*, 1976, Little, Brown, Boston.
McIndoe A., Rees T. D., *Br. J. Plast. Surg.*, 1958, **10**, 307.
McKissock P. K., *Plast. Reconstr. Surg.*, 1972, **49**, 245.
Pitanguy I., *Ann. Chir. Plast.*, 1962, **7**, 199.
Regnault P., *Plast. Reconstr. Surg.*, 1974, **53**, 19.
Skoog T., *Acta Chir. Scand.*, 1963, **126**, 453.
Strömbeck J. O., *Br. J. Plast. Surg.*, 1960, **13**, 79.

ELIO CIARPELLA, VINCENZO PANTANO E GIANCARLO CIARPELLA

MAMMOGENI ORMONI

Sotto questo nome vennero raggruppati da Turner (1943) due ipotetici principi ipofisari che, mediando l'azione il primo degli estrogeni e il secondo dei progestinici, avrebbero avuto un'azione di stimolo sullo sviluppo e sulla funzione mammaria. L'esistenza di questi principi può essere attualmente esclusa: l'azione sullo sviluppo e sul trofismo della mammella da parte dell'ipofisi viene infatti svolta attraverso le tropine ipofisarie, che esercitano sulla stessa anche un'azione mediata dagli estrogeni, dagli steroidi surrenalici e dai progestinici.

In particolare STH ed estrogeni appaiono svolgere, con l'azione permissiva del cortisone, un'azione di stimolo sullo sviluppo duttale della ghiandola mammaria, mentre prolattina, estrogeni e progestinici, con l'azione permissiva del cortisone e quella potenziante del TSH, svolgerebbero un'azione di stimolo sullo sviluppo lobuloalveolare.

Tutti questi ormoni, a rigore, potrebbero essere definiti mammogeni. Per la trattazione dello sviluppo mammario e della regolazione della lattazione v. MAMMELLA; LATTAZIONE.

RED.

MAMMOGRAFIA

F. *mammographie*. - I. *mammography*. - T. *Mammographie*. - S. *mamografia*.

SOMMARIO

Generalità

La mammografia, proposta da Salomon agli inizi del secolo, non è entrata subito nella pratica radiologica in

fica del seno sotto varie incidenze, senza arrecare quindi alcun dolore derivante da iniezioni o da altre manovre traumatizzanti.

Lo studio radiologico della mammella mediante m. può essere peraltro integrato con l'introduzione di mezzi di contrasto artificiali, che possono essere radiopachi, come nella galattoforografia per lo studio della patologia dei dotti galattofori secernenti, oppure radiotrasparenti, come nella pneumocistografia, ricerca divenuta ormai di uso corrente nell'accertamento diagnostico delle forme cistiche, in quanto non solo consente il riconoscimento radiologico della superficie interna delle cavità svuotate attraverso agopuntura, ma offre nel contempo la possibilità di esaminare sotto l'aspetto citologico il liquido estratto e quindi di pervenire a una diagnosi di natura; né va poi trascurato il fatto che la pneumocistografia può rivestire anche un interesse terapeutico.

Tecnica

Le difficoltà tecniche che impediscono di ottenere immagini mammografiche di ottima qualità sono legate alla struttura anatomica della mammella (fig. 1): poiché i vari tessuti che la costituiscono sono tutti di bassa densità, minimo è lo scarto dell'assorbimento delle radiazioni, scarto che è la condizione essenziale per il formarsi dell'immagine radiologica. Il delicato e complesso problema tecnico è stato in pratica superato dall'industria radiologica con la costruzione di appositi apparecchi, a esclusivo uso mammografico, che consentono di erogare tensioni

capezzolo
grasso perimammario
dotti galattofori
acini ghiandolari
cresta di Duret
grasso retromammario
areola
seno galattoforo
acini ghiandolari

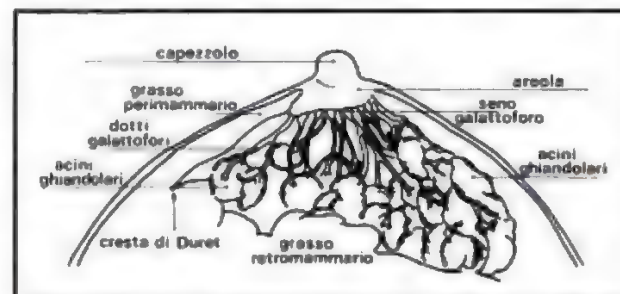



Fig. 1. Schema della struttura anatomica della mammella.

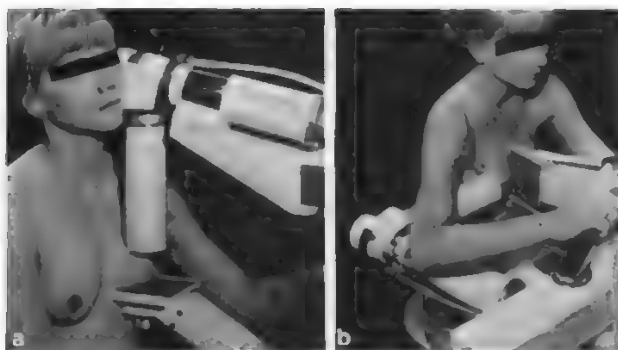



Fig. 2. Esecuzione della m.: *a*) proiezione cranio-caudale; *b*) proiezione latero-laterale.

variabili fra i 20 e i 35 kV in rapporto al volume e alla densità della mammella in esame.

Per quanto riguarda l'ampolla radiogena, permangono tuttora due orientamenti: uno che prevede un tubo con anodo in tungsteno e finestra di uscita delle radiazioni in berillio, l'altro che sfrutta un tubo con anodo in molibdeno con un filtro anch'esso in molibdeno e finestra di berillio.

Senza entrare in sottili disquisizioni di ordine eminentemente tecnico, che richiederebbero una lunga trattazione, in questa sede si ricorderà soltanto che la differenza sostanziale fra i due tubi consiste nel fatto che il tubo con anodo in tungsteno ha uno spettro di emissione continuo, in quanto le tensioni impiegate tra anodo e catodo sono inferiori alla soglia di emissione delle righe caratteristiche del tungsteno (ca. 70 kV); al contrario il tubo avente anodo in molibdeno, con filtro pure di molibdeno, emette uno spettro di radiazioni costituito esclusivamente dai picchi caratteristici del gruppo K del molibdeno, quindi un fascio di radiazioni pressoché monocromatiche e di energia ben determinata, intorno ai 20 kV.

Da quanto esposto emerge chiaramente che i tubi da diagnostica convenzionale, sia pure con fuoco finissimo, non si prestano per la m. perché la parete di vetro Pyrex lascia passare soltanto le radiazioni più dure, con conseguente basso contrasto nei radiogrammi di parti molli come la mammella.

Nell'istituto diretto da chi scrive viene impiegato il tubo con anodo di tungsteno e finestra di berillio nel *dépistage* di massa, in quanto esso consente un maggiore rendimento e quindi riduce i tempi di esposizione; mentre è preferito il tubo con anodo e filtro in molibdeno nella m. clinica, in quanto esso si è dimostrato più idoneo allo studio radiologico dei costituenti anatomici e patologici della mammella, per l'elevato contrasto e finezza di dettaglio che offre specie quando si usano gli schermi di rinforzo.

I presupposti generali per una corretta esecuzione mammografica sono, in sintesi, i seguenti:

1) compressione dosata con cono limitatore al fine di ottenere un volume di tessuto di spessore omogeneo e ottimale per il tipo di radiazione impiegata;

2) esame comparativo delle due mammelle sotto diverse incidenze (fig. 2);

3) impiego di pellicole radiografiche a grana fine con schermi di rinforzo;

4) tensione bassa, elevata illuminazione (mA) con fuoco ultrafine;

5) distanza fuoco-film non superiore ai 65 cm.

L'interpretazione delle m. richiede specifiche conoscenze ed è sempre difficile e, comunque, connessa all'esperienza dell'esaminatore.

La m., inoltre, non sempre si esaurisce con l'interpretazione dei radiogrammi, in quanto quasi sempre è necessaria la correlazione con il quadro clinico e con i reperti di altre indagini strumentali.

Ma, indipendentemente dai fattori tecnici ricordati, la m. si è venuta affermando anche per motivi di ordine clinico, che hanno indotto ad affrontare realisticamente il problema della diagnosi precoce dei tumori della mammella.

La mortalità dovuta al cancro della mammella occupa, infatti, ancora oggi il primo posto nella graduatoria dei tumori maligni femminili e, malgrado i progressi conseguiti in questo ultimo decennio da parte della chirurgia, radioterapia, chemioterapia e ormonoterapia, non tende a deflettere.

D'altra parte è ormai ampiamente dimostrato che, per migliorare il prognostico del cancro del seno ci si deve orientare verso una diagnosi quanto più possibile precoce: la m. rappresenta ancora oggi uno dei mezzi strumentali più validi per raggiungere tale obiettivo.

Anch'essa, però, così come tutte le indagini, ha le sue limitazioni, connesse a vari fattori, che si aggirano attorno al 10-20% dei casi esaminati.

È opportuno allora fare ricorso alle altre indagini strumentali, dando la precedenza a quelle alternative alle radiazioni ionizzanti, rappresentate dalla diafanoscopia, dalla termografia e dalla ecografia, per passare successivamente alla scintigrafia, all'agoaspirato o alla biopsia vera e propria.

In questi ultimi tempi si è aggiunta alle altre ricerche strumentali anche la *xeromammografia*, la quale, sul piano tecnico, è molto vicina alla m. convenzionale, in quanto impiega anch'essa, come sorgente di energia, le radiazioni ionizzanti, mentre realizza l'immagine, anziché su di una pellicola radiografica, su di una piastra di selenio preventivamente caricata elettrostaticamente.

Indubbiamente dal punto di vista diagnostico, nell'ambito dei tessuti molli la xerografia ha, nei confronti della m., un migliore potere di risoluzione e una maggiore latitudine di registrazione, che consentono, da un lato, il più preciso riconoscimento della struttura mammaria e dall'altro la possibilità di un esame spaziale più completo e simultaneo delle varie componenti anatomiche della mammella stessa. Il vantaggio quindi della xeromammografia consiste principalmente nella possibilità di fare progredire la semeiologia mammaria anche se, malgrado l'effetto bordo, per la perdita di contrasto, le formazioni nodulari appaiono più evidenti in m. (figg. 3, 4 e 5).

Per queste sue caratteristiche la xerografia mammaria viene oggi considerata una ricerca strumentale con valore diagnostico analogo a quello della m., così da essere impiegata in alternativa alla m. stessa, con qualche riserva nei confronti della dose che, attualmente, è ancora un po' più alta: 1 rad per esposizione, contro i citati 0,5 rad della m. convenzionale.

Il grande valore diagnostico della m. giustifica quindi il convincimento dei radiologi, che in mani esperte essa sia in grado di fornire risultati di grande attendibilità e svelare lesioni clinicamente non apprezzabili.

Anche se recentemente, con l'avvento degli schermi di rinforzo, si sono fatti notevoli progressi, pur tuttavia le maggiori difficoltà nell'interpretazione dei quadri mammografici s'incontrano nei seni densi, per lo più giovanili, che non permettono di riconoscere nella compagine della loro omogenea densità l'eventuale presenza di formazioni patologiche (fig. 6).

Il radiologo deve pertanto avere il coraggio di dichiarare illeggibili questi reperti, senza frapporre indugi che possono rallentare l'accertamento diagnostico. D'altra parte, fortunatamente, la patologia mammaria insorge più frequentemente dal 4° decennio in avanti, quando le

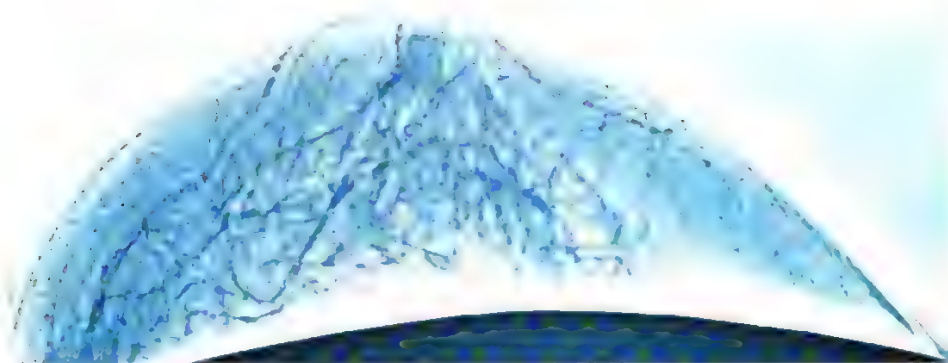



Fig. 3. Xeromammografia normale in proiezione cranio-caudale (donna di 51 anni).

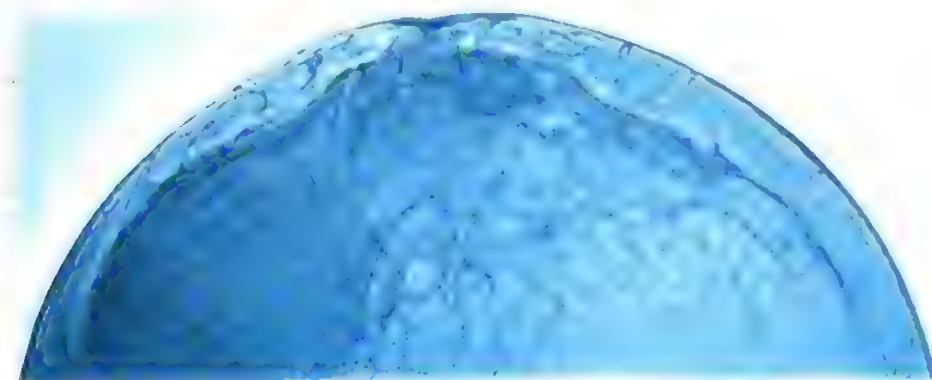



Fig. 4. Xeromammografia in proiezione cranio-caudale: mastopatia macrocistica (donna di 46 anni).

condizioni anatomiche della mammella, per la fisiologica involuzione, consentono un migliore riconoscimento mammografico. La massima utilità diagnostica della m. si raggiunge infatti nell'età preclimaterica e senile, quando il tessuto adiposo si sostituisce al tessuto ghiandolare, così da rendere più evidenti le eventuali alterazioni patologiche.

È opportuno inoltre ricordare che l'indagine mammografica, nelle donne in età feconda, deve essere eseguita in periodo di quiete fisiologica e cioè a metà del ciclo mestruale, proprio allo scopo di evitare false interpretazioni patologiche in un organo che è in continuo rimaneggiamento. È noto, al riguardo, come la mammella subisca modificazioni strutturali complesse e profonde, non solo in rapporto alla pubertà, allo stato gravidico, all'allattamento e al climaterio, ma anche in conseguenza del ciclo mestruale e sotto l'influenza di molti farmaci per lo più ormonali, come gli anticoncezionali. Tutti questi fattori dovranno pertanto essere attentamente rilevati e tenuti presenti nell'interpretazione diagnostica.

Indicazioni

In linea generale la m. trova indicazione quando si tratta di precisare la sede, la forma, il volume, i limiti e i rapporti di un processo patologico. Inoltre la m. viene correntemente impiegata nello studio della mammella superstite in donne già mastectomizzate, nel controllo dell'evoluzione o «tempo di raddoppio» di un processo produttivo in mammelle non operate, e infine trova utile impiego, assieme alla termografia, nell'accertamento dei ri-

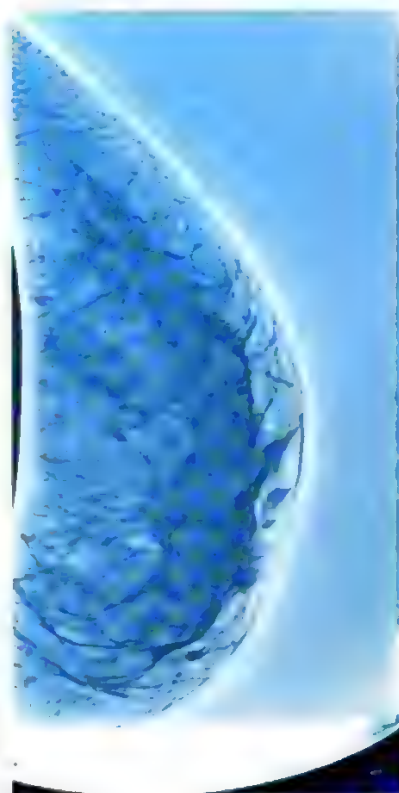



Fig. 5. Xeromammografia in proiezione latero-laterale: piccolo cancro nodulare (donna di 42 anni).

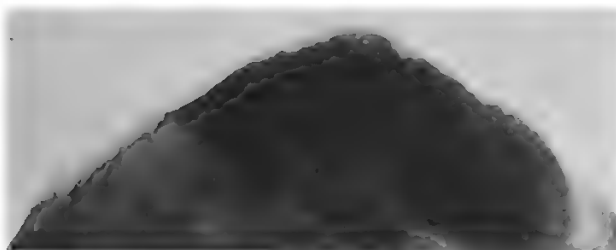



Fig. 6. Seno denso, giovanile (donna di 20 anni), praticamente illeggibile.

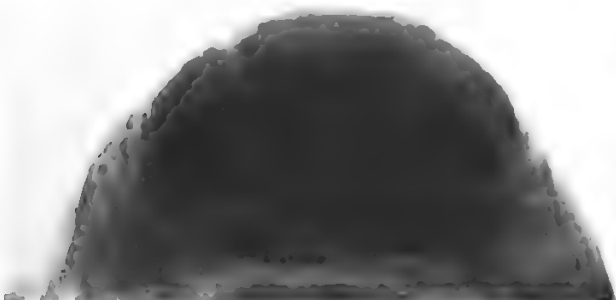



Fig. 7. Tumore fillode benigno in donna di 41 anni: seppure di aspetto ben delimitato, non è differenziabile dal sarcoma.

sultati terapeutici in pazienti sottoposte a radioterapia preoperatoria e, per qualsiasi motivo, non operate.

Quando invece la m. viene eseguita con criterio di *dépistage*, termine che indica una finalità e una caratterizzazione di medicina sociale, s'intende ricercare l'eventuale presenza di tumori in fase iniziale, cosiddetta preclinica o asintomatica, oppure in un seno particolarmente voluminoso di difficile palpazione.

Da quanto premesso emerge chiaramente che il campo d'azione principale della m. risiede nella diagnostica dei processi neoplastici, maligni e benigni, che tanto frequentemente interessano la mammella. È opportuno, al riguardo, ricordare che la m. è una ricerca macroscopica che non può andare oltre quelli che sono i limiti di visibilità dell'occhio umano, vale a dire che non è in grado di individuare alterazioni al di sotto dei 2-3 mm di diametro, a meno che non intervengano reazioni circostanti che possano favorire il riconoscimento.

Dal punto di vista anatomopatologico, le forme tumorali di prevalente interesse mammografico sono rappresentate dal carcinoma papillare intraduttale, dal carcinoma solido, dall'adenocarcinoma e dal carcinoma gelatinoso. La mastite carcinomatosa, che clinicamente simula un processo infiammatorio, è difficilmente differenziabile anche dal punto di vista mammografico. La malattia di Paget non riveste particolare importanza mammografica in quanto è diagnosticabile già all'ispezione.

Il sarcoma della mammella è una neoplasia molto rara, che può raggiungere enormi dimensioni, anche rapidamente, ed è difficilmente differenziabile da alcune neoplasie benigne mediante la m. (fig. 7).

Semeiotica radiologica

La diagnosi mammografica di tutte queste forme di neoplasia della mammella si basa sul rilievo di segni diretti, caratterizzati dall'aspetto morfologico del focolaio neoplastico, e su segni indiretti, determinati dalla reazione dei tessuti circostanti e a distanza.

I segni diretti sono rappresentati principalmente da opacità nodulari, a contorni per lo più irregolari e sfrangiati di varia densità e dimensione, generalmente unici, ma a volte anche multipli (figg. 8 e 9).

Le forme infiltrative sono di rilievo mammografico più difficile di quelle nodulari, in quanto sono mascherate dalle strutture ghiandolari, nella compagine delle quali si sviluppano.

I segni indiretti consistono, invece, in ispessimento e retrazione della cute o del capezzolo, in aumento di calibro dei vasi e nel rilievo di microcalcificazioni per lo più puntiformi, sabbiose, irregolarmente distribuite nella compagine del processo neoplastico. Queste calcificazioni maligne sono abbastanza caratteristiche e differenziabili da quelle benigne, che generalmente sono più grossolane (figg. 10 e 11).

È opportuno ricordare che i segni indiretti, per quanto altamente significativi, non sono quasi mai precoci in quanto si manifestano quando la lesione neoplastica ha già raggiunto una fase piuttosto avanzata; rivestono d'altra parte una notevole importanza pratica, perché consentono di precisare con sicurezza la natura maligna del processo.

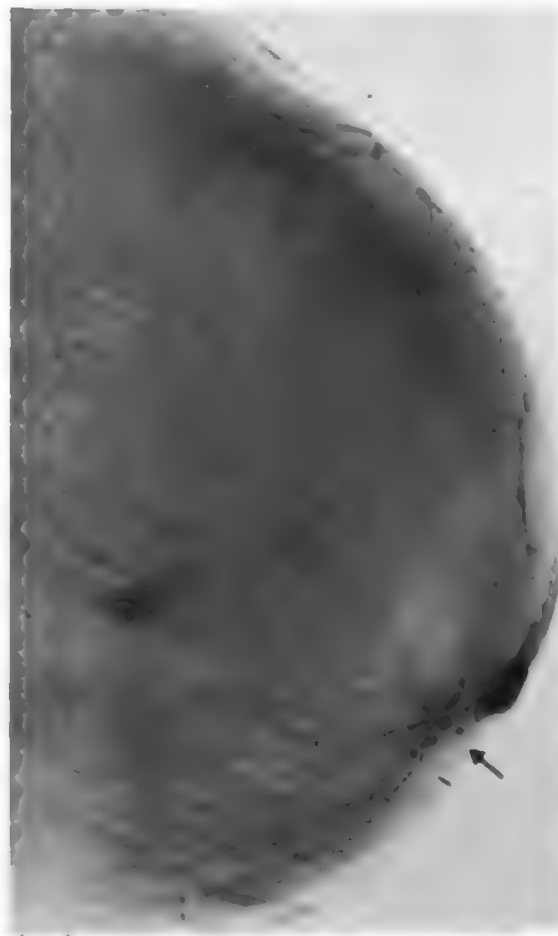



Fig. 8. Cancro di piccole dimensioni a contorni sfrangiati in seno chiaro senile (donna di 70 anni), con retrazione della cute a distanza in sede areolare (*freccia*).

Fig. 9. Immagine mammografica di cancro nodulare a contorni sfrangiati (donna di 49 anni).

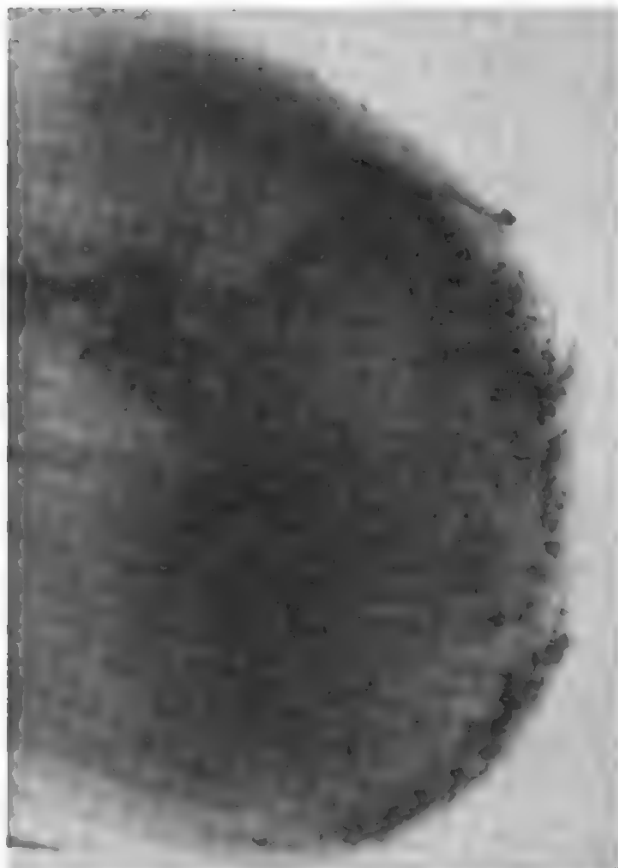



Fig. 10. Microcalcificazioni maligne in un cancro di grandi dimensioni (donna di 65 anni).

I tumori benigni della mammella, principalmente rappresentati dai fibroadenomi, dai fibromi, dai tumori fillodi (alcuni), dai lipomi e dalle cisti, si manifestano come opacità di densità elevata e omogenea, la cui forma sferoidale o rotondeggiante ha in genere il maggior asse rivolto verso il capezzolo. Queste formazioni, a contorni regolari, solitarie o multiple, pongono spesso dei problemi diagnostici complessi non sempre risolvibili sulla base del solo esame mammografico. Se infatti la diagnosi può essere relativamente semplice in un seno chiaro, quando è possibile lo studio di dettaglio dei contorni dell'opacità, notevoli difficoltà interpretative insorgono quando queste formazioni si osservano in mammelle ancora ricche di tessuto ghiandolare che, sovrapponendosi, rende difficile l'analisi dei contorni della formazione nodulare (figg. 12 e 13).

A volte, il problema diagnostico differenziale viene facilitato dalla presenza di un alone di radiotrasparenza circostante alla formazione nodulare, che è stato significativamente definito «alone di sicurezza». L'ecografia, d'altra parte, è in grado di discriminare con grande precisione una formazione solida da una cistica.

I lipomi, rappresentati da vescicole di grasso, sono di più agevole rilievo in quanto si traducono mammograficamente in immagini iperchiare di radiotrasparenza, con sottile e uniforme cercine, facilmente riconoscibili e diagnosticabili.

La continua revisione critica della casistica mammografica, a livello del controllo chirurgico e anatomoistologico, mentre riconferma da un lato la validità del metodo mammografico nello studio della patologia mammaria, dall'altro ne pone in evidenza le notevoli difficoltà interpretative e i limiti diagnostici.

Abbiamo già ricordato l'impossibilità pratica di riconoscere focolai neoplastici in seni densi, per lo più giovanili, i quali contribuiscono in alta percentuale ad aumentare il numero dei casi cosiddetti falsi negativi; non si possono d'altra parte disconoscere le notevoli difficoltà tuttora esistenti nella diagnosi differenziale fra alcune lesioni maligne e benigne. Un valido criterio clinico-radiologico differenziale è dato dalla discordanza fra esame palpatorio e m. per quanto riguarda il volume di una massa mammaria; una neoplasia benigna appare in genere di uguale volume alla palpazione e alla m., mentre una massa tumorale maligna è palpatoriamente di grandezza maggiore rispetto al riscontro della m., in conseguenza della reazione dei tessuti peritumorali, che non sono riconoscibili radiologicamente.

Notevoli difficoltà interpretative si hanno anche quando il cancro insorge nella compagine di una mastopatia fibrocistica.

Non bisogna d'altra parte dimenticare che la m., pure nelle sue limitazioni, è in grado molte volte di risolvere difficili problemi diagnostici, consentendo non solo di riconoscere la patologia neoplastica, ma anche di individuare tutta un'altra vastissima patologia benigna, che molto spesso allarma e preoccupa le donne e che può portare ad inutili interventi demolitori.

È il caso della citata mastopatia fibrocistica, caratterizzata, dal punto di vista istologico, da proliferazione epiteliale dei tubuli e degli alveoli, da iperplasia del connettivo e infine dalla formazione di cavità cistiche.

Si realizzano su questo substrato i quadri mammografici della mastosi fibrosa, fibroadenomatosa e policistica a piccole oppure grosse cisti come nella malattia di Reclus (figg. 14 e 15).

Fig. 11. Fibroadenomi con calcificazioni benigne di vario tipo in donna di 65 anni.

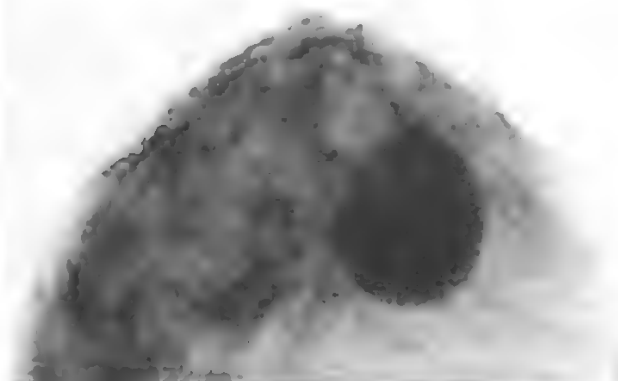



Fig. 12. Opacità ovale uniforme a contorni netti: cisti solitaria (donna di 49 anni).

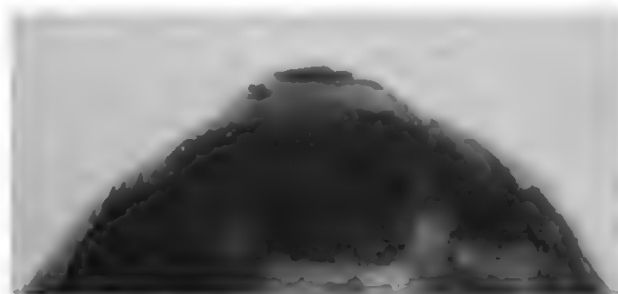



Fig. 13. Fibroadenoma a contorni policiclici con alone di sicurezza (donna di 28 anni).

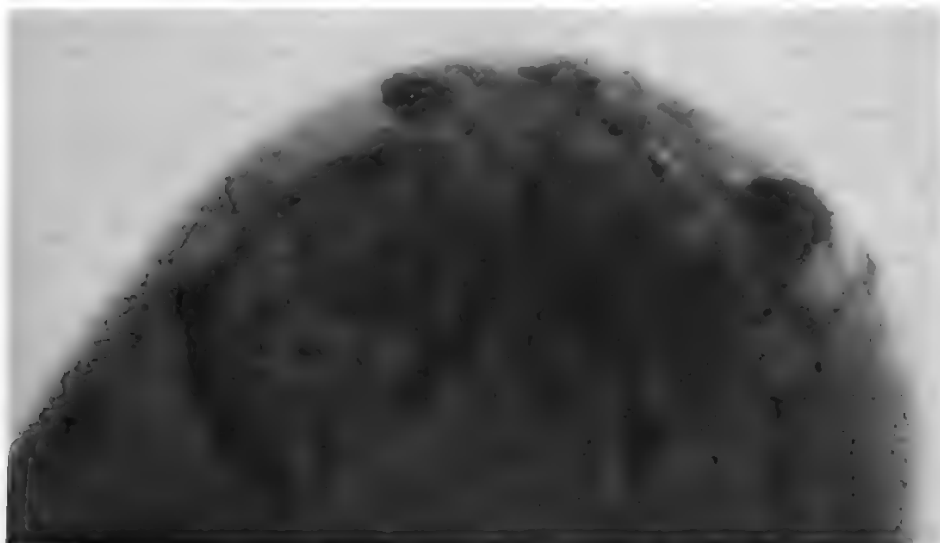



Fig. 14. Malattia cistica: varietà a grandi cisti (donna di 49 anni).

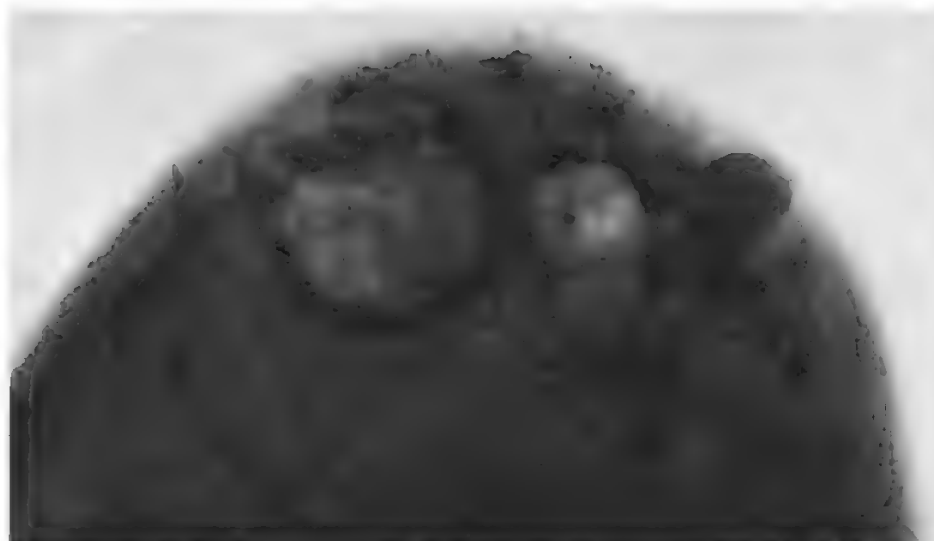



Fig. 15. Stesso caso della figura precedente dopo aspirazione del liquido e sostituzione con aria (pneumocistografia).

Gli elementi costitutivi del quadro mammografico sono rappresentati, nella mastosi fibrosa, da un intenso e diffuso addensamento del corpo ghiandolare che non consente d'identificare le singole strutture; nella mastosi fibroadenomatosa, dalla presenza di opacità di densità elevata e disomogenea e di forma irregolare, talora a contorni sfumati, così da far sorgere difficoltà diagnostiche differenziali con le neoplasie; nella mastosi fibrocistica si apprezza, nel contesto del corpo ghiandolare, la presenza d'immagini cistiche di varie dimensioni, in più punti confluenti e quindi a contorni non sempre bene riconoscibili. La distribuzione di dette alterazioni, variamente associate, può essere distrettuale o estendersi a tutta la mammella anche se nella maggior parte dei casi viene ad interessare entrambe le mammelle. Nelle mastosi in stadio avanzato è di frequente riscontro anche la presenza di calcificazioni, che possono orientare sia verso i processi benigni tipo fibroadenoma o secreti calcificati, sia verso il cancro, quando assumono i ricordati caratteri della malignità.

Galattoforografia

Purtroppo la diagnostica mammografica, anche in mani esperte, non sempre porta ad una diagnosi precisa di natura e allora è indispensabile fare sollecitamente ricorso a tutte le altre numerose ricerche già menzionate, che possono efficacemente contribuire alla risoluzione del problema diagnostico.

Fra queste rientra la *galattoforografia*, che consiste nell'iniettare un mezzo di contrasto radiopaco idrosolubile in un dotto galattoforo del capezzolo, allo scopo di visualizzare, per via retrograda, le diramazioni canalicolari situate a monte del dotto principale incannulato.

Si esegue introducendo un sottile ago a punta smussa, collegato con la siringa contenente il mezzo di contrasto, nello sbocco di un dotto galattoforo preventivamente preparato con applicazioni caldo-umide locali e con delicati massaggi manuali allo scopo di eliminare eventuali tappi che lo ostruiscano e di dilatarne il lume.

In generale, la ricerca riesce più agevole nelle mammelle secernenti spontaneamente e trova precisa indicazione nello studio della patologia dei dotti galattofori, non sempre riconoscibile alla semplice m. (figg. 16 e 17).

È merito della galattoforografia l'avere efficacemente contribuito al precoce riconoscimento dei tumori papilliferi endoduttali, che rappresentano uno stadio precanceroso ancora passibile di terapia chirurgica conservativa (fig. 18).

Ma, indipendentemente dalla patologia intraduttale, la ricerca trova utile indicazione tutte le volte che si voglia approfondire lo studio della patologia mammaria allo scopo di precisare, non solo la sede e l'estensione del processo, ma possibilmente anche la sua natura, che condiziona un razionale trattamento terapeutico.

Fig. 16. Mammella secernente sinistra in donna di 39 anni: secrezione ematica. Galattoforografia: presenza di papillomi intraduttali non ostruenti.

Fig. 17. Mammella secernente sinistra in donna di 47 anni: secrezione ematica. Galattoforografia: interruzione del dotto galattoforo ectasico con difetti di riempimento endoluminali. Cancro nodulare con microcalcificazioni.

Fig. 18. Mammella secernente destra in donna di 50 anni: secrezione sierosa. Galattoforografia: papilloma ostruente intraduttale. Ectasia duttale.

Per l'impiego dell'ecografia nella diagnosi di processi morbosi della mammella, v. MAMMELLA.

Bibliografia

Baclesse F., Willemin A., *Atlas de mammographie*, 1965, Librairie des Facultés, Paris.
Di Maggio C., Pescarini L., Dus R., *Radiografia Fotografia Med. (Kodak)*, 1977, **41**.
Dodd G. D., *Cancer*, 1977, **39**, 2796.
Egan R. L., *Mammography*, 1964, Thomas, Springfield.
Fugazzola F., *L'indagine radiologica nello studio della mammella*, 1958, Minerva Medica, Torino.
Gershon-Cohen J., *Atlas of Mammography*, 1970, Springer, Berlin.
Gros Ch., *Les maladies du sein*, 1963, Masson, Paris.
Lenzi M., Amici F. *et al.*, *Atlante di mammografia*, 1969, Artioli, Modena-Milano.
McLelland R., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1978, **146**, 735.
Oliva L., De Albertis P., *Mammografia*, 1972, Piccin, Padova.
Pisani G., Malaspina A., Savino G., *Diagnostica radiologica del cancro della mammella*, 1960, Minerva Medica, Torino.
Salomon A., *Arch. Klin. Chir.*, 1913, **101**, 573.
Shapiro S., Strax P., Venet L., *J.A.M.A.*, 1966, **195**, 731.
Tamarozzi R., Boccafogli R. *et al.*, *Radiografia Fotografia Med. (Kodak)*, 1978, **42**.
Toti A., Nappi R. *et al.*, *Arch. Ostet. Ginecol.*, 1966, Suppl., **71**, 177.

ANTONIO TOTI

MANCINISMO

F. *gaucherie*; *sinistralité*. - I. *mancinism*; *left-handedness*. - T. *Linkshändigkeit*. - S. *mancinismo*; *zurdería*.

Per mancinismo o, rispettivamente, per destrismo, s'intende la tendenza a usare preferibilmente la mano sinistra (o rispettivamente la destra) nelle azioni abituali e ad assegnare alla stessa mano i compiti più difficili nelle azioni richiedenti una coordinazione bimanuale.

Dai 4 ai 6 individui su 100 usano preferibilmente e con maggiore destrezza e abilità la mano sinistra; 75-80 persone su 100 usano preferibilmente la mano destra; 15-20 persone su 100 non dimostrano una chiara preferenza per una delle due mani.

Circa 80 individui su 100 hanno una preferenza omogenea per la mano e per il piede (mano destra-piede destro oppure mano sinistra-piede sinistro oppure mancanza di preferenze e per la mano e per il piede). Ca. 55 persone su 100 hanno una preferenza omogenea per la mano e per l'occhio. Meno di 40 persone su 100 hanno una preferenza omogenea mano-occhio-piede.

Questi primi dati sulle frequenze delle diverse lateralità ci consentono di inquadrare il m. in una prospettiva più ampia: *a*) i mancini sono una piccola minoranza della popolazione ma, accanto ai mancini, esiste un gruppo più consistente di persone che non sono destrimani; *b*) le lateralità mano-occhio-piede tendono ad essere omogenee, ma con frequenze molto meno nette, tanto per i destrimani quanto per i mancini.

Un'osservazione più attenta sulla consistenza delle stesse preferenze manuali dei mancini e dei destrimani ci conferma ancora meglio che si tratta di scelte relative e non di scelte assolute: *a*) le persone che hanno preferenze manuali molto evidenti manifestano la loro preferenza nella maggior parte ma non in tutte le situazioni; la maggiore o minore oscillazione della preferenza manuale varia da persona a persona e, spesso, dipende dal tipo di azione svolta; *b*) in compiti di coordinazione bimanuale si osserva, anche nelle persone che hanno una preferenza manuale spiccata, che le due mani hanno sempre una certa divisione funzionale; se, cioè, una mano svolge meglio una certa parte del compito, l'altra mano svolge meglio un'altra parte del lavoro; vale a dire, le due mani si specializzano come *principale* o come *ausiliaria*.

Il fatto che 4-6 individui su 100 siano mancini va quindi considerato con molta flessibilità se si vuole studiare il m. come problema psiconeurologico.

La preferenza manuale è un fatto relativo: *a*) perché molti individui non esprimono una preferenza manuale; *b*) perché quanti esprimono una preferenza manuale variano nella forza e nella costanza di questa scelta; *c*) perché la preferenza manuale si realizza in diverse specializzazioni delle due mani; *d*) perché preferenza manuale non equivale a preferenza di un emilato del corpo.

Le frequenze delle preferenze manuali, e quindi del m., nella popolazione variano in rapporto all'età, al sesso, alla familiarità, all'alfabetismo e alla presenza di patologie neurologiche.

Età e alfabetismo. – Per quanto i bambini rivelino una preferenza manuale entro i primi 10 mesi di vita, il numero degli ambidestri tende ad essere più elevato nei primi 7-8 anni d'età; l'alfabetizzazione tende sia a sollecitare, comunque, una preferenza sia, a parità di condizioni, a favorire una scelta della mano destra; di fatto l'alfabetizzazione coincide con una riduzione degli ambidestri, in prevalenza a favore di un aumento dei destrimani. Va sottolineato un dato: fra i 5 e gli 8 anni i destrimani tendono a specializzare la mano destra a scapito della sinistra, mentre i mancini tendono a specializzare la mano sinistra, mantenendo un ampio uso della mano destra. Sui tempi lunghi, per quanto riguarda la lateralità grafica, i mancini tendono ad usare la mano destra meglio di quanto facciano i destrimani con la sinistra. Tra gli alfabetizzati, infine, esiste una percentuale più ridotta di ambidestri e, forse, di mancini.

Sesso e familiarità. – Diversi studi, peraltro non recenti, depongono per una maggiore frequenza del m. nel sesso maschile; non è del tutto chiaro quanto questo dato sia reale e quale sia la sua entità. È possibile che esso sia collegato con la familiarità del m. o, meglio, con il *m. familiare*. Nei collaterali e negli ascendenti dei mancini, la frequenza del m. tende ad essere nettamente superiore (fino a 3-4 volte) a quella presente nel resto della popolazione. È probabile che esistano m. non familiari e m. familiari, con diverse formule ed espressività genetiche.

Patologia neurologica. – Nei bambini con patologia neurologica sfumata è molto elevato il numero dei mancini e, specialmente, degli ambidestri; secondo alcuni rilievi i due gruppi, assieme, coprirebbero una frequenza del 30-35% nei bambini con disturbi neuropsicologici, contro il 20-25% riscontrato nella popolazione normale. Per interpretare il fenomeno, evitando la semplificazione riduttiva m. = patologia, è necessario tenere presente che: 1) tendono a comportarsi come mancini, e non sempre con stabilità nel tempo, i bambini con emiparesi destra sfumata o con asimmetrie funzionali che sfavoriscono la specializzazione dell'emilato destro (deficit maturativi); 2) le situazioni di Minimo Danno Neurologico accertato tendono a ritardare notevolmente la scelta di una mano preferenziale e questa situazione di indecisione viene spesso confusa con un m.

Questi ultimi dati vanno meglio chiariti, in riferimento ai diffusi pregiudizi, che persistono mascherati, sui rapporti fra m. e patologia.

Come abbiamo già visto, alcune situazioni di patologia neurologica (microlesionale o dismaturativa), che sfavo-

riscono una lateralizzazione destra, possono simulare un m. Queste situazioni sono abbastanza frequenti, se si considera che il 5-7% dei bambini presentano difficoltà neurologiche minori; ma queste situazioni non rivelano un m. quanto uno *pseudomancinismo*, che spesso è provvisorio e, ancora più spesso, se controllato, risulta un franco ambidestrismo.

I presunti rapporti fra m. e difficoltà psicologiche (relazionali e/o cognitive) sono stati decisamente ridimensionati quando sono stati considerati soggetti realmente mancini: 1) non esiste una maggiore frequenza di disturbi di linguaggio, balbuzie, dislessie e disabilità di apprendimento nei bambini mancini rispetto ai bambini destrimani; l'unica eccezione a questo dato si verifica quando il m. diventa un terreno di lotta su cui gli adulti combattono il bambino; 2) non è stato dimostrato con evidenza né che una lateralizzazione precoce sia una garanzia contro le disabilità di apprendimento né che una buona lateralizzazione destra sia favorente rispetto a una buona lateralizzazione sinistra.

Il problema clinico dei rapporti fra m. e patologia di sviluppo, che stiamo esaminando, è strettamente connesso con il problema delle correlazioni fra m., o in genere fra lateralità e dominanza emisferica (v.). Diversi equivoci, che sussistono quando si discute del m., dipendono in realtà da una visione superficiale dei rapporti fra lateralità manuale, dominanza emisferica e competenze cognitive.

Come noto, emiplegia destra corrisponde a lesione emisferica sinistra ed emiplegia sinistra corrisponde a lesione emisferica destra; è anche noto che a particolari lesioni dell'emisfero sinistro corrispondono, nei destrimani, afasia motoria e sensoriale e aprassia ideativa e ideomotoria. Quando si vogliono correlare questi dati, e quelli molto più numerosi e complessi riguardanti i fattori implicati nelle dominanze emisferiche, con le nostre conoscenze sul m., bisogna evitare un salto logico: il m. non è una forma particolare di emiplegia, né la definizione emisferica del m. è del tutto sovrapponibile con le localizzazioni delle afasie e delle aprassie.

Nei soggetti mancini non vi è sempre una specularizzazione delle dominanze per prassie e linguaggio, riscontrate nei destrimani. Dopo lesione emisferica destra, molti, ma non tutti i mancini, presentano afasia o aprassia; molti mancini rivelano, per il linguaggio e le prassie, una rappresentazione corticale bilaterale, più spiccata di quanto avviene per i destrimani; molti mancini dimostrano di avere una dominanza emisferica sinistra per il linguaggio e le prassie.

In sintesi: i mancini tendono ad avere una caratterizzazione emisferica meno netta, rispetto ai destrimani; questo sia come gruppo sia come individui; si è spesso notato che le afasie dei mancini hanno una prognosi migliore, come se le funzioni linguistiche deputate all'emisfero *minore* fossero già, in partenza, più consistenti di quanto lo siano nei destrimani.

Senza dubbio esistono dei rapporti fra lateralizzazione manuale e dominanze emisferiche, ma questi rapporti non sono né del tutto chiariti né assoluti. Allo stesso modo non è stata definita con precisione la questione sulla filogenesi delle lateralizzazioni e delle dominanze emisferiche.

Si riteneva, fino agli anni settanta, che: *a*) la lateralizzazione manuale e lo sviluppo del linguaggio fossero fenomeni collegati fra loro e, *tout court*, con le specializzazioni emisferiche; *b*) la lateralizzazione manuale fosse connessa con l'uso degli strumenti e degli utensili; *c*) sviluppo del linguaggio, uso degli strumenti, lateralizzazione manuale e specializzazioni emisferiche fossero prerogative della specie umana.

Queste ipotesi hanno avuto alcune notevoli ripercussioni sulla comprensione del m.: *a*) hanno coinciso con un'enorme sopravvalutazione dei fenomeni che avvengono nell'emisfero sinistro dei destrimani, portando a trascurare le molte funzioni svolte, sempre nei destrimani, dall'emisfero destro; *b*) hanno contribuito a mantenere la convinzione che i mancini siano il semplice inverso dei destrimani, trascurando l'ipotesi che i rapporti fra i due emisferi potessero essere, in qualche modo, diversi fra mancini e destrimani.

Di queste idee alcune sono cadute e altre si sono sfumate e sono state modificate: 1) lateralità e specializzazioni emisferiche non sono peculiari della specie umana, come pure non lo sono linguaggio e uso degli strumenti; 2) l'emisfero sinistro dei destrimani non è l'*emisfero* per eccellenza e sono state ampiamente rivalutate le funzioni dell'emisfero «minore»; 3) i mancini non sono speculari ai destrimani, né per quanto concerne la lateralizzazione manuale né per quanto concerne le specializzazioni emisferiche.

Anche da questo punto di vista la definizione di un determinato individuo come mancino diventa meno assoluta: *a*) è necessario relativizzare la definizione di m. rispetto alla serie delle attività manuali esaminate e alla maggiore o minore omogeneità con le altre lateralità (occhio, piede); *b*) non è possibile dedurre, dalla semplice constatazione di un m. manuale, delle ipotesi affidabili sulle diverse dominanze emisferiche.

Rimane il problema pratico di indirizzare verso una lateralizzazione o verso l'altra quei bambini per cui si sospetta uno pseudomancinismo o per cui si accerta un reale ambidestrismo.

Si tratta di un problema reale. La maggior parte delle difficoltà psicologiche che vengono, a torto, collegate con il m., riguardano in realtà lo pseudomancinismo e sono dovute, quasi sempre, ai suggerimenti confusi e infondati sulla mano da scegliere.

È evidente che sia nei mancini, se forzati per pregiudizio a usare la mano destra, sia negli pseudomancini, se consigliati a sproposito, eventuali problemi psicologici sono motivati: *a*) dall'incongruenza pedagogica o dalla violenza emotiva con cui la scelta del bambino viene forzata; *b*) dalla mancata considerazione degli equilibri neurofunzionali, che risulterebbero ottimali per il singolo bambino.

Su questo problema clinico si possono utilmente assumere le seguenti posizioni: *a*) non forzare mai il bambino, né in un senso né nell'altro, se non si hanno le prove reali che si tratti di un vero mancino o di un vero destrimane e anche se si hanno le prove che si tratti, al momento, di un vero ambidestro; *b*) nel caso si abbiano le prove che il bambino sia già stato forzato in maniera impropria, non cercare di correggere l'errore con una seconda forzatura; *c*) non confondere m. e pseudomancinismo; *d*) non sovrapporre i dati raccolti per le attività manuali abituali (lateralità *abituale*) con quelli più specifici riguardanti il grafismo (disegno e scrittura; lateralità *grafica*).

Poiché il quesito sulla mano da scegliere è posto, nella quasi totalità dei casi, rispetto all'apprendimento della scrittura, va appunto tenuto presente che lateralità abituale e lateralità grafica non coincidono sempre e che un bambino può scegliere, anche spontaneamente, per disegnare e per scrivere, una mano diversa dalla solita preferita; questa discordanza si registra per ca. il 16% dei bambini.

In generale, per assecondare al massimo le scelte spontanee corrette, conviene valutare sia per le attività abituali sia per le attività grafiche: 1) la *formula di late-*

ralità (n. risposte mano sinistra, n. risposte mano destra, n. risposte indifferenti); 2) il *quoziente di lateralità*

$$\left(\frac{\text{n. risposte mano destra} - \text{n. risposte mano sinistra}}{\text{n. risposte mano destra} + \text{n. risposte mano sinistra}} \times 100\right)$$

Esistono diverse prove (cfr. Raczkowski e coll., 1974; Auzias, 1975; Levi e Castriota, 1976) per valutare la consistenza delle preferenze manuali. È importante tenere presente che una corretta valutazione di come si differenzi, quantitativamente e qualitativamente, il rendimento spontaneo delle due mani permette di evitare la maggior parte degli errori.

Bibliografia
Annett M., *Q. J. Exp. Psychol.*, 1967, **19**, 327.
Auzias M., *Enfants gauchers, enfants droitiers*, 1975, Delachaux & Niestlé, Neuchâtel.
Berges J. *et al.*, *Rev. Neuropsychiatr. Infant.*, 1968, **16**, 351.
Hecaen H., de Ajuriaguerra J., *Les gauchers*, 1963, PUF, Paris.
Levi G., Castriota F., *Neuropsichiatr. Infant.*, 1976, **176**, 109.
Levi G., Miliano F., *Eur. Med. Phis.*, 1979, **15/1**.
Provins K., Cunliffe P., *Neuropsychologie*, 1972, **10**, 199.
Raczkowski D. *et al.*, *Neuropsychologia*, 1974, **12**, 43.
Rutter M. *et al.*, *A Neuropsychiatric Study in Childhood*, 1970, Heineman, London.
Vial M. *et al.*, *CRESAS*, 1976, **14**, 119.
Walsh K., *Neuropsychology*, 1978, Churchill Livingstone, Edinburgh, London.
Zazzo R., *Manuel pour l'examen psychologique de l'enfant*, 1969, Delachaux & Niestlé, Neuchâtel.

GABRIEL LEVI

MANDELICO ACIDO

F. *acide mandélique.* - I. *mandelic acid.* - T. *Mandelsäure.* - S. *ácido mandélico.*

L'ac. mandelico (o fenilglicolico) chimicamente è l'ac. α-idrossi-α-fenilacetico, $C_8H_8O_3$, p. m. 152,2. Si presenta sotto forma di cristalli bianchi, solubili in acqua, alcol, etere. In terapia si usano i suoi sali (di calcio e di ammonio) o una combinazione di ac. m. ed esametilentetramina.

L'ac. m. esplica azione batteriostatica specialmente contro *Escherichia coli, Klebsiella aerogenes* e *Streptococcus faecalis.* Viene facilmente assorbito e si elimina immodificato nelle urine. Affinché l'azione si esplichi è però necessario che nelle urine il pH sia compreso tra 5,0 e 5,7 e la concentrazione dell'ac. m. vi raggiunga l'1%.

L'ac. m. può essere talvolta impiegato nella profilassi e nella terapia di alcune infezioni recidivanti croniche delle vie urinarie, in alternativa o più spesso in associazione alle terapie chemoantibiotiche. Le dosi variano da 2 a 4 g al giorno in somministrazioni refratte. Il sapore dell'ac. m. è sgradevole e difficilmente mascherabile, può provocare nausea, vomito e irritazione gastrica.

È assolutamente controindicato nei casi d'insufficienza epatica e renale.

ALBERTO LOIZZO

MANDIBOLA: v. FACCIA (VI, 548; 561).

MANDORLE AMARE

Sin.: *Amygdali semen.* - F. *amandes amères.* - I. *bitter almonds.* - T. *bittere Mandeln.* - S. *almendras amargas.*

Sono semi di *Amygdalus communis* L. var. *amara* (famiglia Rosacee), albero che si ritiene originario dell'Asia occidentale e ora è diffusamente coltivato in tutta l'Europa meridionale.

Contengono il glicoside *amigdalina* (1,7-3,5%), il fermento diastasico *emulsina*, olio grasso (36-50%) e olio essenziale. L'amigdalina, in presenza di acqua e di emulsina, si decompone in *ac. cianidrico, aldeide benzoica* e *glicoso.* Per la presenza dell'ac. cianidrico (v. CIANIDRICO ACIDO), le mandorle amare sono tossiche e possono causare fenomeni di avvelenamento, quando siano ingerite in quantità elevata (una ventina di mandorle) e talvolta anche in piccola quantità, potendone contenere anche un alto tenore. I sintomi dell'intossicazione e i relativi provvedimenti terapeutici sono gli stessi descritti per l'avvelenamento da ac. cianidrico.

RED.

MANGANESE

F. *manganèse.* - I. *manganese.* - T. *Mangan.* - S. *manganeso.*

Chimica

Elemento appartenente al VII gruppo del sistema periodico (v. ELEMENTI CHIMICI). Simbolo: Mn; n. a. 25; p. a. 54,94; *d* 7,43 g/cm³; p. f. 1245 °C; p. e. 2095 °C.

Configurazione elettronica esterna: $3d^5$, $4p^2$. Stati di ossidazione: da −3 a +7. Non esistono isotopi naturali oltre al ^{55}Mn. Isotopi artificiali radioattivi: con numero di massa 49, 50, 51, 52, 53, 54, 56, 57, 58.

Il Mn è largamente diffuso in natura soprattutto sotto forma di ossidi, silicati e carbonati: occupa il 12° posto per abbondanza relativa, fra gli elementi presenti nella crosta terrestre (0,085%). Il suo minerale principale è la *pirolusite*, MnO_2. Il metallo si prepara per elettrolisi o per riduzione del biossido (MnO_2) e dell'ossido salino (Mn_3O_4). È duro, di colore grigio-acciaio, con riflessi rosa; all'aria si ossida in superficie; viene attaccato dagli acidi formando i sali manganosi.

Il Mn trova il suo principale impiego nella metallurgia del ferro, perché impartisce agli acciai una durezza considerevole.

Il più importante e più stabile stato di ossidazione del Mn è +2 (Mn bivalente). In soluzioni acide o neutre esiste lo ione esaidrato, $Mn(H_2O)_6^{2+}$. Gli stati di ossidazione inferiori sono normalmente resi stabili da leganti quali l'ossido di carbonio o l'ossido di azoto, come nei composti $Mn_2(CO)_{10}$ e $Mn(NO)(CO)_4$. Sono conosciuti pochi composti di Mn allo stato di ossidazione +3.

Negli stati di ossidazione più elevati i composti più importanti sono MnO_2 (Mn tetravalente), i manganati MnO_4^{2-} (Mn esavalente) e i permanganati, MnO_4^- (Mn eptavalente).

Sono noti molti composti di coordinazione del Mn, specialmente quelli del Mn bivalente, la maggior parte dei quali contengono lo ione metallico in una disposizione ottaedrica.

Biochimica

Il Mn è uno degli elementi in tracce essenziali alla vita degli animali e delle piante.

Nei vegetali ne sono particolarmente ricche (si tratta sempre, però, di quantità piccolissime) le parti che sono in grande attività (germogli, fiori).

Negli animali è presente in tutti i tessuti, anche se in concentrazioni estremamente basse (in media 0,03 mg per 100 g di sostanza fresca). Ne sono particolarmente ricchi alcuni molluschi. Negli animali superiori e nell'uomo la maggiore quantità di Mn è contenuta nell'utero, soprattutto durante la gravidanza; seguono il fegato ed il rene. Più poveri ne sono i muscoli, il sistema nervoso e i polmoni. Il latte di vacca ne contiene in minima quantità (4÷12 μg/100 ml), un po' più il latte di donna.

Nel sangue umano la concentrazione di Mn è valutata intorno ai 9 μg/l (solo 0,6 μg/l nel plasma) con notevoli intervalli di variazione.

Indagini condotte con l'impiego dell'isotopo radioattivo ^{54}Mn, somministrato per via endovenosa ad animali da esperimento (ratti), hanno dimostrato che l'elemento si accumula soprattutto nel fegato, nei reni e nella tiroide. L'eliminazione ha luogo soprattutto con le feci. L'assorbimento del metallo somministrato per via orale avviene in misura assai scarsa. Si stima che un uomo adulto assuma con la dieta da 0,7 a 22 mg di Mn al giorno.

Il Mn è necessario all'attività di numerosi enzimi. Fra questi ricordiamo l'arginasi e la piruvatocarbossilasi, che hanno incorporato nella loro molecola il metallo (metallo-enzimi).

Nelle piante superiori la mancanza di Mn provoca l'ingiallimento delle foglie, sebbene la nervatura rimanga verde. Un complesso ancora non noto di Mn partecipa alla fotosintesi clorofilliana. Nei ratti diete prive di Mn si accompagnano ad alterazione di processi che sono in relazione con la riproduzione (disturbi nell'ovulazione e nello sviluppo della ghiandola mammaria); i neonati presentano movimenti incoordinati e incapacità di succhiare. Nei polli la deficienza di Mn è causa di una malattia detta *perosi*, caratterizzata da alterazioni nello sviluppo delle ossa, specie della tibia e del metatarso, e da deformazioni articolari.

Tossicità

Le polveri e i fumi contenenti ossidi di Mn oltre certi livelli di concentrazione (6 mg di Mn/m³ di aria) possono provocare avvelenamenti che, se non curati, possono causare menomazioni anche permanenti. È questo un problema di igiene del lavoro che deve essere considerato con attenzione, tenendo conto della diffusione che ha raggiunto l'uso del Mn nell'industria moderna (nella produzione degli acciai, nella manifattura delle pile a secco a biossido di Mn, nella manifattura e nell'uso di materiali per saldatura e per fonditura). L'intossicazione provocata da esposizione a Mn si può manifestare sotto forma di particolare predisposizione a varie affezioni polmonari (pleuriti, broncopolmoniti, gravi forme di polmoniti). Una diversa manifestazione è l'intossicazione cronica da Mn, i cui sintomi sono, all'inizio, apatia, anoressia, astenia (generalmente si manifestano dopo 6 mesi-2 anni di esposizione continua) e successivamente insonnia, sonnolenza, euforia, riso ingiustificato. Sono frequenti il mal di testa, i disturbi della parola, crampi alle gambe, difficoltà nei movimenti. Via via che l'intossicazione progredisce i movimenti diventano impacciati, la *facies* inespressiva, l'andatura e l'equilibrio si alterano e infine s'instaurano rigidità e tremore. Questa sindrome ha molti punti di contatto con il parkinsonismo, e infatti anatomopatologicamente si riscontrano fatti degenerativi dello striato e del pallido.

Farmacologia

Il comportamento farmacologico del Mn è molto simile a quello del ferro; analogamente ai ferrosi, i sali manganosi non coagulano le sostanze proteiche e vengono assorbiti dal tubo digerente con relativa facilità; l'eliminazione avviene in massima parte attraverso la mucosa gastrica e intestinale, in piccola quantità con le urine e con la bile. Il cloruro manganoso, introdotto endovena, produce uno stato di narcosi simile a quello da cloruro ferroso, ma di maggior durata per la scarsa tendenza degli ioni manganosi (Mn^{2+}) ad ossidarsi a manganici (Mn^{3+}). I sali doppi (complessi) manganici, somministrati per via parenterale, provocano gastroenterite acuta, nefrite, ipotensione e morte per collasso.

In *terapia* il Mn non ha applicazioni (se si eccettuano quelle, ormai anch'esse limitate, del $KMnO_4$ come disinfettante).

Bibliografia

Burch R. B., Han H. Y. J., Sullivan J. F., *Clin. Chem.*, 1975, **21**, 501.
Hay J. O., *Manganese Compound*, in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, XIII, 1967, 2 ed., Wiley, New York.
Patty F. A. ed., *Industrial Hygiene and Toxicology*, II, 1967, 2 ed., Interscience, New York.

ENRICO ADAMI

MANIA

F. *manie.* - I. *mania.* - T. *Manie.* - S. *mania.*

Il termine mania fu tra i primi ad apparire nella letteratura psichiatrica, soprattutto ad opera di Pinel ed Esquirol. La classificazione di Esquirol, che dominò la psichiatria nella prima metà del sec. XIX, divideva tutte le psicosi in *parziali* (o monomanie) e *generali*, di cui la più tipica era quella alla quale si assegna tuttora il nome di m. Le monomanie, a loro volta, erano di 3 specie: *intellettuale, affettiva, impulsiva.*

Mentre la *monomania intellettuale* corrispondeva all'attuale paranoia (nonché alla varietà delirante espansiva della paralisi progressiva) e la *monomania affettiva* era la melancolia (allora chiamata anche lipemania), la *monomania impulsiva* comprendeva un'infinità di casi molto assortiti, con la sola caratteristica comune di essere contrassegnati dalla tendenza a compiere atti tali da destare meraviglia o ilarità o raccapriccio; queste tendenze venivano chiamate genericamente m., pur non essendovi alcun rapporto nosologico con la m. della psicosi maniacodepressiva. I successivi progressi della psichiatria hanno poi dimostrato come tali atti fossero l'espressione di situazioni psicopatologiche assai varie: alcuni sono lo sfogo di un impulso (ad es. cleptomania, poriomania), o di una tendenza abnorme (ad es. tossicomania), altri riguardano specificatamente il contenuto di un delirio (ad es. m. erotica, querulomania) e sotto quest'ultimo aspetto così vengono ancora chiamati nel linguaggio popolare. Si spiega, in tal modo, come la parola m. resti tuttora quale suffisso nella composizione di vocaboli denotanti stati patologici assai vari. Le attuali nosografie con le dovute riserve accettano, in linea generale, le seguenti denominazioni: clastomania, cleptomania, erotomania, mitomania, piromania, poriomania, querulomania, tossicomania in senso lato. Invece col termine isolato m. si è soliti riferirsi ad una determinata psicosi che, al pari della melancolia (v.), rientra nel gruppo delle cosiddette *psicosi affettive*, denominate da Tanzi e Lugaro anche *distimie* e da Bumke *timopatie*, perché interessano primariamente la sfera affettiva della psiche, mentre la compromissione della sfera intellettiva viene considerata psicogeneticamente secondaria o non costante. Tuttavia l'inquadramento nosologico di questa psicosi, come delle cosiddette psicosi affettive in genere, non è tuttora concorde.

La patologica variazione del tono fondamentale dell'umore, la quale costituisce il nucleo della m., come delle altre cosiddette psicosi affettive, avviene però nella m. in senso inverso che nella melanconia, perché di tipo espansivo anziché depressivo, e cioè nel senso di un'esaltazione intonata ad un'immotivata allegria. La m., come la melanconia, viene ritenuta un'affezione squisitamente endogena che interessa di preferenza soggetti con

particolare abito morfologico (picnico, secondo Kretschmer; brevilineo, secondo Viola).

V. MANIACODEPRESSIVA PSICOSI; v. anche: AFFETTIVITÀ (I, 870).

UMBERTO DE GIACOMO

MANIACODEPRESSIVA PSICOSI

F. *psychose manique-dépressive.* - I. *manic-depressive psychosis; circular insanity.* - T. *manisch-depressives Irresein.* - S. *psicosis maniacodepresiva.*

SOMMARIO

Concetto della malattia e sua delimitazione

La psicosi maniacodepressiva [p. m.-d.] rientra, con la schizofrenia, nel gruppo delle *psicosi endogene* (tranne che per alcuni indirizzi). Quasi tutti gli AA. ritengono oggi che i disturbi maniacodepressivi siano espressione di una vera e propria malattia somatica o, esprimendosi più cautamente, che accanto ad altri fattori variabili, *conditio sine qua non* per il manifestarsi della ciclotimia sia un'affezione somatica non ancora messa a fuoco con precisione (*morbus Zyklothymiae*).

Però, così come per la schizofrenia, l'ipotetica «somatosi» è rimasta fino ad ora del tutto sconosciuta; né all'istopatologia, né alla fisiopatologia è riuscito ancora di dimostrarne l'esistenza. I risultati della biologia sull'ereditarietà mettono senza dubbio in evidenza l'importanza del fattore ereditario nei maniacodepressivi, ma anche qui sono più le questioni ancora aperte che quelle risolte. Ciò perché la psichiatria, per poter delimitare il concetto nosologico delle psicosi endogene, deve rifarsi alla psicopatologia, a quel territorio d'indagine che le è veramente proprio.

Se la distinzione tra *endogeno* ed *esogeno*, fondamentale in psichiatria, sembra essere effimera e del tutto insoddisfacente, è però degno di rilievo che il tipo di reazione esogena, sia nelle forme acute che in quelle croniche, indipendentemente dalla specifica *noxa* somatica, si manifesta con quadri clinici psicopatologicamente assai differenti da quelli delle psicosi endogene. Inoltre le psicosi endogene si distinguono per il loro decorso periodico e *à poussées* che non si verifica nelle psicosi sintomatiche e per la presenza nei campi delle psicosi endogene (p. m.-d. e schizofrenia) di tipici gruppi sintomatici centrali (*Kerngruppen*), che possono cogliersi in maniera sufficientemente netta con metodi psicopatologici e differenziarsi tipologicamente sia l'uno dall'altro che rispetto ai tipi di reazione esogena. Gravi difficoltà sorgono, invece, quando si considerino le «psicosi marginali» a sintomatologia e decorso atipici.

Per le p. m.-d. vengono usate denominazioni diverse, e molti psichiatri non vorrebbero accettare il concetto di alienazione (*Irresein*). Noi personalmente preferiamo la denominazione di «psicosi endogene depressive» u (e) «maniacali», o, seguendo la proposta di Kurt Schneider, quella di *ciclotimia* (v.), meno compromettente per tutte le forme e i gradi delle manifestazioni morbose che rientrano nell'ambito della p. m.-d.

Per una serie di considerazioni cliniche (v. sotto) si può dire che la psicosi endogena maniacodepressiva non è una reazione al fatto vissuto (v. PSICOGENE REAZIONI), né uno sviluppo caratteriale o il risultato di psichismi analizzabili con la psicologia del profondo, ma una vera e propria «malattia».

Tra l'altro, parlano in tal senso la stabilità di *milieu* assai rilevante, il decorso fasico, la scarsa influenzabilità da parte della psicoterapia, l'efficacia della terapia con psicofarmaci o, in casi adeguati, di quella convulsivante. Lo scoppio della p. m.-d. endogena interrompe, in ogni caso, come in molte altre malattie somatiche, la continuità dell'esistenza da noi razionalmente conoscibile (K. Schneider).

Tenteremo ora di delimitare il concetto nosologico della p. m.-d., partendo da una serie di sintomi cardinali tipici, considerandoli sia nel loro aspetto attuale, sia nel loro svolgersi temporale (criterio dei decorsi), dato che in psicopatologia non esistono sintomi «specifici» e molte psicosi si trasformano multiformemente prima di guarire o finire nel completo impoverimento psichico (*Verblödung*).

Disforie tristi ed esaltamenti euforici, non dovuti a reattività particolari, sono sindromi descritte già dall'antichità. Ippocrate, per es., considerava la melancolia una paura o una tristezza di lunga durata. Sino a Boerhaave la bile ne era considerata la causa, e melancolia e mania erano l'effetto dell'alterazione somatica. Celso e Areteo hanno descritto in stati melancolici sentimenti di colpa a sfondo religioso. Assai chiaramente nelle concezioni sull'essenza delle psicosi si rispecchiano le concezioni (inquadrate nella situazione storico-culturale dei vari tempi) circa il problema del rapporto anima-corpo, posizioni che vigono tuttora. Vincenzo Chiarugi ritiene, per es., che l'anima sia immateriale e incorruttibile nella natura e nella sostanza; le malattie quindi riguardano solo la materia e una terapia non può dunque essere che somatica. Però, tra tutti i tentativi di classificazione anteriori a quelli fatti dalla scuola dei grandi francesi, solo qua e là si riscontrano osservazioni cliniche capaci di sostenere una critica moderna (ad es. quelle di Zeller). Le denominazioni di mania e di melancolia comprendevano disturbi assai eterogenei.

Addivenire ad un concetto nosologico della p. m.-d. era, senza dubbio, particolarmente difficile in quanto, per la melancolia come per la mania, non sussistono sintomi veramente specifici; ma già da allora non sfuggirono all'occhio di attenti osservatori il decorso periodico a fasi e il ciclo maniaco-melancolico.

Alle dottrine della psichiatria francese si rifà particolarmente Kraepelin; sono da ricordare in proposito Falret con la sua *folie circulaire*, Baillarger con i suoi studi sulla *depressione ed eccitazione* e sulla *folie à double forme*, e Morel con la sua *folie héréditaire*, che rappresenta un primo orientamento verso le premesse eredocostituzionali delle psicosi periodiche e affettive. Tra gli psichiatri tedeschi è da menzionare Kahlbaum, che aveva manifestato l'esigenza di adottare, per la classificazione dei morbi psichici, dei criteri che tenessero conto di un'uguale sintomatologia, di un uguale decorso e di uguali esito e genesi.

L'importanza della sistematica di Kraepelin difficilmente può misconoscersi; a lui si deve la concezione dei 2 grandi gruppi di malattie endogene (frenosi maniaco-depressiva e demenza precoce), e anche se oggi cominciamo a staccare singole manifestazioni da questi 2 grandi gruppi, lo facciamo sempre solo in proficuo riferimento alle sue concezioni fondamentali. Lo stesso Kraepelin, riferendosi ai disturbi maniaco-depressivi aveva scritto: «Naturalmente è possibile che, con l'andar del tempo, una serie di sottospecie venga a costituirsi e anche che piccoli gruppi singoli si stacchino nuovamente da esse».

Considerando quanto è stato scritto negli ultimi 80 anni, bisogna riconoscere che specialmente la psichiatria dei paesi neolatini non ha mai accettato in tutto e per tutto, senza riserve, la dottrina di Kraepelin. Senza dubbio, e ciò insegna l'esempio della psichiatria americana contemporanea, la psicoanalisi di

Freud si è dimostrata l'avversario principale del vecchio sistema. Ma anche la *diagnostica pluridimensionale* di Kretschmer, pur «ritenendo valide le linee fondamentali della sistematica di Kraepelin», non riconosce più delle entità nosologiche chiuse in sé stesse, ma si muove nel principio delle componenti causali. Lo scopo di Kretschmer è qui quello di risolvere ogni singolo caso nelle sue molteplici componenti strutturali, su base costituzionalistica, come pure in meccanismi psicoreattivi e in fattori organici cerebrali, per poterne in conseguenza stabilire individualmente la prognosi e la terapia. Sviluppando ulteriormente, sino alle estreme conseguenze, questo principio d'indagine, i disturbi mentali sono stati considerati quasi come «acutizzazioni» del temperamento proprio di questo o quel gruppo costituzionale, e Kretschmer parla delle psicosi come di punti nodali nella rete dei rapporti costituzionali. Contro tale opinione, divenuta assai comune, che non esista un taglio netto fra la sfera morbosa e quella normale, si è dichiarato specialmente K. Schneider, delimitando assai nettamente la ciclotimia. Un sintomo cardinale è stato visto da lui nella «tristezza vitale». Gli studi di Karl Kleist e della sua scuola, tesi a staccare dalla p. m.-d. le *psicosi marginali cicloimiche*, quali volta a volta peculiari unità morbose, come è stato fatto per le *psicosi degenerative* di Schröder, saranno discussi nel capitolo *psicosi marginali ciclotimiche*.

Ipotesi sui fattori causali

La maggior parte degli psichiatri continua sempre a ricercare, con buone ragioni, la causa ultima delle p. m.-d. in una malattia somatica per il momento ancora sconosciuta. Certo, né l'*istopatologia* né la *fisiopatologia* sono attualmente ancora in grado, come nel caso delle schizofrenie, di dare a questa ipotesi un fondamento che vada oltre il semplice approccio. Peters parla d'una mancante *anatomia patologica* delle p. m.-d., mentre Riebeling constata che fino ad ora ancora *non esiste alcuna sindrome accertata sperimentalmente in laboratorio* che si presti a venire impiegata nella diagnosi di una psicosi endogena. Ad un gran numero di osservazioni singole non fa ancora riscontro nulla di sinotticamente esprimibile.

Gli aminoacidi essenziali triptofano, fenilalanina e tirosina sembrano svolgere un ruolo interessante. Birkmayer e coll. hanno riscontrato un notevole abbassamento del loro tasso in sicura correlazione con disordini comportamentali endogeni, depressivi ed emotivi. Parallelamente alle «oscillazioni giornaliere» del tono dell'umore, ne hanno accertato una tendenza serale all'incremento. È pure da notare che, in concomitanza con il miglioramento clinico, dopo il trattamento con elettroshock il tasso di tali aminoacidi sale. Resta da chiarire se la causa della ridotta trasformazione degli aminoacidi nelle amine biogene serotonina e noradrenalina sia da ricercare nel cervello stesso o se, invece, la carenza ivi riscontrabile sia da imputare ad un'insufficiente presenza di precursori. Birkmayer e coll. ritengono che, nel caso suddetto, gli aminoacidi percorrano, attraverso uno «*shunt* biochimico» non ancora ben conosciuto, altre vie metaboliche.

Indizi che gli effetti terapeutici del triptofano, negli stati depressivi, non si basano sulla metabolizzazione a serotonina, ma soprattutto gli studi di Stone sui meccanismi attraverso i quali gli antidepressivi triciclici agiscono sul metabolismo delle catecolamine, hanno indotto N. Matussek a ritenere prudentemente che oggigiorno l'ipotesi catecolaminica delle depressioni sia abbastanza fondata. Responsabile causale delle depressioni sarebbe una carenza di catecolamine negli specifici recettori del S.N.C., anche se restano comunque ancora aperti i problemi relativi al livello del disturbo metabolico e, soprattutto, alla sua localizzazione. È possibile che l'indebolimento delle pulsioni sia correlabile con una carenza di noradrenalina in alcune strutture diencefaliche.

Analogamente, studi sulla dinamica dell'azione svolta dal litio (Schou) nella cura e nella profilassi delle psicosi endogene affettive hanno confermato l'importanza rivestita dal metabolismo serotoninico e noradrenalinico per la ricerca biochimica nel campo delle depressioni.

Nel suo ultimo compendio sulla litioprofilassi (v. LITIO), Schou asserisce che il potere profilattico caratterizzante il litio come psicofarmaco forse agisce in senso stabilizzante su uno o più processi biologici: «si potrebbe pensare, ad es., ad un'attenuazione delle oscillazioni patologiche o a una stimolazione di certi meccanismi inibitori di *feedback*; su tutto questo però non esiste sino ad oggi una teoria sperimentalmente verificabile». L'influsso esercitato dal litio su determinati processi biologici lascia sperare che la ricerca futura possa gettare luce sui processi metabolici che stanno alla base dell'affezione maniacodepressiva.

Smythies e Coppen hanno di recente riferito sullo stato attuale delle ipotesi biochimiche, le quali, in parte, sono più orientate a ritenere che nelle depressioni ci si trovi piuttosto in presenza di un'abnorme quantità di monoamine cerebrali e non che invece si sia avviato, come nella schizofrenia, un processo metabolico anomalo. Esistono, argomentano cautamente gli AA., indizi che un basso tasso aminico nel cervello sia collegato, nell'uomo, con il quadro clinico della depressione. Per la psicofarmacologia ciò costituisce un importante punto di partenza, da cui continuare ad indagare sugli effetti degli inibitori della monoaminossidasi e di sostanze tricicliche come l'imipramina e l'amitriptilina. Anche gli effetti dell'elettroshockterapia, con incremento postconvulsivo della triptamina urinaria, diminuita considerevolmente nel corso della depressione (con un'irregolare trasformazione del triptofano in triptamina durante la stessa), così come l'effetto concomitante di disturbi del metabolismo minerale, vengono inclusi in questo campo di ricerca del futuro.

H. Selbach considera la depressione endogena come parte di un disturbo funzionale relativo ad un'instabilità, periodica e ad andamento fasico, dei valori metabolici normali. Nella fase depressiva ci troviamo di fronte a una debolezza della funzione ergotropica del metabolismo dei carboidrati, degli steroidi, delle catecolamine (carenza) e degli elettroliti, con cui si spiega l'adinamia clinica.

Nelle p. m.-d. i *reperti elettroencefalografici* non sono, secondo R. Jung, caratteristici. Con l'EEG si possono invece registrare i disordini del sonno. Ciò pone il problema «se siano le modificazioni nei sistemi neuronici deputati alla produzione di monoamine, nell'encefalo, la causa comune delle alterazioni del sonno, dell'umore e dell'EEG nei maniaco-depressivi».

I risultati degli studi sulla eredità della p. m.-d. non lasciano adito a dubbi sull'importanza dei fattori ereditari nelle psicosi affettive (v. sotto).

Relativamente alle modalità con le quali si realizza la *trasmissione per via ereditaria* nelle psicosi ciclotimiche poco si sa.

Per quanto riguarda la personalità di base sembra assodato che, per il rischio relativo all'ereditarietà, la psicopatia cicloide rivesta un'importanza minore della schizoidia (M. Bleuler), e che le p. m.-d., pur sviluppandosi spesso da varianti del temperamento ciclotimico, non possano reppresentarne una mera accentuazione. Pare che le p. m.-d., invece, debbano avere come presupposto, per il loro manifestarsi una modificazione improvvisa dei processi biologici (K. Schneider, Luxemburger, Schulz *et al.*).

La morbosità media della p. m.-d. nella popolazione

generale, secondo statistiche tedesche, sarebbe dello 0,4%. T. Sjögren sottolinea che essa dovrebbe essere considerata più alta dell'1% di quanto si ritenesse prima; egli sostiene la tesi di una trasmissione ereditaria dominante, autosomica. E. Slater, nei suoi studi genetici, avanza la stessa ipotesi.

Nei suoi studi, Slater ha trovato che, approssimativamente, il 15% di fratelli, sorelle, genitori e figli di soggetti maniacodepressivi erano anch'essi maniacodepressivi, contro lo 0,5% della popolazione generale.

Secondo Schulz, per i figli di psicotici maniacodepressivi l'incidenza delle psicosi endogene è del 30%, di cui i 2/3 sono costituiti da p. m.-d. e 1/3 da schizofrenia. Questo elevato numero di figli schizofrenici di genitori maniacodepressivi, sempre secondo Schulz, è stato messo in dubbio (Elsässer) relativamente al materiale di partenza, e ha bisogno di essere ricontrollato; ciò soprattutto perché indagini parallele hanno mostrato che, al contrario, solo rarissimamente genitori schizofrenici hanno una discendenza colpita da p. m.-d. Dall'analisi statistica di M. Kinkelin risulta che quasi i 2/3 di tutti i maniacodepressivi presentano nell'anamnesi familiare casi di p. m.-d., di suicidio, di «ciclopatia», e anche di schizofrenia. Il peso dell'ereditarietà, nel caso delle p. m.-d. circolari, è di ca. il 70-80% e, per i soggetti maniacodepressivi con sintomatologia a tratti di tipo schizofrenico, il peso dell'ereditarietà raggiunge l'80-90%.

Elsässer ha descritto 4 coppie di genitori puramente maniacodepressivi, i cui figli si erano ammalati, in ragione del 50% ca., di psicosi endogene. Contrariamente a quanto constata Schulz, egli ritiene non dimostrabile la sussistenza di un'accumulazione di psicosi schizofreniche nei figli se assieme alle p. m.-d. dei genitori non si valutano anche le sindromi atipiche.

Le ricerche di E. Zerbin-Rüdin sottolineano che le correlazioni genetiche si presentano con qualche diversità per le psicosi monopolari affettive, da un lato, e quelle bipolari dall'altro. Ha trovato conferma il fatto che sul gruppo monopolare le tare familiari hanno un peso minore, il che concorda in pieno con i risultati di Angst, il quale ha riposto l'accento sulla maggiore minaccia che grava sulle forme bipolari. Anche secondo Perris l'ereditarietà ha maggiore incidenza nei decorsi bipolari che non in quelli monopolari; entrambi rappresentano forme geneticamente diverse della malattia: quelle bipolari sono più prossime alle forme maniaco-monopolari che a quelle depressivo-monopolari.

Il processo secondo cui avviene la trasmissione ereditaria è comunque poco chiaro. La corresponsabilità di un fattore legato al cromosoma X, almeno in una parte delle psicosi affettive, soprattutto se di forma bipolare, sembra trovare qualche riscontro positivo. Infatti il sesso femminile è il più colpito dalle forme bipolari, e questo fatto da solo costituisce una vaga indicazione che la malattia potrebbe essere determinata da un carattere dominante legato al cromosoma X. Questo suggerimento è confermato da alcune importanti osservazioni sul tipo di trasmissione ereditaria. Per studiare un carattere che si suppone sia controllato da un gene dominante legato al cromosoma X è utile paragonare due tipi di matrimoni:

padri affetti × madri sane;
padri sani × madri affette.

Nel primo tipo di famiglia dovrebbero essere colpite solo le figlie, e se la penetranza è completa dovrebbero essere tutte affette, mentre tutti i figli maschi dovrebbero essere sani. Nel secondo tipo, invece, non vi è alcun motivo particolare per attendersi diverse percentuali di figli affetti nei due sessi. Le osservazioni sono molto vicine a quanto atteso; nel primo tipo di matrimonio non vi è quasi nessun figlio maschio affetto, mentre nel secondo tipo di matrimonio non è così. Se si trovarono alcuni figli maschi affetti là dove non se ne attendeva nessuno, può trattarsi di penetranza incompleta. Oppure la diagnosi può non essere soddisfacente e in particolare può essere difficile distinguere chiaramente fra questo e altri tipi di malattie depressive. O anche può darsi che la malattia possa essere determinata da geni diversi, dei quali alcuni sono autosomici e uno o più geni, dominanti, sono legati al cromosoma X. L'eterogeneità genetica di una malattia è infatti un dato frequente.

Ulteriori prove in favore dell'ipotesi che vi sia un gene dominante legato al cromosoma X che controlla la p. m.-d. *bipolare* provengono da studi di *linkage*: se un gene si trova su un cromosoma X, dovrebbe mostrarsi concatenato con altri geni del cromosoma X. La ricerca di una concatenazione con la cecità ai colori (CB: *Colour Blindness*) e con il gruppo sanguigno Xg ha dato risultati positivi. Il gene postulato per questa psicosi sembra trovarsi a metà strada fra CB e Xg. L'eterogeneità genetica (o qualunque altra causa di errore) fornisce peraltro alcuni risultati anomali che richiedono un chiarimento. Mentre si è in attesa di una conferma definitiva, l'ipotesi che la p. m.-d. bipolare sia controllata da un gene dominante associato al cromosoma X sembra ragionevole. Saranno le prove fornite dagli studi di *linkage*, in via di ulteriore approfondimento, che probabilmente daranno la conferma definitiva (Bodmer e Cavalli-Sforza).

Nel caso di gemelli biovulari si può riscontrare una concordanza del 20% e in quello di gemelli monovulari di ca. il 70% rispetto a una morbosità probabile, per la popolazione media, tra lo 0,4 e il 2,5%. L'importanza dei fattori ambientali sulla manifestazione delle psicosi affettive risulta tra l'altro lampante dalla discordanza del 30% riscontrabile nei gemelli monovulari.

Per quanto concerne le correlazioni obbligate con le *reazioni depressive* e le *distimie endoreattive*, Zerbin-Rüdin trova dei nessi con le depressioni monopolari endogene, e ritiene che in parte esse rientrino in queste ultime.

A. Stenstedt ha studiato dal punto di vista genetico tre gruppi di soggetti (maniacodepressivi, involutivo-depressivi e altri nevrotico-depressivi, con i genitori, figli, fratelli e sorelle) pervenendo a risultati di rilievo che costituiscono una novità, poiché le sue indagini sul rischio di malattia hanno mostrato, in primo luogo, che anche nelle *depressioni endogene* bisogna calcolare una quota del 4,8% (rispetto al 10,2% nei pazienti maniacodepressivi e al 6,1% in quelli maniaco-involutivi) di «malattie affettive» nella parentela. In tutti i gruppi i fattori genetici sembravano assumere un'importanza particolare o quando uno dei due genitori presentava disordini analoghi a quelli del soggetto, oppure se questi era dotato di una struttura caratteriale non comune, e inoltre — il che pone l'accento su un punto di vista del tutto nuovo relativo al quadro clinico — quando la sintomatologia psicomotoria era caratterizzata da «agitazione», mentre invece l'«inibizione» sembrava piuttosto indicare un'incidenza determinante di fattori non genetici.

R. E. Kendell, sulla base di vaste ricerche condotte su oltre 1000 depressi, è giunto alla conclusione che è ingiustificato considerare le depressioni nevrotiche (reattive) e psicotiche (endogene) come malattie distinte. Esse si collocano piuttosto in un tutto continuo — comprendente anche la melanconia involutiva — che si estende tra gli stereotipi psicotici e nevrotici tradizionali. Kringeln

sostiene la stessa cosa nel suo studio sulle psicosi funzionali.

La posizione delle *psicosi d'involuzione* nell'ambito dei problemi ereditari è ancora controversa. Singoli ricercatori attribuiscono loro una certa autonomia nell'ambito delle p. m.-d., considerate dal punto di vista genetico come malattia unitaria; altri le separano completamente da queste ultime, e altri ancora le fanno interamente sfociare nella ciclotimia. Ricerche condotte prevalentemente negli U.S.A. sembrano indicare che le tare ereditarie rilevabili nelle depressioni climateriche sono di gran lunga le più rare, il che differenzierebbe in modo notevole queste psicosi da quelle d'involuzione della successiva età involutiva. Queste ricerche hanno inoltre mostrato che le depressioni d'involuzione a colorazione paranoica, accanto a una maggiore incidenza di tare ereditarie maniacodepressive — rispetto alle psicosi d'involuzione pure — presentano anche una quota schizofrenica chiaramente più elevata in tutti i gradi della parentela. (Ciò porterebbe approssimativamente nella direzione della «psicosi mista» nel senso attribuitole da Tuczek e Guapp).

Se le psicosi affettive fanno la loro prima comparsa nell'età involutiva, assumendo da allora in poi un decorso fasico con le remissioni complete così caratteristiche della ciclotimia, l'incidenza delle tare ereditarie maniacodepressive su di esse — secondo Brockausen — *non* si discosta da quella riscontrabile in altre ciclotimie. Se i soggetti in età involutiva dovessero ammalarsi una sola e unica volta nella vita, significherebbe che le suddette tare sono assenti. Qualora questi risultati trovassero un'ulteriore conferma, gli studi sulla ereditarietà potrebbero confermare l'ipotesi clinica che, per la diagnosi d'una psicosi d'involuzione non compresa tra i due gruppi classici delle psicosi endogene, sia indispensabile che l'affezione si manifesti per la prima e unica volta nell'età involutiva. Oggigiorno i genetisti sostengono — e non solo negli U.S.A. — che le psicosi d'involuzione depressive costituiscono una vera unità nosologica. Wittson ha relazionato su 272 casi di cui il 43% erano astenici e il 36% picnici. Fishbein ha osservato spesso, tra le personalità prepsicotiche, soggetti ipocondriaci ostinati e con tratti caratteriali di tipo anale. Kielholz, in un materiale riguardante 157 malati, ha trovato una conferma della *posizione peculiare delle depressioni d'involuzione*, sulla base di dati che dimostravano l'assenza di tare ereditarie nel 39% dei casi. Il 17% portava tare schizofreniche, il 44% tare d'introversione e il 21% — aggiuntivamente — tare da alcolismo. Per quanto riguarda la struttura caratteriale premorbosa, l'80% dei malati era ipercoscienzioso, rigido, scrupoloso e inibito nella facoltà di esprimere liberamente sentimenti di amore e di odio.

Kleist e la sua scuola hanno sostenuto — senza che i genetisti si siano associati a questa opinione — la tesi che la *mania*, da un lato, e la *melanconia*, dall'altro, assumono nell'ereditarietà una rilevanza autonoma, e che il frequente legame tra le due forme sia attribuibile ad un'affinità genetica. Conformemente, Kleist e Neele, distinguono le p. m.-d. a prognosi unitaria, la cui caratteristica è la bipolarità, dalle psicosi maniache e melanconiche sostanzialmente monopolari. Elsässer, nel suo studio sulla discendenza di genitori psicopatici, lascia deliberatamente aperta questa ipotesi kleistiana.

Patogenesi

Per quanto concerne il problema della *genesi* dell'affezione, analogamente a quanto succede nella schizofrenia — anche se forse non così chiaramente — pare che l'avviarsi di fasi maniacodepressive sia in certa misura connesso, in special modo nella donna, con dei processi ormonali. Una fase depressiva endogena può essere preceduta — per periodi di mesi e anche di anni — da profonde disforie in sintonia col ciclo mestruale, che però sono tutt'altra cosa rispetto alla nota disforia triste o irritabile. Questi stati mostrano piuttosto, a velocità accelerata, la sintomatologia di una classica depressione endogena non di rado incluse, ad es., le tipiche oscillazioni giornaliere del tono dell'umore (*Tagesschwankungen*).

Abbiamo potuto assistere alla completa scomparsa di fasi depressive assai prolungate con l'iniziarsi di una gravidanza, e ciò talvolta ripetutamente nella medesima paziente. Non di rado, però, una psicosi ciclotimica può manifestarsi per la prima volta durante il puerperio, o dopo un aborto. Sembra assodato che la gravidanza agisca più in senso inibente che stimolante sul manifestarsi delle psicosi endogene ciclotimiche. Secondo indagini fatte da Pauleikoff, le depressioni endogene che si dovessero, ciò nonostante, manifestare durante la gravidanza, tendono ad un decorso insolitamente prolungato e a un successivo ripetersi delle fasi; le depressioni ingeneratesi durante il puerperio tenderebbero viceversa, in genere, a risolversi del tutto dopo pochi mesi, con recidive rare.

Anche lasciando da parte le ancora controverse psicosi d'involuzione, comparenti nel climaterio o ca. un decennio più tardi, all'inizio dell'età involutiva, in questi anni critici sovente ricompaiono delle p. m.-d. Raramente la genesi è somatica; i dati oscillano, per citare delle cifre aggiornate, attorno a un valore medio del 5% su 232 casi analizzati da Kielholz a Basilea e del 3% su 139 casi della casistica personalmente studiata. M. Kinkelin ha riscontrato, nel 25% delle depressioni endogene, un fattore scatenante concomitante; quest'ultimo, a sua volta, nel 30% dei casi sarebbe di natura somatogena. H.-H. Meyer ha potuto constatare — considerandola prudentemente come fattore scatenante — l'esistenza di un nesso temporale tra accesso fasico e malattia somatica acuta: ciò è stato rilevato in pazienti di Heidelberg in ragione del 4,18% relativamente a 237 uomini, e del 7,1% relativamente a 713 donne; per queste ultime, però, bisogna considerare l'incidenza dei processi riproduttivi. Comunque queste *genesi somatoreattive* sono più frequenti di quanto credessero i sostenitori di un troppo rigido concetto dell'endogenesi. Secondo Schmitt, nell'uomo sono più spesso responsabili fattori somatici, mentre nella donna sono chiaramente preponderanti elementi psicogeni. P. Matussek è pervenuto ad analoghi risultati basandosi su una statistica concernente casi non sottoposti a trattamento.

Per quanto riguarda la *genesi psicoreattiva* di una fase endogena, in effetti i casi realmente chiari non sono troppo frequenti se li rapportiamo al numero assai più rilevante delle psicosi affettive uni- e bipolari. Il venire colpiti da una psicosi endogena — secondo le parole di K. Schneider — interrompe la *continuità del senso dell'esistenza* razionalmente conoscibile; ad analogo risultato possono condurre del resto anche altre malattie dell'organismo. L'espressione di Schneider — che è stata a volte fraintesa — sta a significare che per l'osservatore non è possibile comprendere *hic et nunc* il senso del vissuto esistenziale in una psicosi endogena partendo dall'interpretazione dell'anamnesi del paziente, contrariamente a quanto succede nelle reazioni abnormi all'esperienza vissuta. Proprio in considerazione delle summenzionate tendenze alla psicologizzazione — più ovvie nel caso di una psicosi che in quello di un'affezione puramente somatica — e data soprattutto la nostra completa

ignoranza relativamente al postulato della «somatosi» quale fondamento portante della psicosi endogena, è opportuno essere molto critici nella valutazione di presunti fattori scatenanti psicoreattivi. Tali fattori sarebbero operanti nel 19% dei 232 casi analizzati da Kielholz a Basilea, nel 13% dei casi della casistica personalmente studiata, e nella stessa percentuale circa nella statistica di Kinkelin.

Kornhuber ha analizzato 300 depressioni ciclotimiche in donne e 300 in uomini. Sui 600 casi studiati dal punto di vista della genesi psicotraumatica della psicosi, ha così potuto registrare una causa psicogena nel 7,3% delle donne e nel 5,7% degli uomini; la frequenza coincideva pressappoco con quella riscontrabile nelle fasi depressive provocate da malattie somatiche, o dai processi riproduttivi nella donna. Secondo Kornhuber è la prima fase che ha molto spesso una genesi psichica. Il massimo relativo di questi casi nelle donne viene a cadere nel 5° decennio di vita, negli uomini tra il 5° e il 6°; le prime superano numericamente i secondi. La problematica costituita dalle fasi che vengono avviate, provocate o scompensate da cause psicogene («situazionali», «sociali»), innegabili pur alla luce di un atteggiamento doverosamente ed estremamente critico, allo stato attuale delle nostre conoscenze sulla natura delle basi somatiche delle psicosi endogene (uniche a potersi arrogare il ruolo di *conditio sine qua non*), come si potrà intuire, fa parte del campo delle ipotesi. Inoltre, l'impegno filosofico emotivamente sotteso di singoli ricercatori (o scuole) costituisce un problema interessante, come generalmente succede quando non si cerca di eliminare il problema anima-corpo cercando di definirlo troppo semplicisticamente un «falso problema».

Le manifestazioni morbose nell'affezione maniacodepressiva costituiscono, per Arnold, un processo nosologicamente unitario, e perciò collegato all'*habitus*, poiché il tipo picnico, come varietà genetica conservatrice, ha in sé l'antico principio vitale dell'automatismo e della rigenerazione «dall'accessibilità e dalla compattezza organizzativa relativamente semplici». Tutti i sintomi sono riconducibili rispettivamente ad un rallentamento e ad un'accelerazione di tutti i processi biologici. La *genesi reattiva* si spiega con l'irruzione d'una minaccia esistenziale attuale (elemento generatore) nella sfera del principio di difesa ontogeneticamente più antico, «quando aree di difesa superiori sono sovraccaricate da crisi esistenziali prolungate (crisi vitali)».

La monografia di Reid ci illustra i *metodi epidemiologici* in psichiatria; in essa si cerca di gettare luce sulle complesse trame di rapporti causali costituenti il sostrato da cui si sviluppa ogni turba psichica. La relativa rarità di convincenti «genesi» psicoreattive delle p. m.-d. contrasta con la basilare importanza che proprio questi casi rivestono per la ricerca nosologica. In uno studio sulle sindromi depressive nelle psicosi endogene e sull'importanza dei fattori esogeni ci siamo dettagliatamente soffermati su tali problemi.

A favore del carattere di «malattia», o meglio, contro il carattere di nevrosi delle p. m.-d., parla anche la loro totale refrattarietà alla psicoterapia. In questi casi non è possibile andare oltre un conforto instancabilmente ripetuto, un sostegno durante l'attraversamento della fase acuta della depressione e durante il superamento dei suoi residui mentre è in via di risoluzione; né è psicoterapeuticamente possibile evitare il comparire di fasi future, o il degenerare di una depressione in mania e viceversa. Kranz, K. Schneider *et al.* hanno giustamente fatto rilevare che, contrariamente all'opinione corrente, il melanconico è più «autistico» di molti schizofrenici, e che la malleabilità psicoterapeutica delle schizofrenie è decisamente maggiore di quella delle psicosi affettive. Inoltre, mentre nelle depressioni reattive (nevrosi) un trattamento convulsivo è privo di senso e di efficacia (si possono curare — come ebbe a dire K. Schneider — malattie, ma non «destini»), sono soprattutto le depressioni del gruppo maniacodepressivo a essere in genere influenzate positivamente dal trattamento convulsivo, a patto che questo venga iniziato al momento giusto e cioè non troppo prematuramente nella fase che si sta appena avviando. Riguardo alla farmacoterapia, le cose stanno un po' diversamente, nel senso che certi timolettici riescono ad alleviare «l'essere-depressi» in quanto tale, senza che sia in ogni caso possibile provare un'origine endogena di esso.

Psicopatologia e clinica

Valore dei sintomi

Le denominazioni: frenosi maniacodepressiva, ciclotimia o follia circolare (è stata coniata anche la parola ciclofrenia) mettono in evidenza un'alternativa di fasi tra stati maniacali e stati depressivi. Per la diagnosi non è però necessario che uno stesso malato manifesti depressioni e manie, non essendo ciò particolarmente frequente (v. sotto: *decorso e prognosi*).

Di somma importanza nella p. m.-d., nel senso della vecchia psicosi affettiva, è per noi lo stato affettivo triste o gaio; l'*immotivata determinazione dell'umore* in senso melancolico o gaio è più importante dei fenomeni, spesso associati, di inibizione e di eccitazione, di abbassamento o di eccessiva tensione del biotono (Ewald). Della massima importanza sono anche i particolari *pensieri deliranti*; intendiamo con ciò quei sentimenti di colpa (*Schuldgefühle*) primari e inderivabili propri dei depressi, come pure l'ipocondria primaria e il delirio d'impoverimento; la mania non ci offre altrettanti fenomeni psicopatologici così nettamente circoscritti. Certo l'*allegria maniacale* è antitetica alla tristezza depressiva, come antitetiche sono l'*inibizione* e l'*eccitazione*; ma qui i parallelismi vengono a cessare in quanto può darsi il caso che una determinazione depressiva dell'umore, specialmente quando porti seco una forte componente ansiosa, sia accompagnata, invece che da inibizione, da agitazione, e una mania, a tonalità gaia, sia muta e inibita psicomotoriamente.

Decisivo per la classificazione è, quindi, l'affetto patologicamente alterato, non l'inibizione e l'eccitazione. Bisogna anche considerare che eccitazione e inibizione possono manifestarsi ubiquitariamente nelle reazioni abnormi al fatto vissuto, negli stati psicopatici, nelle psicosi difettuali tossiche e organiche e perfino nella schizofrenia, sicché possono ben dirsi ancora più «aspecifiche» della tristezza o dell'allegria. Però il sintomo cardinale, quello della «tristezza vitale», è assai più intimamente connesso all'aspetto depressivo della p. m.-d. di quanto non lo sia quello di «esaltamento affettivo» all'aspetto maniacale della psicosi, e, in linea del tutto generale, si può dire che i sintomi maniacali possono trovarsi al di fuori della p. m.-d. più spesso che i sintomi cardinali della depressione ciclotimica; per es., è quasi impossibile fare, in base al solo quadro sintomatologico, una diagnosi differenziale tra mania vera e prodromi pseudomaniacali di psicosi schizofreniche, o isolati episodi maniacali in decorsi schizofrenici.

Come forse è a tutti palese, la psichiatria moderna è diventata molto cauta nello stabilire se un sintomo psicopatologico possa essere considerato «specifico» per

quella o questa psicosi. Perfino i sintomi schizofrenici di prim'ordine, così come li ha descritti K. Schneider, non sono intesi dall'A. come specifici. Allo stesso modo, anche per la p. m.-d., i sintomi non posseggono che una specificità relativa ed è assolutamente necessario tenere conto dell'assieme dei fatti patologici. Ciò nonostante quasi tutti gli studiosi sono d'accordo che, in antitesi alla schizofrenia sintomatica e alla altrettanto sintomatica mania, sintomi isolati propri del quadro fenomenologico della depressione ciclotimica possano ritrovarsi al di fuori di quest'ultima solo in via eccezionale. Ci si riferisce, in primo luogo, ai sentimenti primari di colpa; l'ipocondria primaria la si può invece trovare anche nella schizofrenia, mentre il delirio primario di impoverimento lo si incontra anche in disturbi mentali involutivi, arteriosclerotici e senili. Naturalmente queste formazioni deliranti possono ritrovarsi al di fuori della ciclotimia, ma solo in uno stato di «purezza» provvisoria, poiché, per lo più, le accompagnano altri sintomi propri della malattia in questione.

Per quel che riguarda la «tristezza vitale» (v. sotto), la sua presenza dimostra, con molta probabilità, che ci si trova di fronte ad una depressione ciclotimica. Naturalmente bisogna anche qui pensare alla possibilità che un grave dolore a carattere reattivo possa anche alterare fortemente la cenestesi somatica. La tristezza che allora ne deriva non può, in alcuni casi, essere differenziata dalla tristezza vitale della ciclotimia. Così, dunque, la tristezza vitale non può essere posta, dal punto di vista diagnostico, sullo stesso piano dei sintomi schizofrenici di prim'ordine, dato che questi ultimi non si incontrano mai, insorti e risolti psicogeneticamente, nell'ambito di reazioni abnormi al fatto vissuto.

Depressione ciclotimica

Il cardine su cui si impernia la situazione morbosa è il senso di malattia, o, ancora meglio, la *consapevolezza della malattia* (*Krankheitseinsicht*). Non si comprende come una sola e medesima malattia, la depressione ciclotimica, sia in grado di essere vissuta dal malato con interpretazioni soggettive, la cui essenza è così fondamentalmente diversa.

Incontriamo da una parte il malato che parla della sua depressione, richiede soccorso medico contro il suo male e si comporta verso questo così come verso qualsiasi altra malattia: infatti fa paralleli con la gravità e il decorso di fasi passate, esprime precisi desideri riguardo alla terapia e descrive i suoi sintomi come se li osservasse da lontano e non fossero tutt'uno con la sua persona, sia che si tratti d'inibizione, di mancanza di decisione, d'inquietudine interiore, di tormentosa incapacità a dominare situazioni semplici o complesse imposte dalla professione o dalla vita quotidiana, sia che si tratti di tristezza e indebolimento della fiducia nella vita, d'impoverimento dei sentimenti di simpatia o, non di rado, della localizzazione della sofferenza melancolica sotto forma di peso opprimente al petto, alla gola o alla testa.

D'altra parte incontriamo un tipo di malato, del tutto contrastante col primo, in cui stanno, in primo piano, gravi *sentimenti di colpa*. Non si tratta qui di reazioni secondarie più o meno comprensibili rispetto all'inibizione depressiva, al fallimento nella professione, alla scomparsa del sentimento di simpatia; ciò può accadere, anzi accade spessissimo, e tali sentimenti di colpa noi li denominiamo *secondari*. I sentimenti *primari* di colpa, invece, si manifestano con un carattere chiaramente delirante. I pazienti presentano quella certezza che caratterizza una vera e propria esperienza delirante, né sono accessibili ad alcuna contestazione, fintantoché questi sentimenti si trovano all'acme del loro sviluppo. Il malato ritiene di essere senza scampo, cattivo, colpevole, perduto. Si rifiuta disperatamente di essere considerato ammalato. Se si vuole far ricadere la sua colpa, la colpevolezza religiosa, sulla malattia, ciò significa per lui un illecito adagiarsi nella scusa, un illecito tacitare la propria coscienza morale, un conforto capzioso degno di disprezzo. Egli vuole espiare ed essere punito. Il suo posto non è l'ospedale ma la prigione.

Cercando di analizzare più da vicino i sentimenti primari di colpa, incontriamo innanzitutto le *autoaccuse* basate sulla convinzione di aver guastato nel proprio corpo come nella propria anima qualcosa che non può più essere ristabilito e per cui la punizione è ora imminente. Di queste autoaccuse fanno parte, ad es., le angosce onanistiche e spesso sussistono legami strettissimi con l'ipocondria. Sullo stesso piano stanno quei sentimenti di colpa che si fondano su manchevolezze e sviste e che possono assumere addirittura aspetti fobici. Specialmente nell'età involutiva si manifestano molte fluttuazioni-limite con la sfera paranoide, in cui la colpa viene trasferita al mondo circostante e allora sono specialmente i parenti più prossimi che vengono incolpati di aver determinato, se non altro con la loro noncuranza, lo stato pietoso del malato e di non aver preso sul serio le sue lamentele. I sentimenti di *colpa morale* si riferiscono esclusivamente alla sfera dell'animo e dello spirito e si manifestano come insopprimibile rimorso di coscienza per azioni e mancanze, desideri e modi di pensare. Qualcuno ha parlato di una vera e propria scossa etica causata dalla melancolia genuina, e difatti una colpa solitamente trascurata può assumere, per essa, una nuova attualità. Ci sono, inoltre, grottesche esagerazioni e distorsioni della realtà. Non si capisce come mai la coscienza di colpa si sposti, di tanto in tanto, da un oggetto all'altro servendosi di sostituzioni simboliche, in un certo senso comprensibili, per poi fermarsi, non di rado, su delle banalità del tutto incomprensibili. Si manifesta in questi casi una cecità per i valori che si prende gioco di ogni analisi psicologica. Questi sentimenti morali di colpa si riferiscono ad *azioni* od *omissioni*. Accanto a ciò sussiste anche la *colpa di esistere*, che non può più esser colta con i criteri di giudizio della moralità: il tormento della coscienza non è più l'*operari*, ma l'*esse*. Infine possono anche darsi sentimenti di colpevolezza che assumono proporzioni espansive tali da far scomparire i limiti tra l'Io e il mondo esterno, sicché il depresso condanna sé stesso, considerandosi come il «pervertitore del mondo»; in questo caso può esser difficile una netta distinzione con la schizofrenia.

Le altre due formazioni deliranti della depressione ciclotimica, l'ipocondria primaria e il delirio di impoverimento, mostrano, in sostanza, una struttura simile al delirio di colpa. Riguardo all'*ipocondria* è da rilevare che, come sono tra loro distinguibili i sentimenti primari da quelli secondari di colpa, così si deve far netta distinzione tra quella forma comunissima di noioso e lamentoso risentimento ipocondriaco per questo o quel malanno somatico, cosa riscontrabile spesso negli stati depressivi della più svariata natura, e la convinzione delirante primaria di rovina del proprio corpo, già presente o imminente. La prima forma, che rappresenta un'autosservazione esagerata, ipocondriaca, la si riscontra anche in psicopatici astenici depressi e insicuri di sé, e si estende, in questo modo, senza soluzione di continuità, al territorio del normale, specialmente quando una labilità vegetativa offra il terreno a mille piccoli disturbi somatici. (Non bisogna inoltre dimenticare anche il *malade imaginaire* pu-

ramente psicogeno, che non è affatto malato). I malati di p. m.-d. invece descrivono in maniera grottesca loro sensazioni di alterazioni somatiche e spesso queste descrizioni, sia dal punto di vista del contenuto che da quello della forma, non possono essere distinte da dichiarazioni simili fatte da schizofrenici. Però basta che in esse si scopra il carattere di «evento imposto», ossia di «fatto subito», perché la tipologia differenziale si sposti decisamente verso la schizofrenia.

Vi sono inoltre delle depressioni che, pur facendo parte della p. m.-d., si esauriscono completamente in lamentele ipocondriache e in autosservazioni che non hanno alcun carattere delirante. Si parla, allora, di depressioni larvate e anche di *depressio sine depressione*. Queste forme s'incontrano innanzitutto nella pratica non ospedaliera e presentano spesso difficoltà di diagnosi differenziale, a meno che non si palesi, come sintomo indicatore, il decorso fasico. I malati passano da un medico all'altro, vengono sottoposti alle più svariate terapie (sino anche ad operazioni) e acquistano un'ulteriore fissazione sulla propria ipocondria per opera del medico, oppure sono erroneamente diagnosticati per isterici. Spesso è facilissimo sbagliare la diagnosi, in quanto tali depressioni ipocondriache non sono prive di disturbi vegetativi ed endocrini concomitanti; si possono osservare, infatti, disturbi funzionali cardiocircolatori, sessuali e digestivi, mal di testa e insonnia, come pure affezioni cutanee: tutto ciò quale equivalente fasico e come alternanza ai disturbi psichici ciclotimici; non si sa in che cosa consistano questi dolori ipocondriaci così plasticamente descritti e se sussista un sostrato somatico.

Il *delirio nichilistico di impoverimento*, che può assumere addirittura proporzioni cosmiche di distruzione e nullità universali imminenti, è invece qualitativamente qualcosa d'altro che la preoccupazione angosciosa ed esagerata riguardo alla nutrizione e ai bisogni del corpo, diffusissima anche fra uomini normali.

Per quel che riguarda il delirio d'impoverimento è da dire che esso è raro in ciclotimici giovani, mentre è frequente nell'età involutiva. Esso è legato spesso ad agitazione e lamentosità e al generico *sentiment de vide* (V. COTARD, SINDROME DI).

L'*angoscia* è un sintomo facoltativo accompagnantesi ad ognuno dei tre contenuti deliranti descritti; si rileva più chiaramente quando vi sia agitazione che non quando vi sia inibizione con impoverimento espressivo. Parallelamente alla «tristezza vitale», Lopez-Ibor parla in questo caso di una «angoscia vitale».

K. Schneider, a proposito della scelta del tema delirante della depressione ciclotimica, ha messo in rilievo che il delirio di colpa, quello ipocondriaco e quello d'impoverimento non rappresentano i sintomi immediati e diretti della psicosi. Secondo K. Schneider si tratta, piuttosto, di quelle angosce originarie (*Urängste*) dell'uomo che vengono semplicemente portate alla superficie, ma non effettivamente prodotte dalla depressione. Dal canto nostro riteniamo che la possibilità della coscienza di colpa dipenda dalla struttura e dal particolare stato di pericolo della personalità e costituisca come una *categoria reale dello spirito*, per cui questi sentimenti primari di colpa non rappresentano altro che una possibilità inerente all'animo umano.

L'ipocondria, come il sentimento di colpa, non può essere completamente chiarita con criteri psicogenetici nella sua forma delirante. Essa nasce e si accompagna alla psicosi. Il fatto che esista l'ipocondria è, secondo noi, l'aspetto antitetico di quella provvidenza che, anche se modesta, è data allo spirito individuale.

Riguardo alla *tristezza vitale* dei ciclotimici è da rilevare che spesso questa espressione viene fraintesa. L'aggettivo «vitale» non significa qui che la tristezza, per così dire, raggiunga le parti più profonde dell'esistenza umana, divenendo così di «importanza vitale». Esso significa, piuttosto, che la tristezza psicologicamente primaria viene dal malato vissuta indissolubilmente fusa ad un caratteristico e particolare sentimento somatico (*Leibgefühl*). Se ne determina un disturbo dei sentimenti vitali (*Vitalgefühle*). Questi sentimenti s'identificano con i cosiddetti sentimenti generici (*Gemeingefühle*) e non fissati a un determinato organo, e dei quali fanno parte il sentimento di stanchezza e quello di freschezza. I malati guardano al loro petto, significando che ivi risiede la loro tremenda tristezza e miseria. È manifesto che lo stato d'animo e il tormento corporeo non possono essere staccati l'uno dall'altro nella soggettività del vissuto, mentre, poi, questo complesso unitario viene nettamente e fortemente separato da parte del malato da ogni altra tristezza a base reattiva. D'altra parte si riscontra, qualche volta, che anche l'impostazione dell'umore triste che scaturisce immotivatamente dallo sfondo biopsichico della vita normale e psicopatica (*depressione di sfondo*, secondo K. Schneider), come pure una *sofferenza psicoreattiva*, possono portare a intensi ed estesi disturbi dei sentimenti vitali, specialmente quando non si tratti di stati acuti dolorosi, ma di una tormentosa e insopprimibile sofferenza cronica, che tende sempre più all'esacerbazione.

Accanto alla tristezza vitale, che non è necessario si manifesti in ogni depressione ciclotimica, vi è anche l'*immotivata determinazione triste dell'umore*, priva di correlati vitali, liberamente insorgente, puramente spirituale, come anche un'intensificata *reagibilità depressiva*. Questi fenomeni non posseggono struttura propria, e dalla maniera in cui si manifestano non è possibile indurre differenziazione alcuna nei riguardi della depressione reattiva e della già citata depressione di sfondo. Una differenza consiste, invece, nel fatto che la tristezza psicotica suole essere refrattaria ad ogni stimolo dell'ambiente esterno. Non bisogna qui farsi trarre in inganno dal fatto che molti depressi sono in grado di nascondere la loro tristezza di fronte al prossimo o nell'espletamento obbligato del proprio lavoro, rivestendola, addirittura, di allegria ben recitata, o dal fatto che la struttura pluristratificata dei sentimenti può ben giustificare il manifestarsi di una passeggera gioia estatica, o qualcosa di simile, accanto alla tristezza vitale. Nel caso delle depressioni reattive e delle depressioni di sfondo, in antitesi alle ciclotimiche, si può migliorare, o far cessare, l'alterazione d'animo con fattori psicoreattivi e anche con stimolanti, come caffeina, nicotina, alcol, etc. Abbiamo visto come l'accoppiamento di tristezza e inibizione, pur essendo frequente, non ha bisogno di manifestarsi sempre, come, per es., nel caso della tristezza agitata. Durante la terapia convulsivante si può anche vedere (e noi l'abbiamo dimostrato) come possa essere rotto un preesistente legame di sintomi. L'inibizione e la tristezza sogliono manifestare anche delle oscillazioni giornaliere durante il decorso di psicosi depressive; entrambe diminuiscono nel tardo pomeriggio e non pochi malati che al mattino sentono di dover morire si sentono benissimo nelle prime ore della sera. Quando si manifestano tali oscillazioni, dopo un lungo periodo di rigida uniformità, si può fare una prognosi migliore.

La *mimica*, la *gestizione* e l'*espressione* psicomotoria in genere e, non ultima, la *scrittura* offrono, nella ciclotimia, ampio materiale di studio per la psicologia dell'espressione. Dietro un'inibizione esteriore, però, non soltanto può nascondersi l'angoscia, ma, nella rigidità espressiva, esservi una smarrita inquietudine che, a mo' di *raptus*, può esplodere in accessi di autoannientamento e aggressività. In rari casi l'inibizione può raggiungere un vero e proprio *stupor* e manifestarsi, come avviene soprattutto negli anni involutivi, con negativismi tali da non permet-

tere una netta differenziazione dai quadri catatonici. Alla base dell'aggressività non vi sono evenienze vissute in senso paranoico, ma tendenze di autopunizione, spesso di complicata struttura, dimostrazioni della propria spregevole perversione e anche regressioni a stadi orali, quali sono state descritte da Hutter. L'agitazione depressiva non suole accompagnarsi ad una nuova ondata di contenuti depressivi, ma è del tutto monotona. Anche quando l'angoscia si cristallizza intorno a questo o a quel contenuto, in fondo si tratta di contenuti psichici limitati ad una querula lamentosità. Anche la gestizione eccitata è monomorfica e il viso è irrigidito in un'espressione a maschera o dominato da pochi schemi espressivi, così come negli stati di inibizione. La tristezza e i disturbi psicomotori coloriscono tutta la vita interiore. L'osservazione e la memoria vengono spesso intaccate in conseguenza di un disturbo di concentrazione.

L'*attenzione* è completamente localizzata nella vita interiore, per cui, in effetti, ciò che accade all'esterno viene registrato soltanto *en passant* o addirittura ignorato; in tal modo possono riscontrarsi deficienze nella lucidità generale della coscienza, che però vanno interpretate diversamente da quelle dovute ad alterazioni cerebrali organiche.

Anche l'aspetto *somatobiologico* viene ad essere disturbato e ne sono prova la perdita di peso, la disappetenza, l'insonnia, l'amenorrea, la stipsi e la generale diminuzione del tono manifestantesi con un precoce aspetto senescente.

Mania

In proposito è possibile essere più brevi. Manie pure sono assai più rare delle depressioni; la maggioranza dei casi di mania riscontrati da noi negli ultimi anni non costituivano manie *sui generis*, ma sindromi maniacali di schizofrenie incipienti. Il decorso sarà da noi descritto nel capitolo seguente. Postuliamo come sintomo cardinale della mania l'*immotivata determinazione gaia dell'umore* che per lo più suole accompagnarsi con una eccitazione psicomotoria. Considerare però quest'ultima (ossia la disinibizione in genere) quale criterio importante di diagnosi significherebbe allargare enormemente il concetto di mania, cosa che in verità avveniva in Kraepelin; infatti un'alta percentuale dei casi descritti da quest'ultimo come maniacali si classificherebbero oggi come schizofrenici, mentre egli, nonostante gravi sintomi paranoici, li riconduceva alla mania in base alla sola eccitazione.

Un'*eccitato attivismo* spesso viene a sostituirsi alla gaiezza immotivata; esso certamente non ha luogo solo come reazione alle inevitabili limitazioni che comporta l'internamento. La tendenza ad operare violenze e ad attaccar brighe, così come la spinta alla scarica psicomotoria affettivamente neutrale, possono aumentare sino alla cieca eccitazione collerica (*mania furiosa*). Vi sono quadri clinici in cui domina pressoché per tutta la fase un eccitamento iracondo.

La *disinibizione degli impulsi* in genere e, in particolare, l'aumentato impulso a parlare, sino alla «fuga delle idee» (v. IDEAZIONE), corrispondono qui all'inibizione degli impulsi e delle idee nella depressione. Se è vero che un pensiero con fuga delle idee può essere, negli stati maniacali meno gravi (ipomania), ancora completamente produttivo e che gli accessi decorrono in modo più leggero, con l'aggravarsi della malattia la situazione diviene completamente diversa. Si può allora vedere che la fuga delle idee non costituisce affatto l'esatto contrario dell'inibizione. Piuttosto ci colpisce una somiglianza col tipo di depressione agitata, in quanto una fuga delle idee si estrinseca col muoversi in uno spazio ristretto, a passi brevi e concitati, e con una diminuita intenzionalità rispetto al fine. Al di fuori della fuga di idee, in verità non molto frequente, in linea generale si ha a che fare con un'apparente sovrabbondanza di contenuti ideativi dovuta alla superficiale voluttà di associazione e alla frastornante loquacità. La disinibizione degli impulsi e delle tendenze può portare a gravi contrasti con l'ambiente, soprattutto di ordine sessuale (in questi malati la *libido* è spesso effettivamente aumentata).

L'euforia non accompagnata da eccessiva eccitazione e l'accresciuta capacità di impressioni sensoriali possono portare ad un arricchimento del sentimento vitale, che permane nella memoria di chi è poi guarito come una pienezza mai fino allora sperimentata. Il *delirio di grandezza* maniacale non può essere considerato il parallelo opposto delle esperienze deliranti dei depressi. Se è vero che di fronte alla negativa autovalutazione dei depressi sta un'eccessiva autovalutazione dei maniaci, fino alla mancanza di ogni critica, tuttavia non ci fu dato mai di riscontrare un fenomeno delirante in questi ultimi, tale da elevarsi a un carattere metafisico corrispondente al delirio di colpa dei depressi. Esperienze di grazia religiosa sono per lo più fugaci e accennano spesso (insieme ad episodi paranoici) al trapasso in schizofrenia se tendono a persistere. Spesso le idee di grandezza si associano a idee di danneggiamento; queste per lo più sono comprensibili come reazione secondaria agli ostacoli che l'ambiente oppone al malato e sono, il più delle volte, passeggere; quando tendono a persistere è da temere il passaggio in schizofrenia. In genere si può dire che la caratteristica mutevolezza del quadro sintomatologico della mania agisce evidentemente in senso contrario alla formazione di deliri, che si mantiene e si approfonda sempre più; l'eccitazione gioiosa è un fuoco di paglia, in confronto alla persistenza con la quale la tristezza depressiva si trasfonde e opera nell'intera esistenza del malato.

Di fronte all'ipocondria, così nettamente precisata, niente esiste in apposito parallelo che possa assumere le forme di un «delirio di perfetta salute» (*Gesundheitswahn*), e di fronte al delirio d'impoverimento, con i suoi precisi tratti nichilistici, stanno, in modo abbastanza sfumato, quella magniloquenza assai diffusa e quella bramosia di sperperare, che sono proprie del maniacale privo di senso critico. Stati coatti, che possono somigliare ai veri e propri anancasmi, li ritroviamo, non raramente, al difuori delle depressioni, in schizofrenie incipienti, ma non nelle manie.

Un'eccitazione *maniacale con confusione* è talvolta complicata da sintomi paranoidi, come, del resto, l'agitazione dei depressi con perturbamento della coscienza. Ma questi stati amenziali, per lo più seguiti da amnesia, fanno nascere sempre il sospetto che si tratti di schizofrenie «camuffate» e fanno pensare anche a sfondi endotossici (tiroide) od organici cerebrali.

Nella mania non si riscontrano nemmeno quegli aspetti relativi all'età, così tipici invece nelle depressioni degli anni involutivi, caratterizzate da un marcato e ingravescente elemento di agitazione ansiosa e dall'inclinazione a collaterali elementi catatimici e paranoidi. Ciò si manifesta anche nel fatto che moltissime sono le controversie circa l'interpretazione delle psicosi depressive paranoidi d'involuzione, mentre non esiste una seria discussione che riguardi una mania d'involuzione. Il concetto di una mania cronica che prediligerebbe l'età involutiva è da considerare con moltissima cautela.

Nella mania non vi è la necessità di suddivisioni, ri-

spetto alla coscienza che il malato ha della malattia, in tipi antitetici, come nella depressione; il caso di un maniaco che all'acme della malattia parli di questa non è comune. Certamente il sentimento inebriante di poter fare e di riuscire in ogni caso è un avvenimento emozionalmente così travolgente per l'uomo da non permettergli un distanziamento oggettivante di fronte al suo stato. Sigmund Freud è del parere che nello stato maniacale confluiscano insieme l'Io e l'ideale dell'Io, e che le manie costituiscano una ribellione periodica dell'Io contro l'ideale dell'Io. Del resto l'esaltazione degli impulsi e del tono dell'umore agisce, nella mania, in modo sorprendentemente indifferenziato, in contrasto con le infinite sfumature patologiche della depressione. Nella depressione sussiste quasi sempre l'inibizione per la consapevolezza di malattia. Quanto più la depressione si manifesta nel campo dei sentimenti psichici e spirituali, tanto più diminuisce non solo la consapevolezza, ma anche il senso di malattia. Nella mania è lo stato di agitazione violenta quello che lascia tracce mnemoniche anche dopo la psicosi, specie se in esso furono commessi errori, di cui si conserva dopo l'esito una certa consapevolezza. Se la mania è seguita da una depressione, ciò che nella prima accade può essere base di autoaccusa; altrettanto avviene se la mania si sviluppa sul terreno di una personalità costituzionalmente melanconica. In genere i sintomi maniacali riferiti alla personalità premorbosa sembrano, a questa, essere più estranei (*cum grano salis*) di quanto non lo siano le alterazioni depressive. Ci sentiamo più vicini al nostro prossimo quando è triste che non quando è, senza ragione, euforicamente esaltato. Non conosciamo un parallelo maniacale da contrapporre al tipico sentimento di tristezza vitale proprio dei ciclotimici. Va tenuto presente che, per quanto riguarda la patoplastica e la risoluzione catatimica della psicosi, le depressioni costituiscono un problema molto più centrale delle manie.

Il lato *somatobiologico*, anche nella mania, come nella melancolia, viene ad essere disturbato; vi sono perdita di peso, disappetenza o bulimia, insonnia; ma ciò che contrasta con la melancolia sono un innalzamento del tono generale e un aspetto di ringiovanimento.

Quadro sintetico della psicopatologia

Volendo centrare i vari aspetti psicopatologici riguardanti la p. m.-d., notiamo che i modi dell'esperienza psichica, nel campo delle *sensazioni* e delle *percezioni*, si colorano fortemente dello stato d'animo volta a volta costituitosi. Col test di Rorschach (v. REATTIVI MENTALI) si può vedere come, contrariamente ai maniaci, i depressi non reagiscono con risposte cenestetiche e di colore; altre antitesi, che non riferiamo in particolare, vengono messe in rilievo dalla psicologia sperimentale.

I maniaci riferiscono spesso un'aumentata ricchezza di esperienze, sino alle distinzioni qualitative di odori e di gusto, purché l'esaltazione non abbia assunto proporzioni tali che le percezioni si susseguano sfrenatamente.

Nei depressi il mondo percettivo diviene privo di pregnanza, in quanto che l'attenzione tutt'intera si stacca dal mondo esterno e si rivolge introspettivamente al mondo dei sentimenti, divenuto disforico. Tutto ciò non è però uguale in ogni caso, e non si può stabilire se il motivo della diversità stia nella personalità premorbosa del malato e nella particolare specie delle singole psicosi. I disturbi psicosensoriali si manifestano raramente nel gruppo ciclotimico a sintomatologia centrale e, se ciò capita, si tratta in prevalenza di pseudoallucinazioni catatimiche il cui contenuto è determinato, di volta in volta, dallo stato d'animo.

Riguardo alle alterazioni delle *rappresentazioni* e del *pensiero* abbiamo già detto qualcosa a proposito dei decorsi a carattere inibito e disinibito. La classica fuga delle idee si osserva, in via sintomatica, nelle schizofrenie sicuramente altrettanto spesso che nelle manie; essa non è frequente e si tratta, in fondo, di protocolli standard che vengono repertati di testo in testo; forme più lievi sono, invece, di più frequente osservazione. L'iniziativa ideativa può essere paralizzata o intensificata; quando si tratta di depressioni, i pensieri si aggirano con assoluta predilezione esclusivamente su determinati contenuti a sfondo melanconico e delirante, mentre, quando si tratta di una mania espansiva florida, difficilmente riscontriamo il prevalere di un tema unico; le forme più lievi di mania, invece, sono state sempre considerate come il primo motore della querulità monomaniaca e degli sviluppi paranoici, al di fuori della sfera schizofrenica vera e propria.

Abbiamo già messo in rilievo l'importanza centrale che hanno i disturbi del *mondo del sentimento* e del *giudizio dei valori*, per cui ci limitiamo qui soltanto a note complementari. Difficilmente nella depressione mancano sentimenti di autovalutazione negativa, anche quando questa si manifesti prevalentemente sotto forma di inibizione o tristezza accompagnata ad una chiara consapevolezza della malattia, o sotto forma di atteggiamenti ipocondriaci. Anche quei sentimenti secondari di colpa che abbiamo già descritti si presentano più facilmente sul terreno di una depressione che non nel decorso di gravi sofferenze somatiche, le quali, dal punto di vista oggettivo, possono rappresentare un motivo di fallimento nella vita altrettanto opprimente di quello sentito nella depressione. L'inibizione, la tristezza e i sentimenti di colpa sono certamente in stretta correlazione reciproca, ma non possono venir derivati in via psicologica l'uno dall'altro, anche a voler dichiarare l'uno dei sintomi (e ciò sempre arbitrariamente) «disturbo fondamentale». Abbiamo già messo in evidenza la parte che la considerata sfera dei sentimenti dei valori può avere nella struttura delle esperienze di colpa. Nella mania i sentimenti di autovalutazione sono intensificati; quelli di eterovalutazione, invece, per una strana dissociazione, subiscono un vero e proprio impallidimento.

Uno dei sintomi fondamentali della depressione è l'inibizione degli *impulsi* e della *volontà*. A partire dagli impulsi dell'autoconservazione, ancorati immediatamente nella sfera somatica, e da quelli del sesso, fino alle sfere più alte dell'iniziativa spirituale e delle facoltà recettive, l'inibizione passa attraverso tutti i gradi possibili di appesantimento psicomotorio. Anche quando al suo posto subentra un'irrequietezza agitata, gli impulsi somatici e psichici rimangono, purtuttavia, paralizzati. Ciò nonostante possiamo registrare stati di disinibizione parziale verso gradi di regressione, come, per es., episodiche accentuazioni degli impulsi orali nel senso della bulimia e delle aggressioni a mordere. Un eccessivo impulso all'onanismo può, qualche volta, presentarsi come fuga nel conforto animale di un piacere somatico solipsichico e sempre disponibile. Nella fase maniacale la psicomotricità è attivata nella stessa direzione delle tendenze e degli istinti, ad eccezione dei rari casi di stupore maniacale. La totale disinibizione sessuale conduce spesso a dei conflitti con l'ambiente e ogni forma di ostacolo determina un atteggiamento minaccioso. L'accentuazione generica degli impulsi non significa una vera elevazione dei valori individuali, anche se di durata più lunga e d'intensità più forte del solito, in quanto che le fasi veramente produttive stanno in una sottile zona di passaggio che trapassa nell'agitata e infruttuosa attività: ciò viene dimostrato in maniera assai chiara dalle storie di ciclotimici geniali, come, per es., quella dello scopritore della legge della conservazione dell'energia, Roberto Mayer.

Per quel che riguarda gli aspetti fondamentali della *vita interiore*, bisogna ricordare, nell'ambito dell'esperienza dell'Io, i fenomeni di depersonalizzazione (v.) i quali possono osservarsi soprattutto nel decorso di psicosi depressive e, di frequente, in persone psicoasteniche e occasionalmente anche all'acme della melancolia ansiosa agitata con sentimenti di colpa. Questi fenomeni possono essere motivo di perplessità nel malato.

Disturbi del *tempo vissuto* si riscontrano non di rado specialmente nelle depressioni. Bisogna far differenza fra i disturbi del tempo come concetto riflesso, come simbolo gnosico, come esperienza vissuta e come accadere elementare; il disturbo di quest'ultimo è stato considerato da von Gebsattel, nel suo tentativo di interpretazione analitico-esistenziale della depressione, come disturbo fondamentale che sostiene l'intera sintomatologia della depressione endogena.

Alterazioni della memoria hanno luogo soltanto in apparenza come conseguenza del frastornamento interiore e della distraibilità in relazione al mondo esterno.

La reattività psichica è in primo luogo una caratteristica della personalità premorbosa in questione; inoltre è, di volta in volta, diminuita o aumentata, rallentata o accelerata dall'inibizione e dall'eccitamento, e poi, in misura considerevole, è catatimicamente modificata.

Come ultimo gruppo delle funzioni psichiche sono da considerare quegli *stati d'animo globali* (*Gesamtzustände*) di fondo, acuti o durevoli, nei quali è incastonata ogni esperienza interiore e dai quali questa volta essa viene ad essere condizionata e informata (cioè riceve la forma); si tratta di quegli stati che K. Schneider denomina *Umgreifungen des Erlebens*. A questo proposito ricordiamo i disturbi dell'*attenzione* di cui abbiamo già parlato.

La *coscienza* può esser talvolta confusa solo all'acme dell'agitazione nella melancolia ansiosa o nella mania furiosa, mentre lo è sempre nelle forme marginali a tipo amenziale. Qualche volta si riferisce che stati maniacali hanno inizio con un offuscamento della coscienza, simile a quello dell'ebbrezza. In questo caso sussistono relazioni di tipologia differenziale con gli stati crepuscolari episodici che trapassano in disturbi psichici esogeni nel senso classico.

L'*intelligenza* non ha nessuna relazione importante con la p. m.-d. anche se, a ragione, si mette in evidenza l'eccellenza di molte famiglie e personalità maniacodepressive per quel che riguarda la sfera sociale, artistica e intellettuale.

Psicosi ciclotimiche marginali

Le psicosi ciclotimiche marginali si distinguono dalla p. m.-d. a sintomatologia centrale sia per i singoli sintomi che per i decorsi. Kleist e la sua scuola separano dalla p. m.-d. le cosiddette *psicosi cicloidi*, ossia la psicosi di ansia-beatitudine (*Angst-Glück-Psychose*), la psicosi di disorientamento (*Verwirrtheitspsychose*) e la psicosi di motilità (*Motilitätspsychose*). Queste psicosi cicloidi sono quelle psicosi marginali alle quali non è possibile attribuire una classificazione precisa, data la difficoltà di riconoscere in esse una più stretta relazione con la p. m.-d. o con la schizofrenia. Infatti, per quel che riguarda il decorso periodico e la prognosi, bisognerebbe annetterle al gruppo della p. m.-d., mentre per quel che riguarda la struttura sintomatologica esse manifestano un colorito prettamente schizofrenico, sia durevole che episodico.

Questa classificazione del Kleist non vuole esser soltanto un nuovo ordinamento delle psicosi marginali in base alla loro sintomatologia predominante, ma tende anche a stabilire vere e proprie entità nosologiche in analogia con le malattie sistemiche ed eredodegenerative neurologiche. La multiformità delle definizioni cliniche è qui veramente sconcertante; Schneider parla semplicemente di casi intermedi e ciò soltanto da un punto di vista puramente psicopatologico senza ipotesi di carattere nosologico o eredobiologico.

Gaupp e la scuola di Tubinga hanno creato il concetto delle *psicosi miste* (*Mischpsychosen*) e questa denominazione è stata largamente accettata. Tuczek ha scritto su questo tema una monografia degna di rilievo. Il quadro sintomatologico atipico viene spiegato supponendo un'interferenza di disposizioni ereditarie ciclotimiche e schizofreniche; è necessario che questa doppia tara venga dimostrata ogni qualvolta si voglia discutere seriamente una psicosi mista.

Infine di epoca più recente è il tentativo di diversi AA. (noi compresi) di delimitare in maniera più netta e chiara quelle psicosi depressive che si suppone non abbiano nulla a che fare con il gruppo ciclotimico a sintomatologia centrale e che certamente non sono reazioni abnormi, bensì malattie vere e proprie. Si tratta di distimie nelle quali, sia i gravi esaurimenti somatici, quali distrofie, stati postinfettivi e non di rado parti o aborti, sia i travagli psichici prolungati, principalmente sradicamenti e perdita dell'ambiente consuetudinario nel senso più lato della parola, hanno, non solo per la patoplastica, ma anche per la patogenesi, un'importanza notevolmente maggiore di quanto non lo sia per la p. m.-d., scarsamente influenzabile dall'ambiente. Queste distimie hanno, per lo più, un decorso assai protratto e non presentano, come la depressione ciclotimica, un inizio e un esito a netto distacco con lo stato d'animo normale. Infatti, i malati non sogliono parlare di una precipitazione improvvisa nello stato psicotico e nemmeno di una risoluzione rapida, come pure non si riscontrano nelle loro anamnesi fasi vere e proprie nettamente delimitate. Spesso i malati ci parlano di alcuni periodi neri vissuti in antecedenza, non di rado sotto forma di ostinate sindromi depressive di esaurimento, in conseguenza di eccessivi travagli psichici e fisici.

Sovrastrutture psicogene a carattere ostentativo sono più frequenti che nella ciclotimia. Intermezzi maniacali mancano del tutto e non si riscontrano in proposito elementi anamnestici, né nella storia propria, né in quella della famiglia. L'ipocondria sovrasta il quadro sintomatologico insieme ad una tristezza più astiosa che fatta di debolezza, ma che non ha quel colorito primario nichilistico della p. m.-d., essendo piuttosto lamentosa e polimorfa. Sentimenti primari di colpa non sono presenti e i malati di questo gruppo considerano se stessi, senza eccezione, come persone colpite da vera e propria malattia.

Fra le personalità premorbose c'è una scarsissima rappresentanza di ciclotimici armonicosintonici, ma moltissimi individui del tipo delicato e facile ad esaurirsi, a reagibilità lievemente depressiva e piuttosto astenici. La tara ereditaria della p. m.-d. non è molto diffusa nelle famiglie di tali individui. Noi denominiamo questo gruppo *distimie endoreattive*.

Il fatto che i quadri clinici di questo gruppo, oltre all'ipocondria, presentino gravi disturbi vegetativi fu motivo della denominazione di *depressione vegetativa* dovuta a Lemke. Egli la considera una sindrome (fase della p. m.-d. a disturbo vegetativo) riscontrabile in schizofrenie incipienti e soprattutto quale espressione di una reazione diencefalica (da considerare come risposta del sistema nervoso vegetativo) a un esaurimento somatico di alto grado o ad un affaticamento troppo persistente. Dal punto di vista fenomenologico si tratta qui di depressioni con sintomi neurologici vegetativi, i quali scaturiscono sul fondo di uno stato d'animo depressivo ansioso e presentano tutti i segni comunemente associati ai disturbi del sistema diencefaloipofisario, quali alterazioni vasomotorie, della pressione arteriosa, dell'equilibrio endocrino, della sfera sessuale, del sonno e del metabolismo. I casi di perdita del tono vitale, manifestantesi di punto in bianco, già messi in evidenza dal Kretschmer, hanno certamente dei punti di contatto con quelli considerati da noi allo stesso modo degli stati endogeni di depressione di Hutter, che non sarebbero con certezza di carattere maniacale-depressivo, ma certamente più gravi e profondi delle forme nevrotiche.

Anche fra i casi citati dagli AA. francesi (per es. il Benon), delimitati criticamente distinguendoli dalla troppo vasta concezione kraepeliniana e definiti come *asthénie périodique* e *mélancholie varie*, si riscontrano tali depressioni endogene, ma non ciclotimiche. Si possono definire questi quadri clinici senz'altro come *psicosi marginali* della p. m.-d., sempreché s'intenda questa denominazione in un senso puramente fenomenologico, senza, cioè, pretendere di esprimere con ciò nozioni nosologiche e eredobiologiche, che appaiono effettivamente assai dubbie.

Posizione delle cosiddette psicosi d'involuzione

Come per le psicosi marginali, anche per le psicosi d'involuzione ci troviamo di fronte alle opinioni più varie. Già la distinzione, che viene fatta solitamente, fra psicosi *climateriche*, *involutive* e *senili* è tutt'altro che unitaria. Per questo preferiamo distinguere 2 gruppi tipologici secondo il criterio della sintomatologia prevalente. Si tratta delle psicosi d'involuzione *depressive* e *paranoidi*.

Quando la correlazione con la menopausa è provata, si può anche parlare di *psicosi climaterica*, intendendo con ciò una sottoforma della psicosi d'involuzione dal punto di vista sintomatologico, non da quello etiologico. È assolutamente necessario che una psicosi d'involuzione, per essere tale, si manifesti per la prima volta e senza fasi prodromiche fra il climaterio e la senescenza incipiente nel periodo involutivo, oppure in stretta correlazione con la scomparsa della mestruazione.

Se però nell'anamnesi si rilevano fasi subdepressive o ipomaniacali, non si può più parlare di psicosi d'involuzione; con grande verosimiglianza si tratta in tal caso di fasi della p. m.-d. che, o si manifestano per caso per la prima volta in questo periodo, oppure, occasionate dagli anni dell'involuzione, ricevono da questa fase biologica un certo colorito proprio. (La concezione di Leonhard di una *psicosi ansiosa* a particolare carattere involutivo e idiopatico e a decorso periodico non è riuscita a farsi strada).

Alcuni clinici non accettano una separazione delle psicosi involutive dalle forme endogene e annettono le forme depressive alla p. m.-d. e quelle paranoidi alla schizofrenia, adducendo, come argomento sostenitore, principalmente il fatto che non esistono singoli sintomi psicopatologici specifici delle psicosi involutive. Certamente ciò non è esatto e noi abbiamo, nel corso di questa trattazione, accennato ripetutamente al fatto di non credere all'esistenza di sintomi specifici in tutto il dominio della psicopatologia. Ciò che favorisce la costituzione autonoma di questo gruppo di psicosi è una certa prevalenza degli elementi eredobiologici (v. sopra).

Numerose psicosi d'involuzione occupano, per quel che riguarda la sintomatologia e il quadro clinico, un posto situato tra il tipo depressivo e quello paranoide, e ciò, o perché c'è stata un'evoluzione dei sintomi da un fondamento originariamente melancolico, o perché tale era la situazione di principio. È già stato messo in evidenza il fatto che anche quelle depressioni ciclotimiche che originariamente presentano purezza sintomatologica, con l'andar degli anni assumono un colorito sempre più atipicamente paranoide nelle singole fasi. Anche la prognosi può essere influenzata da ciò: mentre essa è assai favorevole nelle forme univocamente legate alla menopausa, peggiora quando subentra una patoplastica involutiva, specialmente quando si manifestano sintomi paranoidi a sfondo schizofrenico o elementi già a noi noti nel delirio senile di danneggiamento. Spesso si riscontrano ansia e agitazione.

Fasi maniacali hanno poca parte, come sappiamo, nelle psicosi d'involuzione e si presentano soltanto come episodi sparsi o postumi fugaci; mai abbiamo potuto riscontrare psicosi involutive di tipo puramente maniacale, mentre sappiamo dell'effetto peggiorativo che l'età involutiva può avere per la prognosi delle fasi maniacali.

Il contenuto delle voci sentite dal malato viene a illustrare per lo più lo stato d'animo senza speranza, triste e carico di colpevolezza; quando sono in primo piano allucinazioni corporee, allora l'elemento paranoide è anche più chiaro.

In non poche psicosi involutive si presenta, con l'andar del tempo, una colorazione caratteristica del quadro morboso dovuta a processi degenerativi di carattere organico cerebrale. In questi casi l'EEG può dimostrare evidenti alterazioni, innanzitutto atrofie corticali, per cui diventa necessaria una differenziazione dall'atrofia di Pick e di Alzheimer; siamo perciò del parere che occorra anche tener conto di tutti quei problemi, non ancora chiariti, riguardanti quei processi di atrofia cerebrale a genesi non nota, secondo noi sempre più frequenti negli anni della media età. Va però tenuto presente che ad una analisi sintomatologica accurata e ad una precisa anamnesi, anche familiare, si constata che spesso le melanconie fisse e immodificabili appartengono alle forme schizofreniche.

Mentre, come abbiamo già osservato, il gruppo ciclotimico a sintomatologia centrale presenta una grande stabilità del *milieu* soggettivo, nelle psicosi d'involuzione ci si trova spesso di fronte ad una rivelazione manifesta, dovuta a influenze psicoreattive. Partendo da reazioni depressive comprensibili, sorte specialmente come risposta a situazioni di sradicamento e di perdita, possono svilupparsi delle psicosi che in un primo tempo vengono caratterizzate da una struttura di contenuto puramente catatimico, ma che poi prendono un decorso fatale obbedendo a proprie leggi endogene, mentre i contenuti catatimici scompaiono per lo più con l'andar del tempo.

Come nel caso delle depressioni ciclotimiche, anche nelle psicosi d'involuzione possono esserci forme più leggere e stati iniziali con sintomi psicotici che multiformemente vengono coloriti dalla pregnante struttura individuale, per cui l'intera problematica della vita viene a offrire il materiale elaborato dalla psicosi o, viceversa, la peculiarità della personalità agisce sulla formazione dei sintomi modificandoli. Quando invece ci si trova di fronte a gravi stati stuporosi e di eccitazione, si riscontra, allo stesso modo che nella catatonia, un livellamento degli accenti individuali dovuto ai sintomi. Molto cauti bisogna essere nel giudicare il concetto assai problematico e affascinante dell'evidenziamento del carattere in conseguenza di una psicosi. Psichismi isterici, per es., o aggressioni scoppiate in determinate fasi della malattia, si rivelano spesso nient'affatto come svelamento della natura intima del malato, ma piuttosto come sovrastruttura psicogena o reazione di sfondo; essi non vengono più rilevati in un'accurata analisi della personalità, una volta raggiunta la guarigione.

Personalità premorbosa e costituzione

Si è molto discusso se le persone a sfondo ciclotimico-diatesico possano trapassare gradatamente nella p. m.-d. senza, cioè, che debbasi accettare l'idea di un *novum* quale vero e proprio agente di malattia. È fuor di dubbio che nella schizofrenia, più che nella ciclotimia, a prescindere dalla possibilità che essa si manifesti in persone a sfondo prepsicotico chiaramente schizoide (M. Bleuler), è più facile ammettere l'esistenza di un nuovo fattore processuale. Nella ciclotimia, invece, a voler prescindere da quelle gravi forme deliranti già descritte e da quegli stati estremi di *stupor*, di *raptus melancholicus* o di violenta esaltazione maniacale, la maggior parte delle forme morbose della p. m.-d. presenta infinite possibilità di ricollegamento comprensibili con gli stati psicopatici. Ciò costituisce, naturalmente, un ostacolo psicologico all'ipotesi di un fattore morboso nuovo, così come lo è l'intreccio inestricabile di elementi endogeni e reattivi nella struttura di certe psicosi marginali depressive.

Fra le *personalità premorbose* del gruppo nucleare ciclotimico s'incontrano in prevalenza *ciclotimici* nel senso di Kretschmer, e su ciò sono d'accordo tutti gli AA. Si tratta di persone allegre, socievoli, ricche di umore, o di persone nascostamente euforiche, ma anche di persone ipertimiche. Molto più raramente s'incontrano depressi delicati e ancora tipi cicloidi e sensitivi. Noi personalmente abbiamo incontrato, durante lo studio e l'esame di depressi ciclotimici nei quali con la psicosi si erano sviluppati gravi sentimenti primari di colpa, più persone originariamente di temperamento allegro ed espansivo che persone delicate e non sicure di sé. La stretta correlazione fra le disposizioni d'animo e la struttura somatica, specialmente per quel che riguarda la sfera ciclotimica, costituisce il punto centrale della dottrina di Kretschmer circa la *costituzione somatica* e il *carattere*. Kretschmer ha riscontrato che in 85 casi di p. m.-d. il 68,2% era costituito da picnici, il 16,3% da tipi misti e non ha riscontrato alcun displastico. Mauz, invece, ha trovato che su 93 picnici 1 solo non presentava il temperamento ciclotimico. Anche se queste alte percentuali non sono state confermate da tutti gli AA., rimangono, ciononostante, dati degni di rilievo. Casi a sintomatologia classica e a fasi nettamente distinte dimostrano il carattere di «malattia» della p. m.-d., già considerando semplicemente le relazioni suscitate con la personalità premorbosa, assai raramente determinata in senso depressivo; ciò, quindi, è particolarmente evidente se si considerano le melanconie.

Reiss ha fatto vedere come il grande gruppo di persone costituzionalmente depresse, astiose e contrarie ad ogni gioia, si ammali assai raramente di vera e propria melanconia o mania, e invece assai di frequente soffra di alterazioni a genesi reattiva di una certa gravità. A queste persone manca la caratteristica del temperamento ciclotimico nel senso di Kretschmer, per cui sia la disposizione gaia che quella triste si colorano di un tono amichevole e conciliante, del tutto caratteristico, fatto di cordialità e socievolezza. Il tipo parallelo della costituzione progressivamente depressiva, che non dovrebbe avere nulla a che fare con la p. m.-d., è stato descritto da Nitsche nella fuga maniacale. Kretschmer e la sua scuola hanno ricercato l'ancoraggio delle forme somatiche nelle funzioni. Raggruppamenti determinanti in seno al fuggente trapassare della natura vivente si sono dimostrati come punti nodali o d'incontro di altri gruppi caratteristici, cioè come «concentrati correlativi». Questi punti nodali di statistica di correlazione sono (questa è la definizione del Kretschmer), descrittivamente, espressione del tipo costituzionale. Lo scopo di queste indagini viene volta a volta sostenuto dall'idea di passare da una fisiologia della costituzione ad una fisiologia delle psicosi endogene. Per gli aspetti genetici della p. m.-d., v. sopra col. 332.

Fattori patoplastici

Per fattori patoplastici intendiamo: l'età, il sesso, la personalità premorbosa e la costituzione, il ceppo etnico e l'ambiente, come pure il «colorito» dovuto ad altre malattie concomitanti. Ciò che di essenziale si nasconde dietro questi elementi è stato già trattato nei capitoli precedenti, per cui rinunziamo a tornarci sopra.

Manifestazioni morbose ciclotimiche vengono osservate già nell'*età infantile*, anteriormente alla pubertà; si tratta il più delle

volte di fasi depressive, raramente di fasi maniacali. Le psicosi sono però per lo più atipiche. Come è stato messo in evidenza da Bürger-Prinz, esse vengono spesso prese per ebefrenie. Ciò è dovuto principalmente alla qualità peculiare di una psicomotorica non ancora sviluppata, per cui possono darsi quadri attuali schizofrenici. De Sanctis ha raccolto e descritto un vasto materiale di bambini distimici.

Le forme classiche, tipiche delle fasi ciclotimiche, appartengono all'età compresa tra l'avvenuta pubertà e l'incipiente involuzione. L'influenza patoplastica che l'età avanzata può avere sulle fasi ciclotimiche consiste nel fatto che l'intensità diminuisce e il caso singolo sembra diventare più leggero, pur essendo trasferito in un decorso più cronico. Specialmente nella mania questo effetto di cronicizzazione si accompagna ad una diminuzione evidente degli stati affettivi.

Ricerche scandinave su vasta scala hanno messo in dubbio l'opinione, lungamente accettata, che i ciclotimici tendano più fortemente di altri all'arteriosclerosi cerebrale. Il *senium* ha la sua parte patoplastica anche nelle fasi ciclotimiche, sotto forma di cristallizzazioni in stati già prodottisi. Spesso, infatti, si viene colpiti dal fatto che la tristezza non viene espressa in maniera così viva e immediata come negli anni antecedenti. Nelle p. m.-d. a carattere ciclico e periodico si osserva che con l'età le fasi depressive aumentano, mentre quelle maniacali diminuiscono per l'interferenza di sintomi ciclotimici con sintomi di degenerazione cerebrale: nascono quadri sintomatologici assai complicati e non facili a districarsi. Anche la concomitanza di minorazione postraumatica delle prestazioni cerebrali e di fasi ciclotimiche può dar luogo, per quel che riguarda i disturbi dello stato d'animo e degli impulsi, ad una serie di problemi assai difficili da risolvere specialmente nel campo delle perizie, tanto più che sembra essere accertata la determinazione di fasi ciclotimiche vere e proprie in seguito a traumi craniocerebrali chiusi.

Per quel che riguarda il *sesso* tutti gli AA. sono d'accordo nel mettere in rilievo che la p. m.-d. si riscontra più spesso nella donna (v. sopra), anche se c'è grande differenza tra i dati riportati. Kraepelin, basandosi su materiale clinico, aveva accettato la percentuale del 70% di donne. Paskind, invece, basandosi su materiale non clinico, considerò che questa differenza fra i due sessi fosse un errore della clinica. Egli riteneva che le donne si ammalassero più degli uomini negli anni giovanili e anche più gravemente, per cui il loro numero in clinica era superiore, mentre l'uomo, per ragioni sociologiche, essendo l'elemento sostenitore della famiglia, rimaneva al lavoro, pur soffrendo di depressioni assai rimarchevoli. Che la questione delle psicosi d'involuzione sia un problema principalmente della psichiatria della donna è cosa ovvia, pur essendovi chiare depressioni involutive anche nell'uomo. Tutta la gamma delle sovrastrutture psicogene di una psicosi è, di solito, più ricca nella donna che nell'uomo. Lange trovò che, per quel che riguarda le psicosi ciclotimiche, il movente occasionale psichico di una fase è 3 volte più frequente nella donna che nell'uomo e i quadri sintomatici atipici sono molto più numerosi. È anche più facile che nella donna, più che nell'uomo, dietro nevrosi organiche e reazioni psicastenico-psicopatiche si celino depressioni a carattere ipocondriaco. Langelüddeke, servendosi di un ricco materiale, trovò che il 23% dei depressi ciclotimici suicidi era costituito da uomini e il 10% da donne. I tentativi di suicidio si rivelarono più pericolosi con l'andar degli anni. Gli uomini vi riuscirono nel 50% dei casi, le donne nel 27%.

È naturale anche che il *milieu* del malato, i suoi rapporti familiari, professionali, religiosi, sociali ed erotici, come pure tutta la situazione spirituale dell'epoca, abbiano una parte nella caratterizzazione patoplastica delle singole psicosi. Soltanto in stadi assai gravi ci troviamo di fronte ad un livellamento della patoplastica individuale.

È qui pure il caso di ricordare i primi approcci in direzione di una *psichiatria transculturale* (v.), che si è fino ad ora rivolta con particolare impegno alla chiarificazione di tematiche psicotiche sotto l'aspetto psicoanalitico. Ovviamente, la ricerca in questo campo ha interessi che vanno ben oltre questo obiettivo. AA. a orientamento psicoanalitico, come E. D. Wittkower, sostengono che la mancanza di frustrazioni individuali durante la fase orale determini, ad es., la rarità delle depressioni endogene nelle culture africane, e che la proiezione di funzioni del Super-Io sul mondo circostante ostacoli in modo determinante la formazione di condizioni preliminari all'instaurarsi delle psicosi depressive.

Indagini transculturali, rese più difficili da innumerevoli complicazioni, sono del massimo interesse anche perché esiste una certa possibilità di pervenire a sintomi-base ubiquitari — un problema scottante, questo — in modo di riuscire a dare un volto alle funzioni anomale direttamente dipendenti dall'affezione in quanto tali, celantisi dietro l'essere-psicotico dell'individuo singolo con la sua varietà analitico-strutturale.

W. M. Pfeiffer ritiene di potér affermare, sulla base di proprie ricerche comparate condotte su pazienti depressi indonesiani e tedeschi e confrontate con dati provenienti da 46 paesi extraeuropei, che come sintomi-base depressivi sono onnipresenti mutamenti del tono dell'umore difficilmente descrivibili, concomitanti a disturbi vegetativi e disestesie, mentre invece l'inibizione e l'agitazione sarebbero in larga misura determinate culturalmente. Inoltre, le angosce ipocondriache, come forma più immediata di trasformazione del disordine vitale, sarebbero ubiquitarie, mentre altri contenuti depressivi presenterebbero piuttosto l'impronta dei rispettivi quadri culturali dominanti.

Rapporti con le altre psicosi, con le psicopatie e con le reazioni abnormi al fatto vissuto (diagnosi differenziale)

Quando si hanno dinanzi i sintomi fondamentali della ciclotimia, così come sono stati descritti, e accanto ad essi quelli schizofrenici di prim'ordine, non è difficile fare la diagnosi differenziale. Sarà naturalmente difficile distinguere blande depressioni *sine depressione* da stati discolori a sfondo depressivo abulico stabilitisi sul terreno di una *schizofrenia simplex*.

Si è già fatto riferimento alle difficoltà di diagnosi differenziale offerte dalle psicosi infantili da una parte e da quelle d'involuzione dall'altra. A proposito di queste ultime sono anche da tener presenti processi di atrofia cerebrale preesistenti ed è da ricercare, con mezzi neurologici, radiologici e di psicologia sperimentale, l'esistenza di sintomi cerebrali organici; né si deve dimenticare che la paralisi progressiva può avere un inizio depressivo o maniacale e che anche tumori cerebrali incipienti possono avere un decorso con sintomatologia pseudociclotimica; *è doveroso sempre un accurato esame neurologico.*

Insomma: non bisogna mai dimenticare il carattere sindromico delle nostre manifestazioni morbose e psicopatologiche, e occorre guardarsi dal considerare specifico questo o quel sintomo senza averlo messo in relazione col tutto.

La diagnosi differenziale della ciclotimia dal tipo di reazione esogena, associato ai sintomi cardinali del perturbamento di coscienza, presenta raramente delle difficoltà. Elementi amenziali si trovano nella p. m.-d. principalmente all'acme dell'eccitazione melancolica o dell'agitazione maniacale, ma il criterio dei decorsi permette di fare una considerazione longitudinale degli elementi sintomatologici e di uscire in questo modo dal dubbio.

Gli stati di ansia nelle ipertireosi possono essere assai somiglianti all'ansia ciclotimica; in questo caso la dimostrazione della malattia tiroidea è decisiva.

Quadri depressivi, che presentano i sintomi cardinali della tristezza vitale e, soprattutto, dei sentimenti primari di colpa, rarissimamente sono l'espressione di psicosi esogene, mentre, d'altra parte, l'alterazione cenestesica a tendenza melancolica, l'inibizione, la mancanza di ogni speranza, l'avvilimento del sentimento di sé, l'insofferenza ansiosa agitata e l'autosservazione ipocondriaca sono sintomi così ubiquitari da ritrovarsi, oltre che nella p. m.-d., in tutte le varie psicosi marginali e anche nelle schizofrenie, nelle psicosi sintomatiche e nelle reazioni abnormi al fatto vissuto. I sintomi della mania presi in sé non posseggono, come abbiamo già visto, nulla che possa essere elemento dimostrabile del morbo ciclotimico.

Se si tien conto dell'alternanza fasica dei sintomi depressivi e maniacali, e non soltanto di un polo preso per

se stesso, allora le difficoltà di diagnosi differenziale diminuiscono; ma questa alternanza non è così frequente nella ciclotimia come la denominazione stessa potrebbe far credere. Se ci rifacciamo quindi a quelli che sono i sintomi fondamentali bisogna dire che, ad es., i sentimenti primari di colpa possono trovarsi anche nelle schizofrenie spesso in forma di espansività; però, e ciò è decisivo, nelle schizofrenie essi non persistono mai a lungo nella loro purezza, senza cioè intorbidirsi di elementi paranoidi. Il delirio nichilistico d'impoverimento può essere riscontrato anche nelle psicosi della senescenza a base organica cerebrale, ma anche qui i sintomi concomitanti corrispondenti sono di ausilio per la diagnosi differenziale. Per l'ipocondria è essenziale la distinzione sopra riferita. Le forme simildeliranti, per le loro proporzioni nichilistiche grottesche, spesso possono riscontrarsi, oltre che nella ciclotimia, nelle schizofrenie e nelle psicosi esogene. Per quel che riguarda le schizofrenie la diagnosi è assicurata dal carattere di «fatto imposto»; ma giovani ebefrenici possono sviluppare, ad es., un'ipocondria onanistica che, nella sua struttura, non può essere differenziata da un'ipocondria ciclotimica e nemmeno da una reazione psicopatica eccessiva. Si può anche citare il delirio dermatozoico dei senili.

La questione se esista o no una divisione netta fra psicopatici dell'umore e del temperamento, da un lato, considerati come varianti del carattere umano, e le psicosi affettive, dall'altro, ha fatto sorgere le più disparate opinioni e polemiche. Le idee di Kretschmer, da un canto, e di Schneider, dall'altro, possono essere a questo proposito considerate paradigmatiche.

Abbiamo già detto che i disturbi schizofrenici non possono essere più compresi con criteri psicologici, basati sull'esame di quelli che sono gli elementi fondamentali della natura intima e propria della struttura schizoide. I disturbi del pensiero, le percezioni deliranti primarie del dissolvimento dell'Io e alcuni disturbi psicosensoriali ben stabiliti sono determinanti per la diagnosi, mentre non lo è affatto la proporzione diatesica schizoide oscillante fra i poli dell'eccitabilità e della refrattarietà. L'autismo, poi, e la scadenza di contatti comunicativi, unitamente alla freddezza affettiva, vengono riscontrati, oltre che negli psicotici, anche negli uomini normali e tali manifestazioni sono così ubiquitarie da non poterle considerare elemento chiarificatore nella loro accentuazione quantitativa in caso di schizofrenia, tanto più che i citati disturbi della funzione si staccano in maniera evidente e certamente a causa del processo iniziantesi.

Questa distinzione, però, non può essere effettuata con la stessa sicurezza nelle ciclotimie, anche a volerci servire di una psicopatologia assai differenziata. Se, infatti, ci fissiamo ai sintomi depressivi senza porci la questione se essi possano essere motivati come reazioni psicologicamente comprensibili, oppure se essi abbiano carattere autoctono di malattia, e senza domandarci se la continuità della vita sia stata o no, nella sua longitudine, interrotta da fasi, allora ci troviamo di fronte, senza dubbio, ad un piano inclinato continuativo che passa attraverso tutti i gradi dell'intensità sintomatologica fino a raggiungere gli stati più profondi della melancolia. Esso viene incrinato solo dalle forme più gravi del delirio. Ma anche in queste forme, almeno per noi, rimane sempre qualcosa che può essere in un certo senso compreso con l'immedesimazione, diversamente da quanto accade nei confronti di quel vero e proprio *novum* che è il delirio schizofrenico. Anche a volersi ulteriormente addentrare in certe costruzioni deliranti paranoidi e pensare, per ipotesi, alla concezione di K. Schneider, che vi vede lo scoprirsi di una *paura elementare* insorgente dall'*homo homini lupus*, pure la tristezza e la consapevolezza della colpa sono cose più familiari nell'essere umano di quanto non lo sia la diffidenza paranoica. Ecco perché la struttura sintomatologica della ciclotimia, specialmente per quel che riguarda la depressione, non può essere di ausilio per risolvere la questione delle delimitazioni con la norma. È necessario tener conto anche di quello che è il decorso così tipicamente stabile rispetto al *milieu*, almeno per il gruppo a sintomatologia centrale, soffermandoci principalmente sull'inizio e sull'esito e tenendo conto anche, in molti casi, della tematica. Anche il medico più scettico deve riconoscere che nelle psicosi cicliche bipolari il carattere di malattia è evidente e permette una netta distinzione dalla personalità premorbosa a sfondo monopolare subdepressivo o ipomaniacale. In questo caso siamo del parere, come per la schizofrenia, che anche per la ciclotimia vi sia un fattore processuale (*Prozessfaktor*) che non può coincidere con un'accentuazione quantitativa di qualità ciclotimiche preesistenti.

In ciò non bisogna lasciarsi influenzare dal fatto che, contrariamente al processo schizofrenico, il processo ciclotimico può permettere una guarigione e una *restitutio ad integrum* della singola fase. Questo avviene in molteplici altre malattie che non per questo vengono considerate come esacerbazioni di peculiarità costituzionali e fisiologiche. Nemmeno K. Schneider nega che il processo si sviluppi elettivamente sul terreno di una determinata e peculiare premessa caratteriologica. Con mezzi clinici si può però in ogni caso, e quasi sempre, fare distinzione fra psicopatia e psicosi. Non sappiamo naturalmente quale sia il sostrato somatico, né dell'uno né dell'altra, ed ecco perché non è possibile dimostrare quale delle due ipotesi di pensiero corrisponda a realtà.

Bisogna distinguere *depressioni reattive*, in quanto reazioni abnormi al fatto vissuto (nevrosi), e *fasi ciclotimiche*, determinate in maniera reattiva, ma per se stesse originarie e decorrenti con leggi endogene. È raro incontrare manie reattive che abbiano lo stesso aspetto degli stati maniacali della malattia ciclotimica; se è possibile una sindrome maniacale psicoreattiva in quanto reazione abnorme al fatto vissuto, lo è solo sotto forme di un breve esilaramento gioioso, di ebbrezza e felicità, che non ha con la mania vera e propria una somiglianza maggiore di quella esistente fra depressione reattiva e depressione ciclotimica vera e propria.

Reazioni depressive autentiche sogliono conservare un legame col fatto vissuto, a meno che meccanismi di rimozione non portino a conversioni di neurosi organica che prendano il sopravvento e si trasferiscano in primo piano. Tristezza, inibizione, agitazione e ipocondria possono raggiungere proporzioni ben rilevanti. È sintomatico il fatto che non abbiamo riscontrato, se non di rado, gravi sentimenti di colpa. Il più delle volte la perdita di qualche cosa di oggettivo sovrasta nella coscienza del malato e supera di molto l'alterazione della propria coscienza. Il depresso reattivo, almeno in quei casi che determinano il ricovero in clinica, è un individuo che non riesce a superare una perdita e si lascia abbattere dalla vita; mentre chi si strugge in rimorsi di coscienza in conseguenza di una reazione non troverà in ciò un motivo per recarsi dal medico.

Quando le depressioni reattive sono molto gravi può manifestarsi secondariamente un'alterazione notevole dei sentimenti vitali, determinando quegli stati e quei quadri morbosi difficili da diagnosticare per l'elemento endogeno che vi è inserito. Uno sviluppo della personalità, l'autodisciplina, una nuova piega del destino e la psicoterapia riescono a far scomparire il disturbo, ciò che non succede nella ciclotimia.

Fra queste reazioni e le ciclotimie superate sta la sindrome già citata della distimia endoreattiva. Oggi si guarda con maggiore benevolenza alla possibilità che l'inizio di fasi a decorso endogeno sia dovuto ad effetti psichici e somatici. Non è raro l'effetto determinante del periodo puerperale, anche se lo si riscontra prevalentemente nella schizofrenia.

Molte sono, poi, le descrizioni di casi di p. m.-d. dovuti a traumi cranici. Bostroem osservò una volta che un processo paralitico incipiente, curato e debellato con la malarioterapia, determinò l'inizio di una ciclotimia. Sono

12 - IX

state notate anche vere e proprie fasi in coincidenza con il risveglio dopo una narcosi.

Anche l'involuzione, la senilità e la menopausa vengono considerate elementi determinanti, pur dovendosi escludere ogni certezza in merito.

Non si può mettere in dubbio che travagli psichici possano costituire anch'essi dei fattori determinanti. Ciò è però raro e ogni caso deve essere esaminato con estrema accuratezza, dato che la tendenza ad interpretare psicologicamente il morbo è assai diffusa fra i malati e i loro parenti. Nei tempi passati si riconobbe la possibilità di un inizio psicogeno della depressione endogena, se non altro per il periodo dell'involuzione incipiente (Lange), anche se di mala voglia, dato che ciò non corrispondeva al concetto di endogeno in senso stretto. Furono osservati casi assai significativi in persone senescenti che, allontanate dal loro ambiente abituale, si videro trapiantate in condizioni di vita alle quali non poterono più adattarsi. Anche oggi ci troviamo di fronte ad anamnesi del genere, specie per le depressioni di involuzione o per quelle fasi ciclotimiche autentiche che precipitano su terreno involutivo; ma vengono riscontrate anche nelle classiche ciclotimie delle età più giovani. È singolare come a contenuti in un primo tempo catatimici subentrino successivamente altri del tutto diversi, come ipocondrismi, anancasmi, o fasi ipomaniacali intercalari. Pare che i sintomi di una ciclotimia non possano venir determinati soltanto dall'ipotetica malattia, ma anche indirettamente dalla sfera psichica, in conseguenza dei profondi effetti che una sofferenza piuttosto grave può avere sulle funzioni corporee. Nessuno può però dire con sicurezza se l'effetto nei due casi sia veramente identico. Se quindi ci troviamo di fronte a epifenomeni similari, ciò non significa che dal punto di vista nosologico ci troviamo di fronte all'identico processo.

Decorso e prognosi

In linea generale si può dire che sussista a ragione la distinzione fra le *fasi* della ciclotimia, che di solito guariscono, e le *poussées* delle psicosi processuali schizofreniche, che progrediscono lentamente o rapidamente, tendendo, nonostante occasionali remissioni, a esistere in uno specifico difetto della personalità.

Anche nel caso della ciclotimia però, specialmente negli anni dell'involuzione, possono darsi delle fasi depressive, superate le quali i malati non vengono mai più a liberarsi totalmente da quella sfiduciata oppressione nella quale le molle dello slancio vitale perdono di tensione in maniera definitiva. Un altro postumo può essere quello dell'aumentata reagibilità in senso depressivo di fronte ad affanni dell'animo; in questo caso, più che una debolezza fatta di tristezza, incontriamo una certa astiosa mancanza di gioia e un pessimismo stenico e quasi astioso.

Anche le fasi maniacali, quando hanno luogo nell'involuzione, lasciano uno strascico perenne, che si potrebbe definire ipomaniacale; pure in questo caso, più che di un'allegria cordiale e sostenuta, si tratta di una confidenzialità inopportuna e leggermente eccitata, di una egocentricità e di un affaticamento tendenti a mettere in rilievo se stesso. Lo *charme* e il tatto personale possono rimanere alterati in maniera difficilmente comprensibile.

D'altra parte, però, noi conosciamo dei classici depressi ciclotimici che, ammalatisi tipicamente tra i 20 e i 45 anni, dopo un'unica fase del tutto superata, ci riferiscono in termini molto chiari di non essere stati più gli stessi da allora. Non c'è più fiducia spontanea per gli aspetti positivi della vita, e, in maniera del tutto generica, lo slancio vitale di un tempo ha subito una specie di appesantimento in concomitanza con una diminuita prestazione somatica, oppure c'è un'accentuata reagibilità nei confronti di comuni perturbazioni. Come si vede, bisogna fare alcune riserve di principio per quel che riguarda l'assoluta *restitutio ad integrum*. Infine, e ciò è stato messo in evidenza specialmente da Gruhle, dopo gravi e ripetute fasi ciclotimiche, può residuare un'intonazione psichica, abnormemente duratura, fatta di continua preoccupazione e angustiabilità.

Un altro problema è costituito dai decorsi «sporchi» (*Verschmierte*), trascinantisi per lungo tempo, che compaiono nei trattamenti prolungati con psicofarmaci. Riteniamo di poterli oggi più frequentemente vedere in contrapposizione al decorso classico — terminante in modo abbastanza repentino — degli accessi fasici acuti, con le loro successive restituzioni complete. Certo, la sofferenza più tormentosa s'è in larga misura — ma, appunto, solo in larga misura — attenuata; la normale traiettoria risolutiva però non viene raggiunta, o è raggiunta solo sporadicamente. «Onde piatte» endotimiche (*endothyme Flachwellen*) e un'accresciuta reattività e irritabilità depressive persistono per periodi inconsuetamente lunghi. Molti pazienti di questo tipo continuano o riprendono in seguito, di propria iniziativa, la terapia a base di psicofarmaci; cambiano tipo di farmaco su suggerimento dei vicini di casa e si fissano, nello stile della nevrosi d'angoscia, a questa «ancora di salvezza».

G. Lundquist ha riscontrato, su un materiale riferentesi a 319 soggetti, che, dopo il primo attacco, nelle manie guariva dall'episodio il 92% dei malati, nelle depressioni l'80%. Nei pazienti più giovani la percentuale saliva al 95% per entrambe le forme morbose.

Sempre secondo Lundquist, *il rischio di cronicizzazione* è maggiore per le depressioni manifestantisi per la prima volta all'età di 30 anni e più. I pochi maniaci, la cui prima fase non si era conclusa con la guarigione, al momento dell'insorgenza della malattia avevano già oltrepassato il 45° anno di età. La metà ca. di tutte le manie presentava una sola fase.

Il *rischio di recidive* è maggiore nel caso di pazienti giovani: 1 su 3 ne aveva avuto, nella casistica di Lundquist, una entro il terzo anno dalla cessazione della prima fase.

Tra i depressi i 2/3 avevano avuto solo una fase, e il rischio di recidive nei primi 3 anni si dimostrò — sempre nel materiale di Lundquist — minore che non per le manie: si era riammalato solo un paziente su 10.

Il *rischio di più fasi successive* è maggiore nel caso delle manie (più di tre attacchi nel corso della vita), mentre i depressi giovani raramente presentano più di due fasi; se però al momento della prima comparsa della malattia hanno superato i 30 anni, il rischio aumenta leggermente.

Per quel che riguarda la *specie*, la *durata* e la *frequenza* di fasi ciclotimiche in uno stesso malato, ci si trova di fronte alle variazioni più impensate.

Anche per quel che riguarda la ripartizione delle fasi depressive e maniacali possono darsi tutte le possibilità. I malati che nel corso della loro vita sono stati colpiti, a intervalli più o meno regolari o anche a intervalli del tutto imprevedibili, solamente da depressioni, non solo superano di gran lunga il numero di quelli che sono stati colpiti da mania, ma anche di quelli che sono stati colpiti alternativamente in forma sinusoidale regolare o del tutto irregolare da depressioni e manie. Inoltre fasi depressive possono essere seguite da fasi maniacali con o senza zone di intervallo normali. Fasi depressive e maniacali, poi, possono essere, per quel che riguarda la durata e l'intensità, molto simili, ma possono anche distinguersi tanto

l'una dall'altra da far apparire una delle fasi antitetiche addirittura come normale.

La durata media di una singola fase ciclotimica non sottoposta ad alcuna terapia viene stabilita dagli AA. sui 6-8 mesi (sono state osservate fasi depressive durate ininterrottamente 18 anni con esito in guarigione). L'inizio può aver luogo con un lungo prodromo di alterazione dell'umore non caratteristica, ma nelle depressioni può essere così acuto che gli ammalati sono in grado di stabilire perfino l'ora in cui si è iniziata la loro melancolia. La fine della fase è il più delle volte litica, spesso con esito rapido o anche protratto. Da un'ora all'altra è possibile però anche la conversione nella fase antitetica oppure nello stato normale. J. Lange, servendosi di un enorme materiale, ha potuto confermare l'opinione di molti studiosi, secondo la quale, in caso di decorsi periodici, le singole fasi diventano sempre più lunghe e gli intervalli normali sempre più brevi. Lo stesso A. ha calcolato essere la durata del 1° intervallo, in media, di 10 anni, mentre il 2° non ne comporta che 6 e il 3° ca. 4 anni.

Müller ha compiuto studi e ricerche sulla prognosi totale della p. m.-d. e ha trovato che le depressioni isolate, quelle cioè che non si ripetono mai durante la vita o si ripetono una sola volta negli anni involutivi, sono assai frequenti, mentre le manie isolate costituiscono una rarità. Se la prima fase di un malato ciclotimico è maniacale, bisogna aspettarsi con molta verosimiglianza che nel corso della sua vita si manifestino altre fasi maniacali, mentre è meno probabile che subentrino depressioni ad alternarsi con esse.

Per quel che riguarda la speranza che la malattia ciclotimica svanisca definitivamente, Müller è del parere che i casi in cui fin dall'inizio si alternano fasi depressive e fasi maniacali presentano la prognosi più sfavorevole, mentre quei casi in cui fin dall'inizio si danno fasi periodiche maniacali, non di rado si risolvono favorevolmente nel 5° decennio di vita; un decorso, questo, che viene osservato anche, sebbene meno frequentemente, in casi in cui si manifestano soltanto fasi depressive.

L'esperienza clinica insegna che la prognosi in generale è da considerare tanto più favorevole, quanto più pure si presentano le sindromi del gruppo a sintomatologia centrale, quanto più sintonica è la personalità premorbosa (palese in proposito la relazione col tipo costituzionale picnico), quanto meno marcate sono le caratteristiche eterogenee, siano esse in relazione col temperamento nel senso di un malanimo suscettibile e privo di gioia o di un colorito anancastico o povero di contatto, siano esse in relazione con la costituzione somatica nel senso di un'astenia o displasia leptosomica o, infine, nel senso di una tara ereditaria schizofrenica. Per quel che riguarda la prognosi della singola fase, la purezza dei sintomi e la mancanza di sovrastrutture amenziali o schizofreniformi inducono a pensare ad un esito favorevole. Un forte colorito patoplastico psicogeno non ci sembra essere un segno prognostico favorevole. A prolungare una fase ha grande importanza l'età avanzata, ma particolarmente i processi di atrofia cerebrale o la degenerazione arteriosclerotica, che possono portare ad una cronicità della ciclotimia che, in questo caso, è su base organica.

Molte depressioni ciclotimiche delle donne possono essere per anni legate al *ciclo mestruale* e presentarsi sotto forma di alterazioni dell'umore, brevi per durata, ma abnormemente intense, fino a che il processo psicotico si rende autonomo. Molte osservazioni furono raccolte circa le relazioni che esistono tra l'inizio delle psicosi ciclotimiche e la *stagione*, e sembra che l'acme sia in autunno, mentre in primavera se ne presenta un altro più debole. Anche nel singolo malato le esacerbazioni o le risoluzioni delle singole fasi sono spesso in relazione assai costante con la stagione.

Suicidio

È stato ripetutamente accennato alle tendenze suicide (*Suizidalität*) riscontrabili nelle depressioni ciclotimiche. Pöldinger riuscì a dimostrare che, un decennio dopo il ricovero in clinica, il 6% dei depressi e il 4% degli schizofrenici era morto suicida; tra i pazienti affetti da melanconia d'involuzione si era dato la morte addirittura il 12%.

A risultati del tutto simili perviene Kraines, sulla base di reperti patologici in pazienti americani, nella sua monografia sulle depressioni endogene; egli rileva inoltre un chiaro picco nella curva di frequenza in corrispondenza dei mesi tra marzo e maggio.

Che in presenza di una frequenza così elevata di suicidi (soprattutto dei suicidi «riusciti» rispetto a quelli solo tentati) la cura ambulatoriale delle depressioni, altrimenti così proficua, aggravi il medico con un'ulteriore responsabilità (Kielholz), mai sufficientemente considerata, non può venire sottaciuto. Il riconoscimento e la giusta valutazione della *sindrome presuicidaria* (Ringel) e, più in generale, la *stima delle tendenze suicide* (Pöldinger) assumono perciò la massima importanza. Se si riuscisse finalmente a togliere alla cosiddetta «psichiatrizzazione» quel carattere infamante che essa è venuta assumendo nell'opinione delle persone comuni, anche di quelle più «colte», si potrebbero evitare molti suicidi, e qualche medico non sarebbe più disposto a curare ambulatorialmente casi pericolosi unicamente per riguardo alla reputazione della famiglia del paziente. Lungerhausen poté riscontrare che ca. 1/3 delle persone morte per suicidio era affetto da psicosi endogene, mentre per i tentati suicidi la cifra corrispondente si aggirerebbe sul 15%. Per quanto concerne gli studenti morti suicidi, trovò una percentuale del 24% di psicosi depressive e del 16% di psicosi schizofreniche.

Terapia

Anche nelle p. m.-d., prototipi delle psicosi endogene, è indispensabile un costante aiuto *psicologico* da parte del medico curante e di coloro che assistono il paziente; già un breve e ripetuto alleviamento della tensione e dell'angoscia gli è di sollievo nel suo tormentoso stato di sofferenza. È importante fare continuamente cenno al carattere passeggero della malattia. Che il paziente sia da considerare malato deve essere ripetutamente impresso sia nella mente dei familiari che non lo capiscono sia in quella del paziente stesso, che nel delirio di colpa troppo spesso si ritiene erroneamente solo una persona moralmente riprovevole. Anche le *tendenze suicide*, di cui i malati non osano parlare con nessuno e che li opprimono come un peso schiacciante, dovrebbero dal medico venire fatte oggetto di prudente discussione con il paziente e fatte apparire come un qualcosa di connaturato alla malattia. La disposizione ambientale e l'impostazione del decorso della giornata andranno regolati a seconda delle possibilità offerte dai singoli casi; lo stesso dicasi per le ore di sonno e per l'assunzione del cibo.

Negli stati di agitazione *maniacale* è in genere inutile tentare di convincere il malato che egli è tale, e che quindi abbisogna di cure mediche. Psicologicamente è importante trovare il giusto equilibrio tra permissività e irrinunciabili limitazioni.

Al contrario, la *psicoterapia* vera e propria — di qualunque scuola — non è di gran giovamento negli stadi

acuti della p. m.-d.; essa può comunque tornare utile successivamente, nella eliminazione di disordini comportamentali neurotici collaterali e nel superamento dell'impatto con la realtà d'essere stati psicotici e di poterlo in ogni momento ridiventare.

In sintonia con la rilevanza assunta dai *fattori biologici* nell'insorgenza di una psicosi endogena affettiva, e partendo dall'ipotesi di lavoro che essa sia da ricercare probabilmente in un disordine passeggero nel metabolismo cerebrale, in una carenza di neurotrasmettitori nel sistema limbico, alla terapia con i moderni *psicofarmaci* spetta un posto di preminenza rispetto alla più vecchia terapia — ancor oggi comunque applicabile con certi risultati — a base di oppio. Certo, non bisogna assolutamente esitare a fare ricorso al classico trattamento *elettroconvulsivante* di Cerletti e Bini, qualora gli psicofarmaci tardassero troppo tempo a sortire l'effetto desiderato.

È opportuno pensare per tempo all'elettroshockterapia nelle depressioni profonde particolarmente tormentose, e senza controindicazioni somatiche (eseguire elettrocardiogramma!), come pure nelle *manie* agitate refrattarie alla *levomepromazina* (v. FENOTIAZINA, DERIVATI DELLA; NEUROLETTICI FARMACI), all'*aloperidolo* (v.; v. anche: NEUROLETTICI FARMACI) e al *litio* (v.), che costituiscono i farmaci d'elezione nel trattamento delle fasi maniacali per la loro azione sull'iperattività, sull'insonnia, sull'agitazione psicomotoria.

La possibilità fornita dagli psicofarmaci, di poter più rapidamente dimettere i malati dalla clinica facendo proseguire loro le cure a casa propria, e di poter addirittura curare i casi più blandi in ambulatorio, fa ricadere sulle spalle del medico operante nella pratica un'accresciuta responsabilità, derivante dal pericolo, sempre incombente, costituito dalle tendenze suicide dei depressi. Ciò vale soprattutto quando, dissolta grazie al trattamento l'inibizione psicomotoria, permane l'alterazione triste dell'umore.

Nella terapia a base di psicofarmaci bisogna altresì fare attenzione a possibili effetti collaterali, nel senso di crisi circolatorie, vegetative, lesioni miocardiche, stati confusionali deliranti e turbe extrapiramidali di seria natura. È necessario stare attenti anche a eventuali effetti nocivi sulla minzione e sull'accomodazione. A miglioramento avviatosi bisogna continuare il trattamento ancora per alcuni mesi, riducendo progressivamente le dosi.

L'unico psicofarmaco dal quale ci si possa attendere un'azione *profilattica* è il *litio* (Schou), il quale va naturalmente somministrato per lunghi periodi, anche in condizioni di benessere. L'adattamento al favorevole spettro terapeutico del litio deve avvenire sotto frequenti controlli di laboratorio, all'inizio meglio con paziente ricoverato presso una casa di cura (v. LITIO).

Kielholz ha fornito una rappresentazione schematica, assai diffusa e variamente modificata, degli *spettri d'azione* di diversi psicofarmaci antidepressivi; essa si articola secondo tre angolazioni: stimolazione delle pulsioni, attenuazione della depressione e riduzione dell'agitazione e dell'angoscia (v. ANTIDEPRESSIVI FARMACI).

Nelle fasi depressive della p. m.-d. dovranno essere usati gli antidepressivi triciclici (imipramina [v.], amitriptilina e nortriptilina [v.]), ossia quelli dotati di una azione predominante sul tono dell'umore (timolettici).

Per quanto concerne il dosaggio, bisogna tener conto della possibilità di effetti paradossi. In particolare, nel caso di alcuni farmaci, è necessario iniziare con dosi medie, e non partendo da quantità minime in crescendo; ciò in considerazione del fatto che certi farmaci sono ansiolitici e tranquillanti se dati in dose elevata, mentre in quantità ridotta svolgono un'azione stimolante, come ad es. il melitracene, dall'elevata azione timolettica.

La *terapia convulsivante* per mezzo dell'elettroshock (Cerletti e Bini) ha costituito certamente l'arricchimento più evidente in fatto di terapia, anche se si è dovuto frenare l'iniziale ottimismo. Malati agitati dalla p. m.-d. sembrano reagire in maniera più favorevole di quelli inibiti e sofferenti di tristezza vitale; quanto alle depressioni dell'età involutiva la letteratura è poi piena di comunicazioni degne di nota per i successi raggiunti, il che non siamo in grado di confermare in base alla nostra esperienza clinica.

È dubbio se il decorso fatale delle ciclotimie periodiche, visto nella sua totalità, possa essere influenzato dalla terapia convulsivante. Gli agitati depressi reagiscono bene alla terapia convulsivante, mentre gli agitati maniacali quasi per nulla, anche se ci si serva di un numero elevato di applicazioni. È più facile che, dopo il trattamento, le depressioni vengano seguite da un vero e proprio episodio ipomaniacale, da distinguere, naturalmente, dall'euforia a base organica da stimolazione cerebrale, piuttosto che una mania venga seguita da una fase subdepressiva. Il criterio di indicazione per tale terapia è dato dal grado di sofferenza del paziente e, in ogni caso, dalla durata di una fase. Alcuni malati, che presentano sempre nuove recidive dopo il trattamento convulsivante, forse perché il decorso biologico della fase non può assolutamente essere influenzato (rimane del tutto sconosciuto perché ciò accada in alcuni casi e non in altri), soffrono molto per l'artificioso oscillamento tra il venir forzatamente liberati dal tormento della depressione e quello della continua lotta interiore per non risprofondarvisi, per cui non di rado essi ci pregano di sospendere ogni trattamento attivo nei loro confronti. D'altro canto s'incontrano malati che hanno acquisito una vera e propria «mania dello shock» (*Schocksüchtigkeit*), per cui invocano lo shock con il suo effetto euforizzante ogni qualvolta vengano colpiti da una fase depressiva.

Non si è dato posto qui a dettagli concernenti le controindicazioni all'uso della terapia convulsivante, come pure a tutto ciò che riguarda le modificazioni della terapia stessa con l'uso del curaro, etc. Non consideriamo neppure degna di discussione l'applicazione della *leucotomia* nella p. m.-d.

Aspetti medicolegali. – Spesso non si può fare a meno di ricorrere alla legge per ricoverare il malato maniacale. Molte volte il profano e anche il giurista non vogliono riconoscere la malattia e ritardano il ricovero del malato quando si tratta di stati ipomaniacali, pur essendo questi ultimi insopportabili per il prossimo. Una volta dimostrata l'esistenza della mania, non vi può essere più dubbio sulla necessità di dichiarare il malato incapace di svolgere le proprie funzioni e di attribuirgli piena irresponsabilità dal punto di vista del diritto penale. Lo stesso vale per i delitti dei depressi, fra i quali è da nominare in primo luogo il cosiddetto suicidio allargato. Autotorture dovute a sentimenti di colpa sono piuttosto rare. Dal punto di vista del diritto civile bisogna tener conto che i malati depressi e suscettibili di reazioni abnormi non possono essere ritenuti completamente responsabili nello svolgimento degli affari e delle funzioni professionali. Per più ampie informazioni relative all'assistenza al malato psichiatrico, dopo la fine degli ospedali manicomiali decretata dalla legge n. 180, approvata in Italia nel maggio 1978, si rinvia alla voce PSICHIATRIA.

Non vi è in genere nella p. m.-d. indicazione per l'interruzione di gravidanza (v.).

V. anche: AFFETTIVITÀ (I, 870); ALOPERIDOLO (I, 1352); AMITRIPTILINA E NORTRIPTILINA (I, 1528); ANTIDEPRESSIVI FARMACI (II, 252); DEPRESSIVI STATI (IV, 2209); LITIO (VIII, 2290); NEUROLETTICI FARMACI.

Bibliografia

Angst J., *Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen*, in von Müller M., Spatz H., Vogel P., *Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie*, 1966, Springer, Berlin.
Arnold O. H., *Z. Nervenheilk.*, 1965, **11**, 117.
Bertozzi S., *Riv. Patol. Nerv. Ment.*, 1941, **57**, 411.
Birkmayer W., Neumayer E. *et al.*, *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1968, **80**, 832.
Bostroem A., *Z. Neurol.*, 1931, **131**, 1.
Elsässer G., *Nervenarzt*, 1950, **15**, 194.
Ey H., *Evolut. Psychiatr.*, 1955, **3**, 532.
Jung R., *Neurophysiologie und Psychiatrie*, in *Psychiatrie der Gegenwart*, I/1A, *Grundlagenforschung zur Psychiatrie*, A, 1967, Springer, Berlin.
Kendell R. E., *The Classification of Depressive Illnesses*, 1968, Oxford, Univ. Press, London.
Kielholz P., *Diagnostik und Therapie der depressiven Zustandsbilder*, 1971, 3 ed., Lehmann, München.
Kinkelin M., *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr.*, 1954, **73**, 100.
Kornhuber H., *Arch. Psychiatr. Nervenkr.*, 1955, **193**, 391.
Kraepelin E., *Z. Neurol.*, 1920, **62**, 1.
Kretschmer E., *Geniale Menschen*, 1958, 5 ed., Springer, Berlin.
Kringlen E., *Heredity and Environment in the Functional Psychoses*, 1967, Universitetsforlaget, Oslo.
Lange J., *Zirkuläres (manisch-depressives) Irresein*, in *Handbuch der Erbkrankheiten*, 1942, Leipzig.
Lemke R., *Psychiatr. Neurol. Med. Psychol. (Leipzig)*, 1951, **3**, 325.
Lopez-Ibor J., *Acta Psychiatr. Scand.*, 1952, **27**, 269.
Lundquist G., *Acta Psychiatr. Scand.*, 1945, Suppl. 35.
Lungershausen E., *Zum Problem des Suicids bei endogenen Psychosen*, in Huber G., *Schizophrenie und Zyklothymie*, 1969, Thieme, Stuttgart.
Luxenburger H., *Zirkuläres (manisch-depressives) Irresein*, in *Handbuch der Erbkrankheiten*, 1942, Leipzig.
Matussek N., *Die Catecholamin- und die Serotoninhypothese der Depression. Symposium «Das depressive Syndrom»*, Berlin, 16-17.2.1968.
Matussek P., Halbach A., Troeger U., *Endogene Depression. Eine statistische Untersuchung unbehandelter Fälle*, 1965, Urban & Schwarzenberg, München.
Mauz F., *Die Prognostik der endogenen Psychosen*, 1930, Leipzig.
Mayer-Gross W., Slater E., Roth M., *Clinical Psychiatry*, 1977, 3 ed., Baillière, Tindall & Cassell, London.
Meyer Hans-H., *Nervenarzt*, 1953, **24**, 498.
Müller M., *Prognose und Therapie der Geisteskrankheiten*, 1949, 2 ed., Thieme, Stuttgart.
Orelli A. v., *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr.*, 1954, **73**, 217.
Paskind H. A., *Arch. Neurol. Psychiatr.*, 1931, **25**, 145.
Pauleikhoff B., *Verlaufsregeln depressiver Syndrome der Schwangerschaft und des Wochenbetts. Symposium «Das depressive Syndrom»*, Berlin, 16-17.2.1968.
Perris C., *Acta Psychiatr. Scand.*, 1964, Suppl. 42.
Peters G., *Manisch-depressives Irresein*, in *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. 13/4, 1956, Springer, Berlin.
Pfeiffer W. M., *Die Symptomatik der Depression in transkultureller Sicht. Symposium «Das depressive Syndrom»*, Berlin 16-17.2.1968.
Pöldinger W., *Die Abschätzung der Suicidalität*, 1968, Huber, Bern.
Reid D. D., *Epidemiological Methods in the Study of Mental Disorders*, 1960, WHO Public Health Pap. N. 2, Geneva.
Riebeling C., *Fortschr. Neurol.*, 1957, **25**, 579.
Schmitt W., *Langfristige Verlaufsbeobachtungen. Symposium «Das depressive Syndrom»*, Berlin, 16-17.2.1968.
Schneider K., *Fortschr. Neurol.*, 1955, **23**, 1.
Schneider K., *Klinische Psychopathologie*, 1971, 9 ed., Thieme, Stuttgart.
Schou M., *Mögliche Wirkungsweisen des Lithiums. Symposium «Das depressive Syndrom»*, Berlin, 16-17.2.1968.
Selbach H., *Zur Pathophysiologie der endogenen Depression. Veldener Symposien*, Bd. V, 1969.
Sjögren T., *Zbl. Neurol.*, 1956, **135**, 125.
Slater E., *Psychiatry. Clinical Genetics*, 1953, Butterworth, London.
Smythies J. R., Coppen A., Kreitman N., *Biologische Psychiatrie*, 1970, Thieme, Stuttgart.
Stenstedt A., *Acta Psychiatr. Scand*, 1952, Suppl. 79.
Stone C. A., *Zum Wirkungsmechanismus trizyklischer Antidepressiva. Symposium «Das depressive Syndrom»*, Berlin, 16-17.2.1968.
Tuczek K., *Arch. Klaus-Stift. Vererb.-Forsch.*, 1933, **8**, 295.
Weitbrecht H. J., *Depressive und manische endogene Psychosen*, in *Psychiatrie der Gegenwart, Bd. II/8-Klinische Psychiatrie*, 1960, Springer, Berlin.
Weitbrecht H. J., *Nervenarzt*, 1964, **35**, 521.
Weitbrecht H. J., *Psychiatrie im Grundiss*, 1968, 2 ed., Springer, Berlin.
Winson Cecil L., *Psychiatr. Q.*, 1940, **14**, 184.
Zerbin-Rüdin E., *Die vielschichtigen Beziehungen der endogenen Psychosen in genetischer Sicht*, in Huber G. ed., *Schizophrenie und Zyklothymie*, 1969, Thieme, Stuttgart.

HANS JORG WEITBRECHT

MANICOMIO: V. OSPEDALE; PSICHIATRIA.

MANNA

F. *manne*; *manne en lamers*. - I. *manna*. - T. *Manna*. - S. *maná*.

Sostanza zuccherina, che cola naturalmente o per incisione da diverse specie di frassini, principalmente da *Fraxinus ornus* Sibt (famiglia Oleacee) e indurisce all'aria. Si raccoglie nell'Italia meridionale, soprattutto in Sicilia.

La manna contiene mannitolo (50-60%), fraxina, principio glicosidico verde fluorescente, che si presenta sotto forma di prismi incolori e amari solubili in acqua e in alcol, mannoso, nelle due forme mannotrioso e mannotetroso, e inoltre mucillagini e resine.

La m. trova impiego come purgante blando nella prima infanzia, a dosi di 5-10 g fino ad 1 anno e mezzo di età, e di 15-20 g fino a 3-5 anni. La sua azione è dovuta essenzialmente al mannitolo, il cui meccanismo d'azione, analogo a quello dei purganti salini, è in dipendenza dell'effetto osmotico esercitato nell'intestino, facilitato dalla scarsa diffusibilità della molecola.

La m. e il mannitolo (v.) sono citati nella F. U. VIII edizione.

EMANUELA ORTOLANI

MANNITOLO

Sin.: mannite, zucchero di manna. - F. *mannitol*. - I. *mannitol*. - T. *Mannitol*. - S. *manitol*.

Il mannitolo, è un polialcol che si presenta come una polvere bianca cristallina, di sapore dolce; p. m. 182,17, solubile in acqua. Viene liberamente filtrato dal glomerulo renale e non è praticamente riassorbito dal tubulo. La presenza di m. in elevata concentrazione nel tubulo prossimale riduce in questa sede il riassorbimento di acqua esercitando pertanto un effetto diuretico (diuresi osmotica). Il m. è infatti il più efficace diuretico osmotico disponibile (v. DIURETICI, V, 493).

Come diuretico, il m. viene impiegato nella pratica clinica per la profilassi dell'insufficienza renale acuta, per ridurre il volume del vitreo e la pressione intraoculare (v. GLAUCOMA, VII, 270), per lo più prima di un intervento chirurgico, per ridurre la pressione intracranica in pazienti con edema cerebrale (v. IPERTENSIONE ENDOCRANICA, VIII, 207) e per favorire l'escrezione urinaria di sostanze tossiche.

Il m. si impiega nella profilassi e nel trattamento della insufficienza renale acuta di varia origine (per interventi di chirurgia cardiovascolare, shock circolatorio, gravi emorragie, reazioni trasfusionali) prima che si sia stabilito un danno tubulare definitivo. In questi casi agisce con modalità non ancora del tutto chiare: uno dei fattori più importanti sembra essere il mantenimento di un flusso adeguato di urine poco concentrate con la possibilità tra l'altro di diluire eventuali sostanze tossiche presenti nel lume tubulare. L'umento dell'osmolalità dei liquidi extracellulari sarebbe poi in grado di ridurre l'edema cellulare e di aumentare il flusso ematico renale. Per la sua pro-

prietà di filtrare liberamente attraverso il glomerulo e di essere solo in minima quantità riassorbito dal tubulo, il m. viene anche impiegato come diagnostico per misurare l'entità della filtrazione glomerulare: i valori normali della clearance del m. sono di 120 ± 30 ml/min (v. CLEARANCE, IV, 124).

Nella valutazione clinica dell'oliguria acuta il comportamento del flusso urinario dopo somministrazione di m. può servire di orientamento per l'ulteriore trattamento del paziente anurico.

Il m., che per via orale non è praticamente assorbibile e provoca solo una blanda azione purgativa (v. PURGANTI), viene somministrato solo per via endovenosa. È disponibile in soluzione al 10% e al 20% in fleboclisi da 250 e 500 ml. La soluzione al 5% è pressoché isotonica. Si consiglia di iniziare con un bolo rapido, ca. 75 ml della soluzione al 20% nell'adulto, in 5-10 min onde saggiare la risposta renale.

Dopo infusione di m. sono state segnalate: cefalea, nausea, vomito, brividi, vertigine, polidipsia, sonnolenza e sensazione di costrizione toracica; nel cardiopatico il m. va usato con estrema cautela perché può provocare una rapida espansione del volume circolante.

RED.

MANNOSIDOSI

F. *mannosidose.* - I. *mannosidosis.* - T. *Mannosidose.* - S. *manosidosis.*

Definizione e generalità

La mannosidosi, individuata da Ockerman nel 1967, è una malattia da accumulo appartenente al gruppo dei difetti congeniti della degradazione delle glicoproteine. È causata dal difetto di un enzima lisosomale, l'α-mannosidasi, che idrolizza il mannoso terminale delle catene glicoproteiche.

La malattia si trasmette secondo una modalità autosomica recessiva. L'identificazione degli eterozigoti è difficile in quanto il dosaggio enzimatico nei leucociti o nei fibroblasti ha dimostrato, in alcuni casi, una sovrapposizione tra controlli e portatori obbligati.

Fisiopatologia

L'enzima carente, l'α-mannosidasi acida, è un'esoglicosidasi lisosomale che idrolizza il mannoso terminale delle catene glicoproteiche. Il deficit enzimatico determina pertanto l'accumulo intratessutale e l'eliminazione urinaria di oligosaccaridi ricchi in mannoso. Non sono stati ancora spiegati i rapporti tra l'anomalia biochimica e la semeiologia clinica. In patologia comparativa esiste un modello animale di m. nella razza bovina (razza *Angus*) con quadro biochimico eguale a quello umano, ma quadro clinico più grave (sintomatologia neurologica più accentuata e decorso rapidamente fatale).

L'enzima consta di una frazione acida attiva a pH 3,5-4,5 e di una frazione neutra attiva a pH 6-6,5.

Nella m. esiste il difetto solo della frazione acida; può essere documentato nei leucociti e nei fibroblasti con maggiore sicurezza che nel siero. L'attività α-mannosidasica acida residua, nei tessuti dei mannosidosici, può essere specificatamente attivata da alte concentrazioni di substrato e da ioni metallici. Nei soggetti affetti esisterebbe pertanto una proteina enzimatica parzialmente funzionante, che potrebbe spiegare il decorso meno severo di quello di altre malattie da accumulo. Un'altra caratteristica del deficit della α-mannosidasi è la secrezione di entrambe le frazioni, acida e neutra, nel mezzo di coltura dei fibroblasti mutanti, quantitativamente eguale a quella dei fibroblasti normali, nonostante il basso valore intracellulare dell'attività acida.

Nello striscio di sangue periferico e del midollo sono sempre presenti cellule vacuolate. L'assenza di mucopolisaccariduria patologica e la presenza di oligosaccaridi urinari contenenti mannoso sono elementi diagnostici orientativi che ricevono conferma dalla documentazione del difetto della α-mannosidasi nel siero o nei leucociti o nei fibroblasti o in altri tessuti.

Sintomatologia clinica e radiologica

La malattia esordisce generalmente verso la fine del primo anno di vita con ritardo mentale e dismorfismo facciale che richiama le forme meno gravi delle mucopolisaccaridosi. Sono presenti macrocefalia con brachicefalia, radice del naso appiattita, fronte talvolta prominente, labbra grosse, prognatismo (fig. 1), macroglossia, denti a impianto irregolare. Altre alterazioni morfologiche (collo corto, torace carenato, cifosi, lordosi o gibbosità, ernie addominali, arti sottili o tozzi) sono modeste e non costanti. Il ritardo mentale, d'intensità variabile al momento dell'esordio, è lentamente progressivo e sempre grave nei malati più anziani. Molto frequenti sono una sordità di tipo trasmissivo o misto, i disturbi del linguaggio e le infezioni recidivanti. L'epatosplenomegalia, le ernie, le alterazioni oculari (opacità della cornea o del cristallino) sono più rare. L'accrescimento staturo-ponderale è generalmente nella norma. Il quadro clinico appare comune ad altre malattie da accumulo, la *facies* sembrerebbe caratteristica (fig. 1).

L'evoluzione della malattia è favorevole sul piano della sopravvivenza in quanto la maggior parte dei soggetti raggiungono l'età adulta. La prognosi è tuttavia severa sul piano funzionale, in quanto le alterazioni morfologi-

Fig. 1. Bambina affetta da m. Età 24 mesi. Aspetto caratteristico del viso con fronte ampia, lineamenti grossolani, radice del naso appiattita, narici proiettate in avanti, aumento della distanza naso-labiale; cifosi dorsolombare; epatosplenomegalia.

che si accentuano e il ritardo mentale è sempre molto grave.

Radiologicamente si ha il quadro di una disostosi multipla. Le alterazioni, sempre presenti, variano da soggetto a soggetto anche nell'ambito di una stessa famiglia e tendono a regredire con il tempo. Non sono stati riscontrati rapporti tra gravità delle alterazioni scheletriche e quadro clinico o biochimico. A livello del cranio esistono ispessimento della volta e deformazioni causate dalla precoce sinostosi di una o più suture (brachicefalia o dolicocefalia). Le coste possono essere allargate. Le vertebre hanno un aspetto ovoidale associato sovente ad un'ipoplasia anterosuperiore delle prime vertebre lombari. Le alterazioni a livello della pelvi consistono in un'ipoplasia della regione basilare con coxa valga. Le ossa delle mani e dei piedi hanno abitualmente una trabecolatura grossolana. In un'unica ammalata è stato messo in evidenza un quadro polmonare simile a quello tipico della malattia di Niemann-Pick (v. NIEMANN-PICK, MALATTIA DI).

Diagnosi differenziale

L'*habitus* di tipo hurleriano è simile a quello di altre malattie da accumulo per difetto di enzimi lisosomali. Le diverse forme di mucopolisaccaridosi sono escluse dalla normalità della mucopolisaccariduria. La distinzione da altre oligosaccaridosi (fucosidosi, aspartilglicosaminuria) viene fatta solo in base alla documentazione dello specifico difetto enzimatico e della presenza di composti ricchi di mannoso nelle urine.

Prevenzione

Non esistono attualmente possibilità di trattamento della m. Anche l'identificazione degli eterozigoti è incerta. L'unica prevenzione è la diagnosi prenatale nelle famiglie a rischio con la selezione e l'aborto dei feti affetti.

Bibliografia

Farriaux J. P., *La mannosidose*, in *Les oligosaccharidoses*, 1977, Crouan & Roques, Lille, p. 89.

Hutelberg B., Masson P. K., *Biochim. Biophys. Acta*, 1977, **481**, 573.

Spranger J., Gehler J., Cantz M., *Radiology*, 1976, **119**, 401.

Yunis J. J., Lewandowski R. C. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1976, **61**, 841.

ROSANNA GATTI E CARLA BORRONE

MANNOSO: v. GLICIDI (VII, 320); MANNA.

MANO

F. *main.* - I. *hand.* - T. *Hand.* - S. *mano.*

SOMMARIO

ANATOMIA

Cenni di anatomia sistematica

La mano, il segmento più distale dell'arto toracico, comprende quanto è posto caudalmente all'articolazione radiocarpica.

Scheletro

Le ossa della m. (fig. 1), in numero di 27, si distinguono in 3 gruppi: il *carpo*, il *metacarpo* e le *falangi*.

Il carpo è costituito da 8 ossa brevi disposte in 2 file. Nella filiera prossimale, in senso lateromediale, sono compresi lo scafoide, il semilunare, il piramidale e il pisiforme; nella filiera distale, il trapezio, il trapezoide, il grande osso e l'uncinato.

Il metacarpo è costituito da 5 ossa lunghe distinte dall'esterno all'interno in 1°, 2°, 3°, 4° e 5° metacarpo, che delimitano fra loro i cosiddetti spazi interossei.

Le falangi costituiscono lo scheletro delle dita della m. Ogni dito è formato da 3 ossa che si articolano fra loro, distinte, in senso prossimo-distale, in 1ª, 2ª e 3ª falange; solo il pollice ne possiede due.

Sono poi da considerare le ossa sesamoidi, piccole, della grandezza di un chicco di grano, localizzate o nello spessore di alcuni tendini o in vicinanza di alcune articolazioni. Particolarmente

Fig. 1. Scheletro della m. osservato radiograficamente: Y) radio; Z) ulna; A) scafoide; B) semilunare; C) piramidale; D) pisiforme; E) trapezio; F) trapezoide; G) grande osso; H) uncinato; I) metacarpi; 1) 1ª falange; 2) 2ª falange; 3) 3ª falange.

frequente è il riscontro di 2 ossa sesamoidi sulla faccia palmare dell'articolazione metacarpofalangea del pollice.

Articolazioni

1. *Articolazione radiocarpica.* – Tale articolazione è interposta tra la m. e l'avambraccio e prende nome di articolazione radiocarpica, perché soltanto il radio prende parte diretta alla sua costituzione, essendo l'ulna separata dalla superficie articolare del carpo per mezzo del legamento triangolare.

2. *Articolazioni intrinseche della mano.* – Possono essere divise in 5 gruppi.

a) *Articolazioni delle ossa del carpo fra loro o articolazioni carpiche.* – Comprendono: le articolazioni tra le singole ossa della 1ª filiera del carpo; le articolazioni tra le singole ossa della 2ª filiera e infine l'articolazione delle due filiere fra loro (mediocarpica).

b) *Articolazioni del carpo con il metacarpo.* – Le ossa della filiera distale del carpo si articolano con la base delle ossa metacarpali formando le articolazioni *carpometacarpiche.*

c) *Articolazioni intermetacarpiche.* – Il 1° metacarpale è indipendente; gli altri 4 si articolano fra loro, in corrispondenza dell'estremità prossimale e sono uniti per mezzo di legamenti in corrispondenza delle loro estremità distali.

d) *Articolazioni metacarpofalangee.* – Uniscono ciascuna delle estremità distali delle ossa metacarpali alla 1ª falange corrispondente.

e) *Articolazioni interfalangee delle dita.* – La 1ª falange si articola con la 2ª e questa con la 3ª formando, per ciascun dito, due ginglimi trocleari, che hanno gli stessi caratteri morfologici.

Muscoli

I muscoli della m. sono 19, divisi in tre logge, tutte situate nella regione palmare:

a) una loggia laterale o *eminenza tenare*, che contiene principalmente i muscoli destinati al pollice: abduttore breve, flessore breve, opponente e adduttore;

b) una loggia mediale o *ipotenare*, che comprende i muscoli destinati al mignolo: abduttore, flessore breve, opponente;

c) una loggia mediana, che corrisponde alla parte mediana della m., in cui sono posti i 4 muscoli lombricali, i 3 interossei palmari e i 4 muscoli interossei dorsali.

A questi va aggiunto il muscolo palmare breve, pellicciaio della regione ipotenare.

Ai tendini flessori e ai tendini estensori delle dita sono annessi dei condotti osteofibrosi (i quali servono come pulegge di riflessione ai tendini, nell'estensione o nella flessione) e delle guaine mucose (che hanno il compito di facilitare il movimento dei tendini nei condotti o guaine fibrose).

Aponeurosi

Si distinguono le aponeurosi della faccia palmare da quelle della faccia dorsale.

Le aponeurosi palmari sono 2: una superficiale e una profonda. La prima è composta di 3 parti: una parte intermedia o aponeurosi palmare media, e 2 parti laterali: una tenare e una ipotenare. La seconda è posta profondamente ai tendini flessori e ricopre i muscoli interossei.

Anche nelle aponeurosi dorsali si distinguono una fascia superficiale e una fascia profonda.

Arterie

Molto sinteticamente ricordiamo che la palma della m. e le dita sono nutrite dalle due arcate palmari (fig. 2): superficiale e profonda. La superficiale riceve apporto dall'arteria ulnare mentre la profonda riceve sangue prevalentemente dall'arteria radiale. L'irrorazione delle dita è garantita da un complesso sistema anastomotico, e precisamente: dalle arterie digitodorsali che originano dall'unione delle arterie intermetacarpiche dorsali

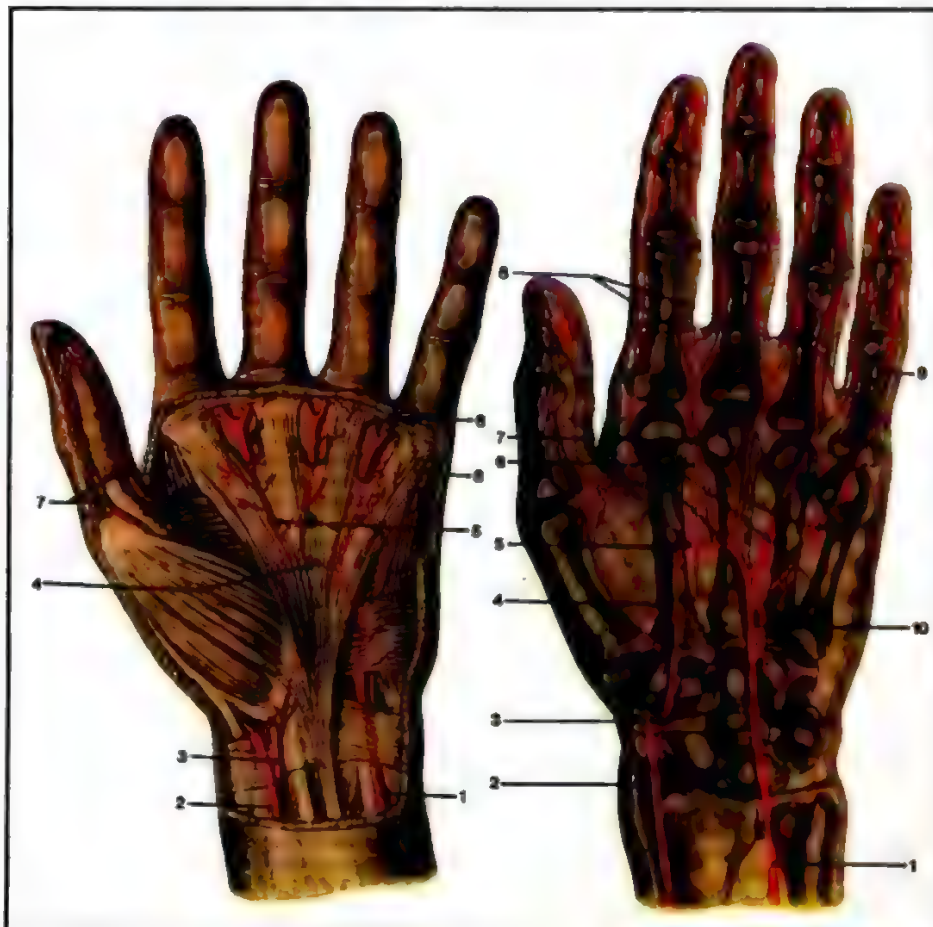



Fig. 2. Arterie della m. *A sinistra*: 1) arteria ulnare; 2) arteria radiale; 3) arteria radio-palmare; 4) arcata palmare superficiale; 5) arterie digitali palmari comuni; 6) arterie digitali palmari proprie (porzione iniziale); 7) arterie digitali palmari proprie del pollice; 8) arteria digitale palmare mediale del mignolo. *A destra*: 1) arteria ulnare; 2) arteria radiale; 3) arteria radio-palmare; 4) arcata palmare profonda; 5) arcata palmare superficiale; 6) arteria intraossea anteriore; 7) arteria digitale palmare comune; 8) arterie digitali palmari proprie; 9) arteria digitale palmare mediale del mignolo; 10) arteria ulnopalmare.

(rete arteriosa dorsale del carpo, formata dalle arterie radiale, ulnare, interossee dorsale e volare) con i rami perforanti delle arterie intermetacarpiche volari; dalle arterie digitali palmari proprie (si originano dalla fusione delle arterie digitali palmari comuni, rami dell'arcata palmare superficiale, con le arterie intermetacarpiche palmari, rami dell'arcata palmare profonda).

Il pollice riceve un solo ramo dall'arteria radiale, ramo che a livello metacarpofalangeo si sfiocca in 4 rami che provvedono all'irrorazione di tutto il primo dito. Per il mignolo, i rami digitali possono derivare direttamente o dall'arteria ulnare o dall'arcata palmare profonda.

Vene

Le vene superficiali della palma della m. formano un *plesso venoso volare superficiale*, il quale si scarica (ai lati) mediante vene che si uniscono alle vene dorsali, e (nella parte mediale) in vene che si continuano con le vene del polso e dell'avambraccio. Nella regione dorsale le vene possono costituire un plesso venoso superficiale dorsale oppure può venirsi a formare (come succede nella maggior parte dei casi) un'*arcata venosa superficiale dorsale della m.*, che si continua in 2 grossi canali venosi, i quali si dirigono nell'avambraccio per costituire medialmente il gruppo delle *vene ulnari superficiali*, tra cui, più importante, la *vena basilica dell'avambraccio*, e lateralmente il gruppo delle *vene radiali superficiali*, tra cui più importante la *vena cefalica dell'avambraccio*.

Nervi

Per quanto riguarda l'innervazione motoria dei muscoli della m., essa deriva dai rami terminali del plesso brachiale (v. BRACHIALE PLESSO) e precisamente:

a) dal nervo mediano (muscoli abduttore breve del pollice, opponente del pollice, capo laterale del flessore breve del pollice, 1° e 2° lombricale);

b) dal nervo ulnare (muscoli dell'eminenza ipotenare e muscoli palmare breve, 3° e 4° lombricale, interossei volari e dorsali, adduttore del pollice e capo mediale del flessore breve del pollice).

Per quanto riguarda invece l'innervazione sensitiva della m., essa è così ripartita tra i rami terminali del plesso brachiale:

a) nel versante palmare vi sono due territori innervati rispettivamente dal nervo mediano (lato radiale) e dal nervo ulnare (lato ulnare); la linea di demarcazione divide a metà il 4° dito;

b) nel versante dorsale vi sono tre territori innervati da: 1) nervo radiale (metà radiale di carpo e metacarpo, pollice, falange prossimale del 2° dito e metà radiale della falange prossimale del 3° dito); 2) nervo ulnare (metà ulnare di carpo e metacarpo, mignolo, 1ª falange e metà ulnare della 2ª e 3ª falange del 4° dito, metà ulnare della prima falange del 3° dito); 3) nervo mediano: 2ª e 3ª falange del 2°, 3° e 4° dito (metà radiale).

I nervi digitali, si anastomizzano fra loro formando nel sottocute e nel derma numerosissimi plessi. Il polpastrello del dito presenta numerose terminazioni nervose.

Per più ampie informazioni sull'anatomia sistematica della m., v. ARTO (II, 1123).

Anatomia funzionale

Lo svolgimento delle numerosissime attività necessarie per una normale vita di relazione richiede una funzionalità corretta della m. A seconda delle varie circostanze la m. è capace di una presa forte e di un tono delicato, di assumere forme e atteggiamenti che possono vicariare il linguaggio parlato o compiere movimenti complessi, così importanti nel campo della vita sociale, lavorativa e affettiva.

La complessa funzione della m. è infatti la conseguenza dell'equilibrio armonico esistente fra i lunghi muscoli (flessori ed estensori), i muscoli delle eminenze tenare, ipotenare, e infine i muscoli intrinseci. Una qualsiasi causa che alteri questo rapporto, per il prevalere di un sistema sull'altro, implica l'instaurarsi di quadri clinici più o meno evidenti, con perdita, talvolta grave, di una o più funzioni. Ricerche di anatomia macroscopica, indagini cliniche e strumentali mediante studi elettrodiagnostici ed elettromiografici (con o senza blocco anestetico dei nervi motori), eseguiti durante lo svolgimento d'interventi di chirurgia riparatrice della m., hanno permesso di focalizzare l'azione singola di alcuni muscoli e, in particolare, di correlare le attività sinergiche di gruppi muscolari delineando così il meccanismo di movimenti semplici e complessi del polso e delle dita.

Nell'analisi dei singoli movimenti della m. occorre considerare che la particolare anatomia topografica delle singole strutture è direttamente responsabile dell'efficienza e della precisione del movimento.

Si è potuto stabilire, mediante uno studio roentgencinematografico che la flessione della m. s'inizia in corrispondenza dell'articolazione radiocarpica e quindi nella mediocarpica, mentre l'estensione inizialmente si svolge nella mediocarpica per poi completarsi nella radiocarpica. La deviazione radiale del polso si attua nell'articolazione mediocarpica e la deviazione ulnare soprattutto nella radiocarpica.

Si è calcolato, con questa metodica di studio, che ca. il 60-70% del movimento di flessione della m. e il 55-60% della deviazione ulnare si svolgono nella radiocarpica, mentre il 75-85% dell'estensione si compie nella mediocarpica e il 60-65% della deviazione radiale nella mediocarpica. Si è altresì stabilito che qualsiasi movimento attivo della m. coinvolge gruppi di muscoli e non può essere provocato dalla contrazione individuale di uno solo di essi.

Ad es., perché si compia un semplice atto, quale la flessione di un dito, è richiesta la partecipazione diretta dei flessori superficiale e profondo delle dita, la compartecipazione degli interossei e dei lombricali e l'ausilio indiretto degli estensori radiale e ulnare del carpo.

La flessione della m. richiede la contrazione dei flessori radiale e ulnare del carpo, del piccolo palmare con la compartecipazione dei flessori delle dita e degli abduttori (lungo e breve) del pollice.

L'estensione si attua per l'azione degli estensori radiali (lungo e breve) e ulnare del carpo e con l'intervento degli estensori comuni e propri delle dita e del lungo estensore del pollice.

La deviazione radiale è causata dall'abduttore lungo del pollice, dall'estensore radiale lungo del carpo e dal flessore radiale del carpo; la deviazione ulnare è dovuta invece all'azione dei muscoli estensore e flessore ulnare del carpo.

Si sottolinea il fatto che il flessore radiale del carpo è un valido flessore; contraendosi al massimo inclina la m. radialmente. Il flessore ulnare provoca, contraendosi, la flessione della m., ma, in particolare, facilita un movimento di supinazione e deviazione ulnare della m. stessa sull'avambraccio.

Un altro muscolo che flette il polso è il muscolo abduttore lungo del pollice. Questi agisce sul polso solo dopo che si è prodotta la flessione e la completa abduzione del 1° metacarpo, deviando altresì radialmente la m., sempre che il muscolo si contragga simultaneamente ai muscoli abduttore breve del pollice ed estensore ulnare del carpo.

Gli estensori radiali lungo e breve del carpo, se si contraggono simultaneamente, estendono la m. deviandola radialmente. Stimolando isolatamente l'estensore lungo si è appurato che esso è in particolare il responsabile della deviazione radiale; l'estensore breve provoca solo ed esclusivamente un movimento di estensione.

Il flessore comune profondo delle dita è soprattutto un flessore della falange distale e della prima articolazione interfalangea; il flessore superficiale agisce sulla falange media e, quando la m. è estesa, sulla falange prossimale.

In linea generale, quando i muscoli lunghi flessori si contraggono simultaneamente, provocano la flessione dell'interfalangea distale e prossimale (solo occasionalmente il flessore comune profondo delle dita flette la interfalangea distale senza provocare la flessione della prossimale). La flessione del pollice richiede l'azione del flessore lungo, dei muscoli tenari e la partecipazione indiretta del muscolo abduttore lungo e dei muscoli estensori del 1° dito.

L'azione del flessore lungo provoca la sola flessione della falange distale, non essendo in grado di flettere simultaneamente anche le articolazioni metacarpofalangea e trapeziometacarpale.

L'estensore lungo del pollice provoca l'estensione completa delle falangi distale e prossimale adducendo altresì il pollice stesso.

L'efficienza di questo muscolo è ulteriormente potenziata dalla contrazione dell'estensore ulnare del carpo. L'estensore breve del pollice, a sua volta, è responsabile dell'estensione della metacarpofalangea; in particolare questo muscolo svolge la funzione di abduttore del pollice.

Il muscolo abduttore lungo del pollice estende il metacarpo e quindi, secondariamente, flette e abduce la m. L'importante azione di opposizione del pollice è provocata dall'azione dei muscoli tenari. Essa è favorita dalla particolare morfologia articolare del primo raggio. L'ampiezza di escursione articolare aumenta progressivamente procedendo dalle articolazioni distali a quella più prossimale.

L'articolazione interfalangea, diartrosi del genere ginglimo trocleare, svolge soltanto movimenti di flessoestensione; la metacarpofalangea, diartrosi del genere condiloartrosi, permette movimenti di flessoestensione, di lateralità, di rotazione assiale; la trapeziometacarpale, diartrosi a sella o ad incastro reciproco, consente i più ampi movimenti, in particolare quello di circumduzione.

L'opposizione del 1° dito s'inizia con l'attivazione dell'abduttore breve del pollice, che svolge il più ampio movimento di antepulsione, flettendo, pronando e deviando ulnarmente la 1ª falange ed estendendo la 2ª. Segue poi l'opponente, che antepone, adduce e prona il primo metacarpo e, infine, per le contrazioni del flessore breve, il polpastrello del pollice si trova contro il polpastrello delle altre dita, con una maggiore deviazione ulnare e una rotazione più spinta.

Una volta ottenuta questa opposizione, il movimento assume forza per la contrazione dell'adduttore, che flette altresì la falange prossimale ed estende la distale spostando infine il 1° metacarpo verso il 2°.

I muscoli ipotenari svolgono un ruolo importante nell'azione del 5° dito, che ha una sufficiente mobilità soprattutto a livello dell'articolazione tra uncinato e metacarpo, per cui risultano possibili modesti movimenti di rotazione di notevole importanza funzionale quando il 1° dito si oppone al 5°.

Alla luce di recenti e più moderni studi di anatomia funzionale, particolare importanza è venuta ad assumere, anche ai fini diagnostici e terapeutici, la complessa struttura dell'apparato estensore della m. e delle dita, che per la sua intima unione con i tendini dei muscoli intrinseci costituisce un meccanismo complesso dal cui equilibrio dipende totalmente l'articolarità delle metacarpofalangee e interfalangee. Dal funzionamento armonico di queste formazioni anatomiche origina l'attività estensoria e, per l'azione antagonista dei flessori, la funzione propria di tutta la m.

L'apparato estensore della m. è costituito da un sistema che comprende i tendini estensori delle dita e i tendini dei muscoli interossei e lombricali uniti fra loro da fibre trasverse e oblique, che formano la cosiddetta lamina o benderella triangolare, situata sul lato radiale e ulnare della 1ª falange.

Caratteristica fondamentale dell'apparato estensore è l'intima connessione esistente tra il tendine, le formazioni capsulolegamentose e i *retinacula* dei flessori.

Sul dorso della m. l'apparato estensore è mosso dalla azione del muscolo estensore lungo delle dita, mentre l'estensore breve e lungo del pollice, l'estensore proprio dell'indice e l'estensore proprio del 5° dito, per la loro diversa origine, hanno un'individualità anatomica e funzionale propria.

L'apparato estensore presenta sulla regione dorsale della m. un insieme di formazioni tendinee, appiattite, a forma di linguette, che divergono a ventaglio verso le dita unendo fra loro i singoli tendini.

Anche in vicinanza delle articolazioni metacarpofalangee, i tendini dell'estensore comune delle dita sono uniti da piccole linguette tendinee, conosciute con il nome di connessioni intertendinee a direzione obliqua; dal tendine del dito medio vanno verso l'indice e l'anulare e dall'anulare verso il 5° dito, per cui l'estensione isolata del 3° e del 4° dito è resa difficoltosa se si mantiene la flessione del 2° e del 5° dito, mentre, al contrario, il 2° e il 5° possono estendersi comunque grazie all'azione degli estensori propri. L'estensione isolata del 3° e del 4° dito, a pugno chiuso, è quindi incompleta; è possibile solo per 40° ca.

L'apparato dorsale delle dita è costituito dal tendine dell'estensore comune e dai tendini dei lombricali e interossei che convergono verso le articolazioni metacarpofalangee e interfalangee. Il tendine dell'estensore comune, combinandosi con le altre formazioni anatomiche in corrispondenza della superficie dorsale della metacarpofalangea, viene ad essere integrato in un'espansione fibrosa in cui sono inserite fibre a decorso obliquo e trasverso, disposte dorsalmente e lateralmente all'articolazione metacarpofalangea.

Le fibre oblique e trasverse decorrono sul dorso e in ciascun lato della superficie articolare con direzione volare e distale, inserendosi in numerosi punti e precisamente sulla parte laterale della base della falange prossimale, sul legamento collaterale e infine, più distalmente, sul legamento trasverso profondo in corrispondenza del piatto fibrocartilagineo volare dell'articolazione metacarpofalangea.

La funzione precipua di questa espansione fibrosa meglio conosciuta con il termine «cappuccio degli estensori», è di fissare il tendine estensore all'articolazione metacarpofalangea, equilibrando costantemente il tendine sopra l'asse dell'articolazione stessa e facilitando altresì, per l'obliquità delle fibre, lo scorrimento del tendine in senso prossimale e distale alla medesima durante la flessione o estensione del dito.

La superficie inferiore del tendine è altresì inserita, per mezzo di sottili lacinie fibrose, o sul dorso della capsula metacarpofalangea o sulla base della 1ª falange direttamente sulla superficie osteoperiostea.

Queste lacinie sono completamente rilasciate quando l'articolazione è flessa, mentre sono in completa tensione quando l'estensore è contratto.

L'estensore comune in corrispondenza dell'articola-

zione metacarpofalangea è in intima unione con la porzione terminale dei tendini dei muscoli interossei e lombricali. Il tendine estensore, infatti, penetra profondamente nell'espansione fibrosa degli interossei, espansione che è formata da un gruppo di fibre divergenti che decorrono dalla metacarpofalangea fino alla base della falange media. Per la maggior parte le fibre decorrono parallelamente alla falange prossimale e vanno a terminare sopra l'intera ampiezza della base della falange media, mentre altre fibre periferiche decorrono lateralmente. Si viene così a formare una lamina di tessuto connettivale di forma triangolare, chiamata lamina o benderella triangolare, che si estende dalla base della 1ª falange e, decorrendo sui lati della falange stessa, giunge sino alla 1ª articolazione interfalangea.

La lamina o benderella triangolare presenta, in corrispondenza della porzione laterale della falange prossimale, un margine libero intimamente connesso con il tendine del muscolo interosseo corrispondente.

È bene ricordare che il tendine del muscolo interosseo ha una duplice inserzione: una parte si ancora sul tubercolo laterale della base della falange prossimale, dove viene a confondersi con l'espansione dell'apparato estensore; l'altra parte raggiunge la lamina o benderella triangolare costituendone appunto il margine libero.

Anche il tendine del muscolo lombricale si unisce al margine libero, sul lato radiale della falange, della lamina triangolare.

Dorsalmente, in corrispondenza del terzo medio della falange prossimale, l'espansione dorsale viene quindi ad essere costituita da una porzione centrale e da due lamine o benderelle triangolari laterali.

La parte centrale, corrispondente alla continuazione del tendine dell'estensore comune delle dita, decorre sopra la parte dorsale della capsula della 1ª articolazione interfalangea, tra un legamento collaterale e l'altro.

Questa porzione centrale aderisce intimamente alla capsula e si inserisce su di una cresta subito al di sopra della linea articolare della base della 2ª falange e su di un piccolo tubercolo situato distalmente alla cresta stessa. Le lamine o benderelle triangolari continuano su ogni lato della 1ª interfalangea, raggiungono il dorso della 2ª falange, si uniscono fra loro subito dopo il tubercolo della 2ª falange per formare una linguetta terminale, che s'inserisce alla base della 3ª falange sulla porzione dorsale della capsula, fra i legamenti collaterali, subito dopo la cartilagine articolare che riveste la base della 3ª falange. Una porzione sottile di essa si prolunga quindi lungo il dorso della 3ª falange, fin sotto la radice e il letto ungueale.

Sopra la 1ª interfalangea, fibre trasverse e arciformi, così definite per il loro decorso, s'inscrivono nella porzione superomediale delle benderelle o lamine triangolari laterali, ancorando così l'intera espansione ai legamenti collaterali e sul piatto volare della 1ª interfalangea.

La direzione, la localizzazione e la funzione di queste fibre sono simili a quelle dell'apparato dorsale sopra la metacarpofalangea. Queste fibre fissano l'apparato sulla 1ª interfalangea e contribuiscono a rendere relativamente indipendente l'azione della parte centrale dell'apparato estensore e delle benderelle laterali, la cui funzione è di trasmettere l'azione dell'estensore comune alla 2ª e 3ª falange, quando la porzione centrale dell'estensore stesso finisce di agire. È opportuno ricordare che la porzione centrale dell'estensore comune trasmette la propria azione solo quando le benderelle laterali sono tese al massimo dai loro muscoli motori o quando sono completamente rilasciate.

In corrispondenza dell'articolazione metacarpofalangea del pollice, l'apparato estensore è rappresentato dal tendine estensore lungo del pollice, incrociato da fibre arciformi, che sono unite con delle espansioni provenienti dall'abduttore breve e dall'abduttore lungo del pollice.

Il tendine dell'estensore lungo del pollice decorre profondamente all'apparato dorsale sul lato ulnare dell'articolazione metacarpofalangea e, in corrispondenza della falange distale, si appiattisce inserendosi con un'ampia base.

L'estensore breve del pollice, invece, decorre più profondamente nell'apparato dorsale, in prossimità della porzione centrale dell'articolazione metacarpofalangea. Non infrequentemente un'espansione longitudinale si diparte dall'estensore breve per raggiungere l'estensore lungo del pollice. In questo caso, quando il 1° metacarpo è addotto sul 2°, una contrazione dell'estensore breve del pollice può produrre un'estensione della falange distale.

Fibre arciformi, che si dipartono dall'inserzione dell'abduttore breve del pollice, incrociando i due estensori, si uniscono, spesso in maniera poco evidente, a delle fibre che provengono dall'inserzione dell'adduttore del pollice. L'apparato estensore, in tal modo, viene ad essere ancorato in corrispondenza dell'articolazione metacarpofalangea, e si rende possibile il movimento longitudinale di scorrimento del breve e del lungo estensore. Le fibre arciformi che provengono dall'abduttore breve e dall'adduttore del pollice possono trasmettere la loro azione alla falange distale, favorendo così l'estensione della stessa.

Clinicamente questa estensione può essere osservata sia nei casi di paralisi dell'estensore lungo e breve del pollice, quando cioè il paziente usa i muscoli tenari per opporre il pollice, sia in pazienti con lesione traumatica dell'estensore lungo e breve, prossimalmente all'articolazione metacarpofalangea. In tal caso l'opposizione del pollice produce anche un'estensione della falange distale.

L'apparato estensore del pollice, giunto sull'interfalangea, si allarga sopra l'intera ampia base della falange distale, unendosi intimamente con la capsula articolare.

L'apparato dorsale del pollice non ha le benderelle laterali, ma, su ambedue i lati, ha un margine libero (quello del lato radiale è più pronunciato) che è in continuazione rispettivamente con l'espansione tendinea dell'abduttore breve del pollice, sul lato radiale, e con l'adduttore del pollice, sul lato ulnare.

La conoscenza dell'anatomia dell'apparato estensore della m. e lo studio dei pazienti che giungono all'osservazione permettono di trarre interessanti conclusioni.

L'apparato dorsale delle dita, escluso il pollice, è situato in maniera tale da essere volare rispetto all'asse di flessoestensione del dito in corrispondenza dell'articolazione metacarpofalangea, mentre è dorsale all'asse di flessoestensione in corrispondenza della prima e seconda interfalangea.

Qualsiasi trazione effettuata sul tendine estensore comune delle dita, prossimalmente alla metacarpofalangea, produrrà un'estensione e un'iperestensione della falange prossimale, una lieve estensione della falange intermedia e una lievissima estensione della distale.

Se i muscoli lombricali e interossei vengono stimolati mentre il tendine estensore comune delle dita è tenuto nella massima contrazione, la relativa indipendenza delle benderelle laterali, attraverso cui viene trasmessa l'azione, permette un'ulteriore estensione della falange media e distale.

Se il tendine estensore comune è rilasciato, ma si stimolano gli interossei e i lombricali, la metacarpofalangea

si flette fortemente, perché la spinta del muscolo intrinseco agisce volarmente all'asse della flessoestensione della metacarpofalangea. Comunque, la falange media e quella distale si estendono al massimo per l'azione delle lamine o benderelle triangolari laterali, che sono dorsali all'asse di flessoestensione delle interfalangee.

In condizioni normali, i muscoli lombricali non producono abduzione dell'indice e del medio, né adduzione del 4° e del 5° dito.

Abduzione e adduzione delle dita, qualora queste siano estese, sono principalmente prodotte dai muscoli interossei.

Con la m. chiusa a pugno, il flessore lungo adduce le dita, mentre a m. estesa l'abduzione è provocata dall'estensore comune.

Gli interossei producono, simultaneamente, flessione della metacarpofalangea e deviazione laterale.

In una m. di un paziente normale, mediante anestesia locale, si è constatato quanto segue:

a) con il dito tenuto passivamente in estensione in tutte e tre le articolazioni, l'apparato dorsale è a riposo. Questa osservazione è oltremodo significativa, a nostro avviso, in quanto condiziona la condotta terapeutica relativa al «dito a martello», cioè alla lesione del tendine estensore a livello della seconda articolazione interfalangea. Infatti, contrariamente a quanto proposto da numerosi AA. in questo tipo di lesioni, il dito non va tutelato con la metacarpofalangea in atteggiamento di estensione, la 1ª interfalangea in flessione e la 2ª interfalangea in iperestensione, ma tutte e tre le articolazioni del dito debbono essere tutelate in una posizione di estensione;

b) estendendo passivamente la falange prossimale, l'apparato dorsale si tende in corrispondenza della metacarpofalangea e della 1ª interfalangea, e si rilascia sull'interfalangea distale;

c) l'apparato dorsale si tende quando la metacarpofalangea e la 1ª interfalangea sono iperestese, ma è ancora possibile flettere ed estendere l'interfalangea distale. Al contrario, se si flettono fortemente la metacarpofalangea e le interfalangee, l'apparato estensore risulta completamente rilasciato su tutte e tre le articolazioni, e il paziente è incapace di estendere o di flettere ulteriormente la falange distale;

d) la falange distale si estende per mezzo delle benderelle laterali solo dopo che l'estensore comune ha stabilizzato le falangi prossimale e media o quando le benderelle laterali obbligano la metacarpofalangea in estensione.

PATOLOGIA

Deformità congenite

Le malformazioni congenite della m., di sempre più frequente riscontro, possono instaurarsi per difetti dell'abbozzo germinativo (malformazione primaria) o per danni embrionali da parte di fattori ambientali o malattie intrauterine (malformazioni secondarie), quali l'anossia, le radiazioni, alcune malattie infettive (rosolia, toxoplasmosi, etc.), carenze vitaminiche, alterazioni ormonali, intossicazioni da droghe, da farmaci, etc.

Poiché l'abbozzo di un arto compare quattro settimane dopo il concepimento e si sviluppa rapidamente nelle tre settimane che seguono, ogni *noxa* in grado di influenzare lo sviluppo deve appunto agire in questo lasso di tempo o subito prima. Si hanno così numerosissime deformità la cui entità anatomopatologica può variare dall'assenza completa dell'arto superiore ad un abnorme sviluppo nel numero e nelle dimensioni delle dita, o associarsi in modo tale da rendere difficile qualsiasi tentativo di classificazione.

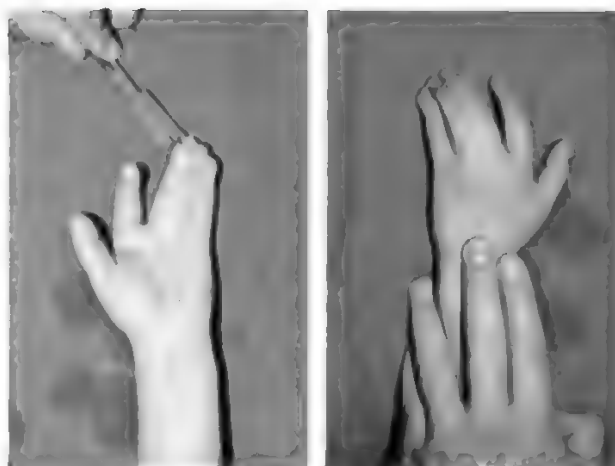



Fig. 3. Quadri clinici di sindattilia. (*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia*).

In questo capitolo, per semplicità e chiarezza, le deformità congenite della m. saranno descritte secondo la classificazione proposta da Swanson, Barsky ed Entin, trattando esclusivamente le forme di più frequente riscontro clinico.

Malformazioni congenite per mancata differenziazione delle parti

1. *Sindattilia.* – Si parla di sindattilia quando due o più dita sono unite fra loro (fig. 3). La deformità può essere isolata, cioè localizzata ad una sola m., o simmetrica, nelle due m.; può interessare anche i piedi, può osservarsi associata ad altre malformazioni. L'unione fra le dita può essere rappresentata da una semplice membrana interdigitale, quale si riscontra nei palmipedi (sindattilia lassa), oppure le dita possono essere intimamente unite (sindattilia serrata) senza alterazioni strutturali dello scheletro, oppure, nei quadri clinici più gravi, con fusione ossea delle falangi. In questi ultimi casi anche l'apparato tendineo e quello vascolonervoso possono essere fusi insieme. L'unione della sola porzione terminale delle dita viene definita acrosindattilia. Il trattamento di queste deformità è prettamente chirurgico.

2. *Stati di contrattura.* – Si hanno per una mancata differenziazione dei muscoli e delle strutture capsulolegamentose. In questo gruppo viene inscritto il *pollice a scatto congenito* (fig. 19; v. sotto, a col. 398, *tenosinoviti aspecifiche*), l'*artrogriposi della mano* (v. ARTROGRIPOSI) e, infine, la *campodattilia*. È quest'ultima una deformità in flessione di uno o più dita. Generalmente è il 5° dito ad essere interessato. La deformità, a carattere familiare, può essere associata a trisomia 18; spesso coesiste aplasia o ipoplasia degli intrinseci e, se la deformità interessa il 1° dito, aplasia dell'estensore breve del pollice. Nei soggetti giovani, la flessione del polso, detendendo il flessore superficiale, permette una riduzione parziale delle deformità che, se non corretta chirurgicamente, comporta nel prosieguo dello sviluppo la lussazione della 1ª articolazione interfalangea.

3. *Deviazione laterale per anomalia asimmetrica delle dita.* – In questo gruppo sono comprese le *clinodattilie*. Sono queste deformità caratterizzate da un valgismo marcato delle dita. Generalmente è interessato il 5° dito,

che si presenta curvo verso il 4° e lievemente flesso. L'esame radiografico evidenzia altresì alterazione del profilo dell'epifisi distale della 2ª o della 3ª falange a seconda che la clinodattilia interessi la 1ª o la 2ª articolazione interfalangea.

Il trattamento è chirurgico e consiste nell'osteotomia di allineamento della falange interessata dalla deformità.

Malformazioni congenite per arresto di sviluppo
Sono malformazioni caratterizzate da arresto di sviluppo dell'arto o di un suo segmento. Gli arresti di sviluppo si distinguono in trasversali, intermedi e longitudinali. Negli arresti di sviluppo trasversali sono comprese le cosiddette *amputazioni congenite*, dall'*afalangia* (assenza delle falangi) all'*amelia* (assenza dell'arto o di un suo segmento). Generalmente il moncone residuo si presenta già pronto per la necessaria protesizzazione. Talvolta, alla parte distale del moncone, aderiscono dita rudimentali che debbono essere chirurgicamente rimosse prima della protesizzazione. In questo gruppo rientrano altresì l'*acheria* (assenza congenita della mano) e l'*adattilia* (assenza congenita di uno o più dita). L'adattilia, se limitata ad uno o due dita, non determina particolari deficit funzionali, a meno che non si tratti di un'adattilia del pollice che, determinando l'impossibilità di una presa valida, richiede l'intervento chirurgico di pollicizzazione, il trasferimento cioè di un dito sul primo raggio a sostituzione del pollice assente.

L'arresto di sviluppo intermedio comprende in particolare la *focomelia* (v. EMBRIOPATIE E FETOPATIE, V, 1281; EMBRIOFTORIA, V, 1193; MALFORMAZIONI).

Nel gruppo di arresto di sviluppo longitudinale sono comprese le *emimelie*, deformità caratterizzate dall'assenza di parte o di metà dell'arto nella sua porzione distale, quale si riscontra nella *m. torta radiale* (fig. 4) (emimelia radiale parassiale) e nell'*assenza congenita dell'ulna* (emimelia ulnare parassiale). La m. torta radiale è una delle deformità di più frequente riscontro. Spesso bilaterale, può associarsi ad altre anomalie. La m. può essere formata, ma più spesso vi è assenza o ipoplasia del pollice e delle ossa radiali del carpo. Il polso è deviato radialmente e, nei casi più gravi o non trattati, forma un angolo retto con l'avambraccio. L'ulna è corta, spessa, incurvata radialmente; le dita sono flesse; la motilità della m. limitata.

Il trattamento di questa deformità è esclusivamente chirurgico.

L'assenza congenita dell'ulna è di meno frequente riscontro. Di solito si notano ipoplasia dell'ulna e, raramente, assenza delle ossa carpali del lato ulnare e del terzo, quarto, quinto raggio. Spesso la deformità si accompagna a lussazione o sublussazione del capitello radiale con una deformità in escurvato del radio. In genere la funzione della m. risulta essere valida.

Il *floating thumb* (presenza di una o più falangi riferibili al pollice, unite per un sottile peduncolo cutaneo alla superficie laterale del 2° dito) è di frequente riscontro. La correzione di questa deformità richiede l'asportazione

Fig. 4. M. torta radiale. *A sinistra*, quadro radiografico preoperatorio; *a destra*, stesso caso: controllo radiografico a 4 mesi dall'intervento. (*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia*).

Fig. 5. Brachimetacarpia. *A*) Quadro radiografico: evidente ipoplasia del 3° 4° e 5° metacarpo. *B*) e *C*) Quadro clinico della brachimetacarpia. (*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia*).

chirurgica delle falangi e spesso la pollicizzazione del 3° dito.

L'*ectrodattilia* (m. «a pinza di granchio») è una deformità piuttosto rara. Di solito sono assenti due o tre dita e la maggior parte dei rispettivi metacarpi, per cui le dita residue sono tra loro separate da un ampio spazio. La funzione della m. è in genere buona e gli interventi chirurgici proposti sono effettuati solo per ragioni estetiche.

La *brachidattilia* è caratterizzata dall'accorciamento di uno o di tutte le dita con assenza o accorciamento anche di uno o più metacarpi (fig. 5). Il più delle volte è interessata la 2ª falange. Tale deformità può associarsi all'assenza del muscolo pettorale (sindrome di Poland) o a sindattilia e polidattilia.

Malformazioni congenite per duplicazione

Queste deformità sono il risultato di lesioni dell'abbozzo dell'arto e dell'ectoderma nei primi stadi del loro sviluppo. Tali difetti variano di entità, dalla polidattilia al raddoppio di dita, alla duplicazione della m. *in toto*. La *polidattilia*, caratterizzata dalla presenza di dita sovrannumerarie, è forse la più frequente lesione congenita della m. Il dito o le dita soprannumerari sono localizzati ai lati della m., sul bordo radiale o sul lato ulnare. Spesso il dito ha un suo metacarpo, che può essere fuso con il metacarpo adiacente. Il dito può essere costituito esclusivamente di parti molli, oppure avere un proprio apparato osteoarticolare. Il pollice, quando risulta essere interessato, presenta tre falangi invece di due. In alcuni casi il pollice è bifido sulla 1ª e 2ª falange e si articola con un solo metacarpo, oppure, se rudimentale, si articola sulla unica falange prossimale.

Malformazioni congenite per disturbi di accrescimento

Sono malformazioni caratterizzate da fenomeni di gigantismo, spesso più evidenti nei segmenti distali dell'arto. Talvolta la deformità è puramente scheletrica. Generalmente si evidenzia un eccesso di tessuto fibroadiposo con alterazioni del sistema linfatico. Queste deformità si accompagnano frequentemente a neoformazioni emangiomatose, e/o linfangiomatose e neurofibromatose.

Deformità congenite per lesioni da briglie amniotiche

Sono affezioni congenite caratterizzate da lesioni del tessuto mesenchimale per compressioni circolari da parte di briglie amniotiche. La compressione provoca una gangrena intrauterina dell'arto o di un segmento di esso con la conseguente amputazione fetale.

Malformazioni congenite per difetti scheletrici

In questo gruppo sono comprese tutte le deformità congenite dello scheletro della m., manifestazioni di deformità scheletriche generalizzate quali si riscontrano nelle malattie genotipiche.

Per la trattazione di queste forme v. CONDRO-OSTEODISPLASIE GENOTIPICHE (IV, 884).

Deformità acquisite traumatiche

Le affezioni traumatiche della m. sono costituite da numerose e varie lesioni ora rappresentate da contusioni, fratture, ferite cutanee, o da semplice detroncazione di una falange o di un dito; ora, più frequentemente, da lesioni complesse, con interessamento del piano tegumentario, scheletrico, tendineo e vascolonervoso e, in casi più gravi, da amputazioni parziali o totali delle dita e della m.

Poiché il trauma generalmente interessa contemporaneamente più strutture anatomiche, risulta utile, al fine di provvedimenti terapeutici, distinguere le lesioni della m. in:

a) chiuse (contusioni, distorsioni, fratture, lussazioni, rotture tendinee sottocutanee);

b) aperte (ferite da taglio, ferite lacere e lacerocontuse, ferite da strappamento, ferite da traumi complessi, e ferite mutilanti).

È peraltro doveroso ricordare che nella pratica clinica ci si trova spesso indecisi a quale gruppo ascrivere la lesione.

Lesioni traumatiche chiuse

La sintomatologia clinica di una contusione, distorsione, frattura, lussazione, è perfettamente sovrapponibile a quella di altri distretti scheletrici. Sono presenti deformità di atteggiamento (lussazioni e fratture); tumefazione, ecchimosi; dolore spontaneo e provocato (contusioni); lassità abnorme articolare (distorsione con lacerazioni capsulari e legamentose). L'esame obiettivo accurato e lo studio radiologico della lesione sono elementi determinanti per una diagnosi precisa e per la programmazione corretta di un piano terapeutico.

1. *Distorsioni*. – Le distorsioni metacarpofalangea e interfalangea sono spesso la causa di lunghi periodi d'invalidità perché non diagnosticate o insufficientemente trattate. L'immobilizzazione per due o tre settimane con stecca metallica o gessata, con l'articolazione traumatizzata atteggiata in lieve flessione e un congruo periodo di rieducazione motoria dopo la rimozione del mezzo di contenzione, favoriscono il ripristino rapido e completo della funzione articolare. Se la lesione traumatica ha provocato una lacerazione della capsula, della placca volare, e in particolare dell'apparato legamentoso, evenienza che frequentemente si riscontra nella metacarpofalangea del pollice (opposizione insufficiente del 1° sul 2° dito, dolore, radializzazione del primo raggio per rottura del collaterale ulnare) il trattamento è necessariamente chirurgico: sutura della capsula, ricostruzione del legamento collaterale e immobilizzazione del dito per almeno quattro settimane.

2. *Lussazioni*. – Le lussazioni recenti delle ossa del carpo (numerose le varietà anatomopatologiche a seconda del segmento scheletrico interessato dalla lussazione) non pongono problemi particolari di terapia (riduzione, trazione e contenzione con apparecchio gessato). Tali lesioni, se irriducibili, spesso perché inveterate, richiedono un trattamento chirurgico e presentano le stesse complicanze tardive che si osservano in altri distretti scheletrici: rigidità articolare, artrosi postraumatica, necrosi asettiche.

La lussazione del semilunare generalmente si verifica per caduta sulla m. dorsiflessa. Il semilunare si disloca nel canale carpale dove esercita una compressione sui tendini flessori che, tesi, flettono le ultime 4 dita, e sul nervo mediano con dolore e/o disestesia nel territorio di questo nervo. Se trattata immediatamente la lussazione può essere ridotta mediante trazione sulle dita e contemporanea cauta pressione sul semilunare lussato. Il polso viene quindi tutelato in gesso per almeno tre settimane. Nei casi in cui la riduzione incruenta non sia possibile o soprattutto quando siano predominanti i sintomi a carico del mediano, la lussazione deve essere ridotta cruentemente, previa esplorazione del nervo.

Di raro riscontro la lussazione pura dello scafoide carpale, generalmente causata da un trauma con la m. ulnarizzata o dorsiflessa.

La lussazione perilunare del carpo (fig. 6) è piuttosto

Fig. 6. Lussazione perilunare inveterata del carpo in un soggetto con pseudoartrosi dello scafoide; quadro radiografico preoperatorio. (*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia*).

frequente. Può essere inizialmente confusa con la lussazione del semilunare. Il semilunare in questa evenienza mantiene inalterati i suoi rapporti con il radio, mentre le ossa del carpo risultano spostate dorsalmente e radialmente. A questa lesione, in un'alta percentuale dei casi, si associa la frattura dello scafoide e dello stiloide ulnare.

Le lussazioni metacarpofalangea e interfalangea (fig. 7) sono causate da abnorme iperdistensione articolare. In tutti i casi la riduzione si attua mediante trazione sull'asse del dito. Di comune riscontro è la lussazione della prima articolazione metacarpofalangea. La falange è lussata dorsalmente e, spesso, la testa del metacarpo è incarcerata nella capsula lacerata, tra il legamento intermetacarpale trasverso, la placca volare e i tendini degli interossei, sì che la lussazione risulta essere irriducibile con manovre esterne. L'irriducibilità può essere spesso causata anche dal tendine del flessore lungo del pollice e dai sesamoidi che si sono dislocati nella cavità articolare. In questi casi è necessaria la riduzione cruenta.

3. *Fratture*. – Nelle fratture della m. il trattamento differisce a seconda dell'entità anatomopatologica della lesione (mono- o pluriframmentaria, intra- o extrarticolare) e, in particolare, in rapporto ai segmenti scheletrici interessati dal trauma. L'indirizzo terapeutico deve assolutamente ottemperare ad alcuni principi: riduzione anatomica della frattura per un buon ripristino della funzione; immobilizzazione dei frammenti in atteggiamento funzionale e per tempi brevi onde impedire che si instaurino rigidità articolari e quadri clinici di algodistrofia. Quando non sia possibile seguire questi principi con metodiche incruente, non si deve esitare a programmare un trattamento chirurgico con sintesi della frattura mediante fili di Kirschner, viti, placche o mediante l'impiego di fissatori esterni.

La *frattura della falange distale* del dito, frequentemente associata ad ematoma subungueale (che necessariamente deve essere evacuato), non richiede un indirizzo terapeutico particolare. Il dito viene tutelato con stecca di alluminio, con la prima e la seconda interfalangea atteggiate in lieve flessione. Se alla frattura della falange si associa il distacco sottocutaneo del tendine estensore, il dito assume, nella seconda interfalangea, una deformità caratteristica, definita dito «a martello», per il prevalere dell'apparato flessore sull'estensore disinserito. In questi casi il trattamento richiede una certa esperienza. Si può attuare una terapia incruenta, atteggiando la 2ª articolazione interfalangea in iperestensione e la 1ª in flessione mediante tutore o stecca metallica; oppure bloccando per

Fig. 7. Lussazione dell'articolazione interfalangea distale del 4° dito. (*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia*).

Fig. 8. Frattura pluriframmentaria esposta con perdita di sostanza ossea della 2ª falange del 3° e 4° dito della m. destra. (*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia*).

mezzo di un filo di Kirschner transosseo la 2ª interfalangea in iperestensione; oppure ricorrendo immediatamente ad un trattamento chirurgico: capsulorrafia, tenorrafia dell'apparato estensore e, se al tendine rimane inserito un frammento osseo (frattura tipo Segond), riposizione e sintesi del frammento. In tutti i casi il dito deve rimanere a riposo per almeno quattro settimane.

Le *fratture delle falangi medie e prossimali*, causa la particolare inserzione dei tendini, hanno deformità tipiche. Le fratture delle falangi prossimali presentano deformità in procurvato per l'azione dei lombricali e interossei che flettono il frammento prossimale, mentre il tendine estensore estende la porzione distale della falange. Nella frattura della falange media (fig. 8) si ha la flessione del frammento distale per l'azione specifica flessoria del flessore comune delle dita.

Queste fratture si riducono con facilità e si contengono mediante stecche metalliche, con dito lievemente flesso nella metacarpofalangea, flesso per 20-25° nella prima e nella seconda interfalangea. Nella necessità di trazionare il segmento osseo per correggere una deformità *ad longitudinem*, si applica una trazione sulla 3ª falange. Nel caso che il tipo di frattura e la dislocazione dei frammenti richiedano un intervento chirurgico, la sintesi viene effettuata con sottili fili di Kirschner, extrarticolari, applicati a cavallo della frattura. Nel contenere le fratture delle falangi, come quelle dei metacarpi, occorre sempre tenere presente che nella m. il dito, in atteggiamento di flessione, guarda verso il tubercolo dello scafoide, per cui la stecca che mantiene la riduzione di una falange o di un metacarpo deve essere sempre diretta verso questo osso.

Le *fratture dei metacarpi* (fig. 9) non presentano generalmente problemi particolari di trattamento. L'indirizzo terapeutico attuale è cruento: riduzione della frattura e osteosintesi con placche, viti, e fissatori esterni in quei casi di perdita di sostanza ossea che richiedono l'impiego di innesto osseo. Ancora è di comune uso l'impiego di metodiche ortopediche con trazioni continue sul dito. Nel caso di pseudoartrosi o di perdita importante di sostanza ossea, si può ricorrere a innesto osseo con inchiodamento intramidollare (fig. 10).

Qualche difficoltà nel trattamento presenta la *frattura-lussazione della base del primo metacarpo* (*frattura di Bennett* [fig. 11]). La base fratturata del 1° metacarpo si lussa dorsalmente e radialmente per cui il trapezio ri-

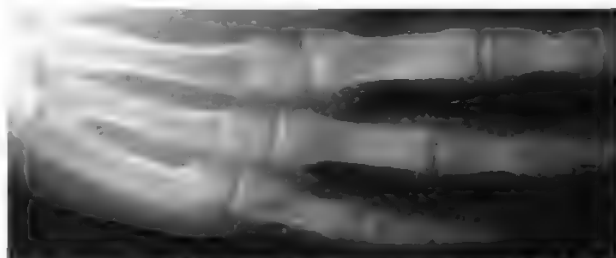



Fig. 9. Frattura del collo del 5° metacarpo. (*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia*).

Fig. 10. Pseudoartrosi del 1° metacarpo, curata con trapianto osseo dell'ulna, e del 5° metacarpo, curata con inchiodamento intramidollare. (*Osservazione E. Marcer*).

Fig. 11. Frattura-lussazione del trapezio metacarpale (frattura di Bennett). *A*) Aspetto radiografico; *B*) dopo riduzione incruenta e sintesi con filo di Kirschner. (*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia*).

mane in rapporto con un frammento mediale della base del metacarpo. La frattura si riduce facilmente facendo trazione sul pollice esteso e modicamente abdotto e contemporaneamente premendo alla base del metacarpo. Se la riduzione non è stabile è necessario contenere la frattura-lussazione mediante un filo di Kirschner percutaneo che blocchi il 1° con il 2° metacarpo, o solidarizzare temporaneamente il frammento fratturato al trapezio. Se con queste metodiche non si riesce a ridurre e a contenere la lesione, sono indicate la riduzione cruenta e l'osteosintesi della frattura.

A carico delle ossa del carpo le *fratture dello scafoide* sono piuttosto frequenti e l'alta incidenza di pseudoartrosi che ne consegue è attribuita ad un circolo arterioso deficitario. Due sono, comunque, le cause più frequenti di pseudoartrosi: il ritardo con cui si riconosce la frattura dello scafoide, spesso diagnosticata molto semplicemente come contusione del carpo, e l'inadeguatezza della contenzione della frattura per gesso incongruo oppure rimosso troppo precocemente. Perché sia valido, l'apparecchio gessato (mantenuto per almeno 2-3 mesi), deve estendersi dal terzo prossimale dell'avambraccio alla testa dei quattro ultimi metacarpi, inglobando il 1° dito, sino al terzo medio della 2ª falange, abdotto e modicamente flesso nella metacarpofalangea e nella 1ª interfalangea. Il gesso deve essere particolarmente modellato sull'epifisi distale del radio, sull'eminenza tenare e dorsalmente sul carpo. Accanto a queste metodiche incruente, numerosi AA. consigliano oggi l'immediato trattamento chirurgico di riduzione della frattura e contenzione con vite a compressione. Nei casi di pseudoartrosi, in particolare se dolorosi, è indicato l'intervento chirurgico di trapianto osseo autoplastico (fig. 12).

4. *Rotture tendinee sottocutanee*. — Il tendine sano non si rompe. Perché la lesione si localizzi nel contesto del tendine è necessario che processi patologici pregressi ne abbiano alterato la resistenza. La rottura tendinea sottocutanea è quindi il risultato di un'azione traumatica (spesso lieve e ripetuta), che ha agito su un terreno indebolito da pregresse alterazioni patologiche. Questo tipo di lesione non è di frequente riscontro. Nella m. risultano interessati, in ordine di frequenza, il gruppo degli estensori delle dita, l'estensore lungo del pollice e il gruppo dei flessori.

L'età media delle persone colpite si aggira fra il terzo e il quarto decennio di vita ed è preferito il sesso maschile.

L'etiologia della rottura sottocutanea del tendine non è ancora perfettamente chiarita. I fattori etiologici che sono stati prospettati per spiegare i momenti causali delle lesioni tendinee, tali da predisporre alla rottura, sono numerosi (senilità, fatica, alterazioni patologiche di vario tipo, predisposizione fisiologica di natura professionale, sportiva, etc.). Boni ritiene più utile e più semplice distinguere i fattori etiologici in fattori predisponenti e fattori determinanti. Questi ultimi, identificabili in traumi più o meno violenti, nelle cosiddette rotture spontanee debbono essere intesi come una normale contrazione muscolare nell'esecuzione di un qualsiasi atto della vita quotidiana. I fattori predisponenti sono invece rappresentati da: lesioni vascolari e trofiche; collagenopatie in genere e malattia reumatica in specie; alterazioni dell'apparato di scorrimento del tendine; traumi pregressi; lesioni da usura e da microtrauma continuato.

Dal punto di vista anatomopatologico occorre distinguere le rotture parziali dalle totali e, per quanto riguarda la sede della lesione, si possono avere tre possibilità:

1) strappamento del tendine nel suo punto di inserzione;

2) rottura del tendine nel suo decorso; talora questa avviene in corrispondenza di un sesamoide intratendineo con frattura di quest'ultimo;

3) lacerazione del tendine all'unione muscolotendinea.

Fig. 12. Pseudoartrosi dello scafoide. (*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia*).

13 · IV

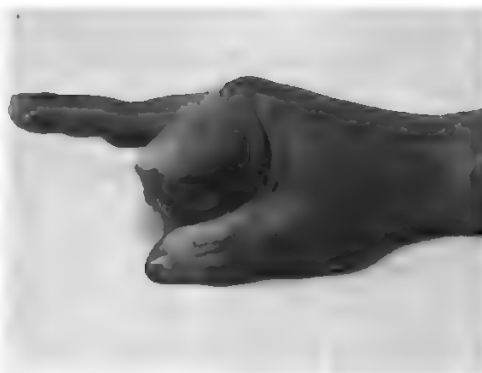



Fig. 13. *A sinistra*: strappo dell'inserzione distale dell'estensore del 4° dito. *A destra*: lesione dei flessori del 3° dito. (*Osservazione E. Marcer*).

A queste tre possibilità si può aggiungere lo strappamento di un frammento osseo sul quale si inserisce il tendine, che rimane integro.

Il quadro anatomopatologico, nelle rotture tendinee, differisce da caso a caso, da tendine a tendine, ed è in funzione del tempo trascorso dalla rottura.

a) *Rottura dei tendini estensori delle dita.* – Le rotture degli estensori possono verificarsi: 1) all'inserzione sulla falange distale (fig. 13, *a sinistra*); 2) all'inserzione sulla falange media; 3) a livello della metacarpofalangea; 4) sul dorso della m. e sul polso.

Le lesioni sottocutanee che interessano la 2ª articolazione interfalangea sono le più frequenti. Queste lesioni sono anche conosciute come «dito a martello» (*baseball finger* o *mallet finger* degli AA. anglosassoni, in quanto tale lesione la si riscontra nei giocatori di pallacanestro, palla a volo, e *baseball*), per la deformazione tipica in flessione che assume la 3ª falange sulla 2ª. La deformità è causata dalla prevalenza funzionale del flessore profondo che flette la 3ª falange non più estesa dall'estensore interrotto.

Il tendine può lacerarsi a 2 o 3 mm dall'inserzione (rottura tendinea) oppure distaccarsi dalla sua inserzione, oppure distaccarsi con un frammento osseo dal bordo dell'epifisi della falange (lesione di Segond). Il meccanismo del «dito a martello» viene generalmente riferito ad un trauma che sollecita violentemente in flessione la 3ª falange, mentre il tendine estensore è contratto, oppure ad un trauma che colpisce la 3ª falange iperestesa determinando lacerazione del bordo posteriore della superficie articolare con conseguente distacco del tendine. Le lesioni che si determinano a livello della 2ª interfalangea provocano una deformità definita «dito ad asola» (*buttonhole finger*). La deformità si determina per una lacerazione dell'apparato estensore, attraverso cui protrudono le superfici dorsali della 1ª interfalangea che si atteggia in flessione. Poiché le benderelle laterali degli intrinseci scivolano volarmente al davanti dell'asse di rotazione della 1ª interfalangea, si ha un'accentuazione della deformità in flessione di questa articolazione per la prevalenza del flessore superficiale e un'iperdistensione della 2ª interfalangea per l'azione degli intrinseci che agiscono in senso volare.

Le lesioni degli estensori a livello della metacarpofalangea, del dorso della m. e del polso, sono relativamente frequenti e si riscontrano in particolare nelle forme di sinovite cronica aspecifica e nell'artrite reumatoide. Sono caratterizzate dalla caduta in flessione di tutto il dito e della m.

La sintomatologia del «dito a martello» è caratteristica. L'atteggiamento del dito permette la diagnosi della lesione. La radiografia e la xeroradiografia risultano esami necessari in quanto evidenziano l'eventuale presenza di frammenti ossei (frattura tipo Segond).

Per quanto riguarda la deformità tipo «dito ad asola», clinicamente si nota la flessione a 90° della 2ª falange sulla 1ª e l'iperestensione della 3ª sulla 2ª. Il paziente non riesce a correggere attivamente la deformità.

Le lesioni che si verificano a livello delle metacarpofalangee, del dorso della m. e del polso sono rilevate dall'atteggiamento in flessione del dito e della m. e dall'impossibilità dell'estensione attiva della 1ª falange e del polso.

Il trattamento delle rotture sottocutanee dei tendini estensori delle dita un tempo era prevalentemente conservativo. Oggi si è affermato l'indirizzo cruento al fine di conseguire un migliore risultato funzionale.

Il «dito a martello» può essere trattato incruentemente mediante apparecchio gessato ovvero tutore, che fissi per almeno quattro settimane la 1ª interfalangea in flessione tra i 60 e i 90° e la 2ª interfalangea in iperestensione. Iselin consiglia di tutelare in iperestensione sia la 1ª che la 2ª interfalangea. Nei casi di lesione di Segond risulta invece opportuno attuare un trattamento chirurgico: sintesi del frammento osseo al bordo della falange e sutura del tendine al margine capsulare distale della 1ª interfalangea.

Ottimi risultati, con il trattamento chirurgico, si ottengono anche nelle lesioni inveterate. Il tendine viene suturato e l'articolazione interfalangea distale viene bloccata, per quattro settimane, in iperestensione mediante filo di Kirschner transosseo. Per quanto riguarda le lesioni tipo «dito ad asola» che interessano l'apparato estensore sulla 1ª interfalangea, i pareri sul trattamento sono discordi. Alcuni studiosi consigliano un trattamento conservativo mediante apparecchio gessato che blocca la metacarpo-falangea in flessione e la 1ª e 2ª interfalangea in iperestensione. Altri sostengono invece che per questa deformità è necessario procedere alla riparazione mediante intervento chirurgico: sutura accurata dell'apparato estensore con riposizione nella loro sede delle benderelle laterali (tendini degli intrinseci).

Le lesioni a livello delle metacarpofalangee e a livello del dorso della m. e del polso richiedono sempre un trattamento chirurgico: avvicinamento dei capi tendinei e sutura terminoterminale, se questo è possibile.

La rottura sottocutanea dell'estensore lungo del pollice rappresenta una delle eventualità più frequenti nelle rotture dei tendini estensori. A questo fatto concorre, oltre alla relativa frequenza di eventi traumatici (fratture di polso), la peculiare topografia anatomica del tendine che decorre nel primo canale osteofibroso dorsale del polso. La sede della lesione può essere a livello della tabacchiera anatomica, appunto nel canale, oppure, meno

frequentemente, a livello della giunzione muscolotendinea. La deformità è rappresentata dall'atteggiamento in flessione della falange distale (fig. 14). La rottura avviene per un trauma modesto, preceduta da dolenzia e fastidi. Alcune volte il trauma passa inosservato. Il paziente riferisce di non poter estendere la 2ª falange mentre è in grado di abdurre, addurre e opporre il dito.

Per quanto concerne il trattamento di questa lesione i tentativi di terapia incruenta sono inutili. Il trattamento ideale è essenzialmente chirurgico: affrontamento dei frammenti tendinei e sutura diretta terminoterminale.

Quando non è possibile ottenere un affrontamento diretto dei frammenti, si può ricorrere all'innesto tendineo (palmare lungo) o alla sutura del capo distale dell'estensore lungo al tendine dell'estensore breve o alla trasposizione dell'estensore proprio dell'indice sul capo distale dell'estensore lungo del pollice.

b) *Rottura dei tendini flessori delle dita.* – Le rotture sottocutanee dei flessori sono rare (fig. 13, *a destra*); si verificano di solito a livello dell'inserzione del flessore profondo sulla falange distale, ma si può avere rottura dei flessori anche nel canale digitale e nel polso. I meccanismi più frequenti sarebbero rappresentati da: sollecitazioni in iperestensione, lacerazioni o strappi, forzate sollecitazioni in flessione, e da malattie varie, in particolare la tbc, l'artrite reumatoide, gli esiti di fratture del polso.

Nei flessori, causa il notevole scorrimento del tendine, si riscontra sempre una diastasi tra i capi del tendine interrotto, per risalita del capo prossimale.

La sintomatologia è rappresentata dall'impotenza funzionale: impossibilità di flettere la 3ª falange sulla 2ª, nelle lesioni del flessore profondo; impossibilità di flettere le tre falangi nelle lesioni del flessore profondo e del superficiale; impossibilità di flettere il dito mantenendo passivamente in estensione le altre dita nelle lesioni del solo flessore superficiale.

L'articolarità attiva del dito risulta abolita in una delle sue componenti (flessione), mentre l'articolarità passiva è sempre conservata.

Il trattamento delle rotture sottocutanee dei tendini flessori non varia rispetto a quello delle ferite tendinee. È opportuno comunque ricordare alcune regole generali. Le rotture del tendine superficiale non debbono essere trattate. La limitazione che consegue a questa lesione è modesta, e il tendine profondo vicaria la funzione del superficiale. Se la rottura del superficiale, per fenomeni aderenziali, provoca limitazione della funzione del flessore profondo, è necessario rimuovere il tendine superficiale interrotto.

Fig. 14. Lesione del muscolo lungo estensore del pollice. *A sinistra*: aspetto clinico. *A destra*: dopo anastomosi del moncone distale sull'estensore radiale lungo. (*Osservazione E. Marcer*).

Per quanto riguarda le lesioni sottocutanee del flessore profondo, è sempre indicata l'esplorazione chirurgica. Se il tendine è lacerato all'inserzione distale, il trattamento consiste nella sua reinserzione. Per la lesione del profondo al canale digitale, l'esperienza ha dimostrato che la tenodesi della 3ª falange sulla 2ª, con una flessione di 25-30°, e la rimozione della porzione prossimale del profondo, per migliorare le condizioni di scorrimento del superficiale, offre un buon risultato estetico e funzionale. La lesione del profondo alla palma e al polso richiede una sutura terminoterminale. L'impiego di innesti tendinei per ripristinare la funzione del profondo leso nel canale digitale, con rimozione del superficiale, richiede una notevole esperienza chirurgica e non sempre ha dato i risultati funzionali sperati.

Il flessore lungo del pollice va sempre reinserito. Se ciò non è possibile, si pratica una trasposizione tendinea (il flessore superficiale del 4° dito) per vicariare la funzione del flessore lungo del pollice. Ottimi risultati si ottengono con innesto tendineo (palmare lungo).

Lesioni traumatiche aperte

Secondo quanto proposto da Boni, nel 1961, le lesioni traumatiche aperte possono distinguersi in:

ferite da taglio (punta e taglio);

ferite lacere e lacerocontuse, da strappamento, da traumi complessi (ad es. da arma da fuoco);

ferite mutilanti.

1. *Ferite da taglio.* – Le ferite da taglio, purché nette, esigono un trattamento immediato. In un certo numero di casi è necessario allargare la ferita per meglio esplorarla e riconoscere le formazioni anatomiche interessate dal trauma mediante incisioni curvilinee o a baionetta o a Z, onde facilitare il processo di guarigione e impedire l'instaurarsi di cicatrici retraenti. La regola generale è di non creare mai angoli acuti o scollamenti di lembi cutanei privi di vascolarizzazione, né di prolungare mai la ferita in una sola direzione. Alla palma della m., quando la lesione interessa l'aponeurosi palmare, dopo avere ampliato la ferita, è opportuno asportare parte dell'aponeurosi stessa sia per osservare meglio le formazioni anatomiche sottostanti, sia per impedire la retrazione cicatriziale della fascia, che può realizzare dei quadri molto simili a quelli della malattia di Dupuytren. Per le ferite da taglio con lesioni profonde si deve considerare il possibile interessamento, da parte dell'agente vulnerante, dei vasi, dei tendini, dei nervi. Le lesioni delle arterie radiale e ulnare al polso obbligano il chirurgo ad una sutura immediata di almeno una delle due. Infatti la ricchezza di anastomosi alla palma della m. e alle dita è sufficiente per facilitare la successiva rivascolarizzazione quando un solo tronco è sezionato, sia esso radiale o ulnare, o quando le lesioni interessano tronchi periferici, come una delle arcate palmari o una delle arterie digitali. In molti casi si è visto che la sezione di una delle due arterie collaterali del dito è ben sopportata, ma facilmente si instaurano disturbi trofici, spesso invalidanti, sì che risulta conveniente suturare la collaterale mediante l'impiego di tecniche microchirurgiche (v. MICROCHIRURGIA).

Per quanto riguarda la chirurgia della m., le tecniche microchirurgiche hanno reso possibile l'esecuzione di interventi quali il reimpianto di segmenti di dita amputate o il trasferimento di

un dito del piede al posto di un dito amputato della m., mediante una corretta chirurgia vascolonervosa.

Tecnica di base per l'esecuzione del reimpianto di un segmento amputato è l'anastomosi microvasale, cioè la sutura di arterie e vene molto spesso del diametro di ca. 1 mm. Per praticare l'anastomosi, ovviamente sotto microscopio operatore, è necessario seguire alcuni tempi chirurgici. Una volta riconosciute e isolate le estremità del vaso sezionato, queste vengono pinzate con degli angiostati per microchirurgia; viene, quindi, praticata la rimozione dei trombi dal lume vasale e l'irrigazione dello stesso con soluzione fisiologica eparinata, allo scopo di asportare completamente trombi ed eventuali altri materiali estranei che possano, successivamente, impedire il flusso ematico. Si procede, quindi, all'avventiziectomia, col duplice scopo di impedire che frammenti di avventizia s'interpongano tra i due estremi del vaso suturato e di limitare, il più possibile, l'insorgenza di spasmi a livello della sutura. L'avventiziectomia non dovrà essere troppo estesa, per non pregiudicare la vascolarizzazione delle pareti del vaso che, come è noto, avviene per mezzo dei *vasa vasorum* anche per vasi di piccole dimensioni. Successivamente, si passa alla sutura vera e propria con materiale (fili e aghi) diverso, ma sempre di dimensioni dell'ordine dei micron. In linea di massima, viene applicato il primo punto ad uno degli estremi del vaso, e il secondo, con un'angolazione, rispetto al primo, di ca. 120°, allo scopo di non suturare insieme la parte anteriore e quella posteriore del vaso stesso. L'anastomosi viene completata con ca. 8-10 punti per un'arteria del diametro esterno di 1 mm, e 6-8 punti per la vena. Una volta rimossi gli angiostati, è comune osservare un modesto sanguinamento dagli interstizi tra un punto e l'altro, nonché dagli orifizi d'ingresso dell'ago di sutura.

Ovviamente, con l'ausilio dei mezzi ottici, sicuramente indispensabili per la riparazione di vasi digitali di così piccolo calibro, è possibile procedere ad una riparazione più precisa anche di vasi di maggiori dimensioni, con minor rischio di trombosi imputabile a tecnica scorretta. Per quanto riguarda la riparazione dei nervi periferici, è ormai comunemente riconosciuta non sufficiente la sola sutura epineurale.

Numerose tecniche di sutura sono state di recente proposte: quella che prevede l'introduzione di alcuni punti «guida» nel connettivo interfascicolare e l'ancoraggio degli stessi alla cute o sull'epinervio; la tecnica di sutura dei singoli funicoli o di gruppi di funicoli, facendo passare il punto nel perinervio perifascicolare; le metodiche che prevedono l'innesto di funicoli in quei casi in cui il trauma abbia provocato perdita di sostanza nervosa.

Per quanto riguarda il tempo ottimale della neurorrafia ancora è discusso se sia meglio procedere ad una sutura immediata o rimandare questa di alcuni giorni, in modo da asportare il neuroma che sicuramente si forma. In linea di massima, il principio da seguire è che, se si tratta di una lesione da taglio netta che giunga precocemente ad un Centro specializzato, e se il trauma non ha coinvolto molte altre strutture limitrofe, è opportuno procedere immediatamente alla riparazione; altrimenti è meglio procrastinare l'intervento.

Per altri ragguagli sulla microchirurgia della m. e sui reimpianti del pollice e delle altre dita v. MICROCHIRURGIA.

Nella maggior parte delle lesioni tendinee, la sutura primaria non solo risulta di più semplice attuazione, ma è anche quella che assicura i migliori risultati funzionali.

Per le lesioni degli estensori la tecnica di sutura non presenta particolari problemi. È particolarmente indaginosa la sutura dell'estensore lungo del pollice quando la lesione interessa il tendine a livello della 1ª metacarpofalangea, per la difficoltà di reperire il capo prossimale che tende a risalire nell'avambraccio. In questi casi risulta utile l'impiego della tecnica di Michon e Gosset: sutura del capo distale dell'estensore lungo del pollice al tendine dell'estensore breve, previa corretta tensione del residuo dell'estensore lungo. A livello delle dita gli estensori sono in genere interessati dal trauma in corrispondenza delle articolazioni interfalangee. La tenorrafia deve sempre seguire ad un'attenta revisione e pulizia della cavità articolare e a un'accurata capsulorrafia, immobilizzando il dito per 4 settimane ca. mediante l'infissione endossea di un filo di Kirschner.

Il trattamento dei tendini flessori presenta problemi più seri. Anche in questo tipo di lesioni il trattamento immediato condiziona i migliori risultati. È necessario distinguere se la lesione interessi il tendine a livello del dito, della palma della m. e del polso, e infine se coinvolga entrambi i flessori.

Le maggiori difficoltà s'incontrano quando la ferita interessa il canale digitale, dove le proprietà di scorrimento del tendine sono particolarmente valide e la vascolarizzazione dello stesso precaria, sì che la sutura deve essere molto precisa e il meno traumatizzante possibile. Se la lesione interessa un solo tendine o entrambi, in corrispondenza della 1ª interfalangea, la tenorrafia viene eseguita sul flessore profondo, asportando completamente il superficiale. La sutura primaria è da preferire al trapianto tendineo, purché la ferita risponda a determinati requisiti: recisione netta della cute e del tendine, assenza di infezione, osservazione della lesione entro brevissimo tempo dal trauma.

Per quanto concerne la lesione dei nervi della m., la sutura immediata mediante l'impiego di tecniche microchirurgiche offre ottimi risultati. Questo principio non viene oggi più messo in discussione neppure da coloro

A B B'

Fig. 15. *A*) Ferita lacerocontusa del polso e della regione ulnare della m. sinistra, con frattura esposta del pisiforme e della base del 5° metacarpo, e con lesione del nervo ulnare. *B*) e *B'*) Risultato clinico a distanza dell'intervento. (*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia*).

Fig. 16. *A*) Ferita da arma da fuoco (colpo di pistola) con perdita di sostanza ossea a carico della diafisi del 3° metacarpo. *B*) Quadro radiografico dopo ricopertura del mantello cutaneo, tenorrafia e innesto osseo prelevato dall'ala iliaca. (*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia*).

A B

che sostenevano la necessità della sutura secondaria nelle lesioni dei nervi periferici. Tale metodo di procedere appare particolarmente indicato in quelle ferite nelle quali il trauma ha leso, oltre che l'apparato di conduzione nervosa, anche l'apparato tendineo e quello osteoarticolare. Infatti la prognosi di queste ultime lesioni è in gran parte condizionata dall'entità del danno nervoso e di conseguenza dal recupero più o meno rapido e completo del trofismo.

2. *Ferite lacere, lacerocontuse, da strappamento e da traumi complessi.* – Sotto tali denominazioni sono comprese tutte le lesioni traumatiche aperte, con sofferenza tessutale superficiale e profonda, con gravi lesioni ischemiche, per cui la vitalità dei tessuti superficiali e profondi è gravemente compromessa (figg. 15 e 16). L'evoluzione di tali lesioni, se non vengono rapidamente e convenientemente trattate, con tutta probabilità condurrà all'infezione, alla suppurazione e alla retrazione cicatriziale. Generalmente queste ferite sono complicate da lesioni dell'apparato osteoarticolare. Nell'attuazione del piano operatorio, il primo atto chirurgico riveste una grande importanza, condizionando il futuro della lesione. È necessario praticare un'esplorazione accurata della ferita nel tentativo di eliminare il rischio di infezione, cercando, mediante ampia asportazione chirurgica dei margini contusi, di trasformare la ferita contusa in una da taglio. La cute devitalizzata deve essere completamente asportata; il tessuto adiposo sottocutaneo escisso; il piano muscolare e aponeurotico, riconosciuti i vari elementi, privato di tutti i tessuti mortificati. Anche gli elementi vascolonervoso e scheletrico devono essere accuratamente esplorati, asportando di quest'ultimo tutti i frammenti ossei liberi. Alla riduzione delle fratture fa seguito l'osteosintesi, generalmente attuata con fili di Kirschner, placche, viti, ricordando che in alcune fratture articolari, la tecnica dell'artrodesi, purché attuata in atteggiamento di funzione, può e deve essere considerata una soluzione preferibile ad una rigidità articolare dolorosa. Nei casi di grave perdita di sostanza ossea sarà opportuno allineare e stabilizzare i frammenti residui con fili di Kirschner, o per mezzo di fissatori esterni, riservandosi di praticare successivamente un intervento di trapianto osseo. La ricostruzione scheletrica deve sempre precedere la riparazione vascolare, tendinea, nervosa e cutanea per dare al chirurgo la possibilità di operare su una m. stabile.

La riparazione tendinea, quando non esistano perdite di sostanza, non varia rispetto a quanto è già stato esposto a proposito delle ferite da taglio. In questo tipo di ferite è controindicata la riparazione dei tendini flessori nelle docce interdigitali e nella zona tenare. La tenorrafia, o l'eventuale innesto tendineo, devono essere effettuati solo dopo la guarigione del piano cutaneo e il completo recupero della motilità passiva articolare.

La riparazione primaria delle lesioni dei tronchi nervosi nelle ferite contuse è sempre aleatoria. In questi casi è consigliabile praticare la neurorrafia o l'innesto nervoso in un secondo tempo, quando le ferite cutanee siano completamente guarite.

La ricostruzione del piano tegumentario deve essere stabilita in funzione della perdita di sostanza e dello stato di vascolarizzazione. Le tecniche di chirurgia plastica sono molteplici e vengono scelte anche in rapporto alla

Fig. 17. *A sinistra*: amputazione traumatica delle falangi distali del 2° e 3° dito sinistri. *A destra*: quadro clinico dello stesso caso, dopo intervento di reimpianto della 2ª falange del 2° dito. (*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia*).

sede e alla necessità di un successivo intervento di trapianto tendineo.

In sintesi nelle ferite lacerocontuse complesse il programma operatorio può essere così riassunto:

a) esplorazione della ferita e asportazione dei tessuti devitalizzati, osteosintesi delle lesioni scheletriche, sutura vascolare; tenorrafia e neurorrafia, se le condizioni lo permettono; riparazione del rivestimento cutaneo;

b) eventuale completamento della riparazione del piano tegumentario in un periodo di tempo che oscilla tra i 10 e i 20 giorni;

c) nel periodo tra i 40 e i 90 giorni migliorare i risultati ottenuti con trattamento fisiocinesiterapico, volto a mobilizzare tutte le articolazioni della m. e delle dita;

d) completata la riparazione del rivestimento cutaneo e ottenuta una completa motilità passiva articolare, attuare, se necessario, interventi chirurgici per la riparazione tendinea e nervosa, con innesti tendinei e nervosi, oppure operare la trasposizione di motori muscolari;

e) praticare un periodo di rieducazione che, se necessario, potrà essere completato da interventi operatori, quali tenotomia degli intrinseci, tenolisi e capsulotomie, per eliminare eventuali rigidità o aderenze tendinee.

3. *Ferite mutilanti.* – Per quanto riguarda le amputazioni traumatiche (fig. 17), esse sono molto più frequenti di quanto non si creda. Il dilemma che si presenta al chirurgo è se conservare tutto ciò che rimane dopo l'amputazione, migliorando la situazione mediante innesto o trapianto cutaneo, oppure provvedere alla ricostruzione mediante intascamento e successivi trapianti ossei della porzione amputata.

Occorre ricordare che nella chirurgia della m. ci si deve preoccupare più della funzione che della morfologia, per cui è opportuno valutare il problema dell'amputazione caso per caso, dito per dito, in funzione del sesso, dell'età e della professione.

Per quanto riguarda il pollice si deve tentare di conservare tutto quello che residua dal trauma, applicando tutti i sussidi che la chirurgia riparatrice offre. L'amputazione traumatica a livello della 3ª falange delle altre dita è un problema esclusivamente estetico. Per l'indice occorre conservare, se possibile, la 1ª e la 2ª falange. Per il 3°, il 4° e il 5° dito ci sembra che una regolarizzazione economica anche della 2ª falange, purché l'articolazione interfalangea prossimale sia valida o artrodesizzata in atteggiamento funzionale, non incida in maniera determinante sull'economia della funzione della m. In casi particolarmente gravi, formulando il piano operatorio, sarà opportuno programmare il trasferimento di una falange del 3°, 4° o del 5° dito sul 1° o sul 2° e, quando necessario, la pollicizzazione mediante il trasferimento del 3°, 4° o 5° raggio sul 1° raggio amputato. Nelle amputazioni multiple delle dita occorre infatti applicare tutte le tecniche necessarie per salvaguardare le due funzioni essenziali della m.: la presa a pinza e la presa a coppa.

Un problema a sé stante, di grande importanza, è quello dell'amputazione della m. e delle dita alla metacarpofalangea, soprattutto quando il trauma interessi il 1° o 2° dito. L'impiego dei mezzi ottici e di un particolare strumentario consente al chirurgo di procedere al tentativo di reimpianto del segmento amputato. Indiscutibilmente questa tecnica ha aperto nuovi orizzonti alla chirurgia riparatrice della m. ponendo altresì numerosi problemi circa la conservazione della parte amputata, le priorità nella programmazione del piano operatorio e la tecnica operatoria. I tempi dell'intervento di reimpianto sono: osteosintesi, sutura vasale, tenorrafia, neurorrafia, e ricostruzione del rivestimento cutaneo. A questo proposito è necessario ricordare come la sutura di due o più vene è indispensabile, per la frequente complicanza data dalla trombosi venosa, che porta a necrosi il segmento reimpiantato (v. MICROCHIRURGIA).

Il compito del chirurgo, però, non si estingue con l'impostazione e l'esecuzione del programma operatorio. Nel periodo postoperatorio immediato, due grandi pericoli minacciano la m. su cui si è intervenuti: l'edema e l'infezione. Soltanto la vigile e costante osservazione del traumatizzato può impedire il verificarsi di queste due complicanze del trattamento chirurgico. Una terza complicanza, che si può instaurare dopo un periodo di 40-50 giorni, è rappresentata dalla rigidità. È inutile attuare una buona chirurgia riparatrice della m. se poi il paziente non può beneficiare di un periodo di intensa rieducazione funzionale. Essa deve essere selettiva, globale e attiva; solo in questo modo può essere considerata come corollario indispensabile all'opera del chirurgo.

Processi infiammatori acuti

I processi flogistici acuti della m., diffusi o circoscritti, delle parti molli o scheletriche, sono legati ai comuni germi dell'infezione piogena. Sono la conseguenza di contusioni gravi con formazione di ematomi che possono andare incontro a processi suppurativi, di ferite da punta, da taglio, lacerocontuse, spesso con ritenzione di corpi estranei. Il processo flogistico, pur localizzandosi in distretti anatomici diversi (polpastrello del dito, solco periungueale, spazio interdigitale, guaina sinoviale del tendine, articolazioni metacarpofalangee e interfalangee, falangi, etc.) viene genericamente definito come patereccio; per la sua trattazione v. PATERECCIO.

Di particolare interesse, anche se sempre più rare, sono le *tenosinoviti acute.* Generalmente, sono la diretta conseguenza d'infezioni sottocutanee, misconosciute o insufficientemente trattate, della m., per cui il processo flogistico si diffonde in profondità alle guaine tendinee.

La flogosi interessa i tendini flessori e se nel 2°, 3°, 4° dito è esclusivamente digitale, nel 1° e nel 5° può propagarsi, attraverso il prolungamento delle guaine, alla palma della m., al polso e all'avambraccio.

La sintomatologia clinica è caratterizzata da atteggiamento in flessione del dito, dalla tumefazione in corrispondenza della regione volare del dito stesso per il 2°, 3° e 4°, mentre, per il pollice e il mignolo, si estende alla palma della m., al polso e all'avambraccio; da dolore vivo, spontaneo, o provocato con la pressione e con i movimenti attivi del tendine. Sempre presente un interessamento delle condizioni generali, con febbre elevata, astenia, tumefazione delle stazioni linfoghiandolari satelliti (epitrocleari e ascellari).

Il trattamento delle tenosinoviti acute è essenzialmente chirurgico: incisioni rettilinee, ampie, sulle regioni laterali del dito, curvilinee sulla palma della m. e sul polso, per favorire il drenaggio di materiale purulento, con somministrazione massiccia di antibiotici (previo antibiogramma) e drenaggio e lavaggio continuo delle ferite operatorie; riposo attivo della m. mediante cauti movimenti di flessoestensione del polso e delle dita per impedire rigidità delle articolazioni metacarpofalangee e interfalangee.

Processi infiammatori cronici

Premessa

Tra le forme flogistiche croniche della m. si ritiene opportuno considerare alcuni processi infiammatori cronici

che, pur riscontrandosi oggi con relativa frequenza, presentano tuttavia caratteristiche cliniche rilevanti e peculiari. Rinviamo, invece, per la tbc cutanea della m. alla voce TUBERCOLOSI CUTANEA, e per la tbc osteoarticolare alla voce TUBERCOLOSI OSTEOARTICOLARE.

Tenosinovite tubercolare

La localizzazione del processo tubercolare della guaina sinoviale tendinea può manifestarsi sia primitivamente, per via ematica, sia per contiguità da un focolaio osseo. Dal punto di vista anatomopatologico due sono le forme principali: la tenosinovite essudativa e la tenosinovite fungosa. Le tenosinoviti essudative, localizzazioni primitive della guaina sinoviale, a decorso cronico, sono caratterizzate dalla presenza di tubercoli disseminati nella sinoviale, che si presenta edematosa, opaca, di colorito grigio o grigio-roseo, di aspetto ruvido. Piccoli frammenti costituiti da fibrina, linfociti e detriti cellulari liberi, fluttuano nell'essudato formando il nucleo primitivo di quei corpiccioli che per la loro forma, simile a un chicco di riso, sono denominati granuli orizoidei. Nelle forme granulo-fungose la sinoviale s'ispessisce, assume un colorito violaceo, con formazione di villi ipertrofici per neoformazione di tessuto granulo-fungoso che aderisce alla sinoviale. La massa fungosa, inizialmente sottile, col progredire del processo specifico si trasforma in uno spesso tessuto di granulazione fortemente vascolarizzato che, aderendo al tendine, lo ingloba impedendone il normale scorrimento. Solo eccezionalmente, nelle tenosinoviti specifiche, si riscontrano fenomeni di caseificazione, di ascessualizzazione e quindi di fistolizzazione.

Generalmente l'infezione tubercolare ha inizio nella guaina tendinea e nell'epitenonio e può propagarsi, attraverso la sinoviale della guaina, al dito, allo spazio tenare, all'ipotenare e a quello di Parona.

Nei casi insufficientemente trattati o misconosciuti il processo tubercolare può interessare anche il tessuto tendineo, che perde la propria elasticità e, invaso e compromesso dal processo granulomatoso, può andare incontro a rotture spontanee.

I sintomi precoci della malattia sono caratterizzati essenzialmente dalla tumefazione e dalla difficoltà a compiere i fini movimenti di prensione. La tumefazione può localizzarsi alla palma, al dorso della m., su uno o più dita a seconda della localizzazione del processo tubercolare. Più frequentemente sono interessate le guaine dei tendini flessori al polso, in corrispondenza del tunnel carpale. Il tendine flessore più colpito è il quinto e, in ordine di frequenza, possono essere interessate anche le guaine sinoviali dei flessori del 2°, del 1°, del 3° e del 4° dito. La forma particolare che assume la tbc delle piccole ossa lunghe della m. viene denominata *spina ventosa* (fig. 18). Il dolore, presente negli stadi del tutto iniziali della malattia, in seguito diminuisce gradualmente mentre lentamente s'instaura una limitazione sempre più ingravescente della funzione del polso e delle dita, e appaiono i primi disturbi nervosi legati alla compressione del nervo mediano e del nervo ulnare al tunnel carpale, con parestesie alle dita, ipotrofia dell'opponente del pollice e dell'abduttore del 5° dito.

Il riconoscimento istopatologico del tubercolo e il reperimento del *Mycobacterium tuberculosis* permettono di porre con facilità la diagnosi di tenosinovite tubercolare. Per quanto riguarda l'indirizzo terapeutico, nelle forme di tenosinovite essudativa con tubercolosi polmonare in fase attiva, ha ancora un significato il trattamento conservativo: riposo assoluto, dieta ipercalorica, somministrazione

Fig. 18. Aspetto clinico di spina ventosa della 1ª falange del 2° dito. (*Osservazione E. Marcer*).

di antibiotici e di chemioterapici, immobilizzazione dell'arto in atteggiamento funzionale. Nei casi più avanzati, con evidente compromissione della funzione delle dita della m., con disturbi della conduzione nervosa, l'unica terapia efficace consiste nella sinoviectomia dei tendini con resezione del legamento volare del carpo, onde decomprimere il nervo mediano, e liberazione del ramo profondo dell'ulnare al canale di Guyon, con ricostruzione, mediante sutura diretta, dei tendini interrotti o loro sostituzione mediante innesto tendineo autoplastico. La ferita operatoria deve essere chiusa per prima e le dita e la m. immobilizzate in atteggiamento funzionale sì da evitare rigidità articolari.

Tenosinoviti aspecifiche

Possono rappresentare l'esito di una tenosinovite acuta o essere, sin dall'inizio, a decorso cronico quale esito di microtraumi iterativi spesso di natura professionale. Sono più frequentemente colpiti i tendini estensori delle dita.

Dal punto di vista anatomopatologico si riscontrano numerose varietà. Alcune volte decorrono con fenomeni di sclerosi della sinoviale, altre volte con formazione di villi o di tessuto adiposo (tenosinoviti villose e pseudolipomi delle guaine tendinee). In ogni caso il sintomo dominante è il dolore, che si esacerba ai minimi movimenti articolari delle dita e del polso.

La palpazione del tendine interessato dal processo flogistico cronico permette di apprezzare una sensazione caratteristica di crepitio, simile a quella che si provoca comprimendo fra le dita la neve fresca (tenosinovite crepitante).

Rientrano in queste forme:

a) la tenosinovite stenosante di De Quervain, per la

trattazione della quale si rinvia alla voce DE QUERVAIN, MALATTIA DI;

b) il dito a scatto (o malattia di Notta): la malattia è caratterizzata dal fatto che la flessione e l'estensione del dito sono accompagnate da uno scatto quasi sempre doloroso (*trigger finger* e *trigger thumb* degli AA. anglosassoni) che ne limita la funzione. L'etiopatogenesi della tenosinovite stenosante acquisita (esiste anche una forma congenita, che si riscontra già nei primi giorni di vita, soprattutto a carico del pollice), è correlata a qualsiasi affezione patologica che provochi flogosi, ispessimento della sinoviale della guaina tendinea, con difficoltà al normale scorrimento del tendine. I microtraumi ripetuti, i traumi contusivi acuti, le affezioni del collagene sono chiamati in causa nella patogenesi dell'affezione. Lo stato irritativo del foglietto viscerale della guaina tendinea provoca fenomeni di essudazione con aumento di spessore della sinoviale, ispessimento del tendine nel punto di maggior attrito e, quindi, difficoltà di scorrimento per l'alterato rapporto tra calibro del canale e spessore del tendine. Frequentemente la sofferenza del tessuto tendineo si rende evidente per la presenza di una piccola tumefazione delle dimensioni di un chicco di riso, di consistenza duroelastica, tumefazione che rende ancor più precario il passaggio del tendine nella sua guaina.

Con una certa frequenza la tenosinovite stenosante interessa il flessore lungo del pollice a livello dell'articolazione metacarpofalangea, proprio in corrispondenza dell'inserzione del flessore breve del pollice. Per le altre dita la stenosi si realizza nel canale digitopalmare, sulla testa del metacarpo, proprio sotto il legamento anulare.

Pur essendo il dolore un sintomo importante, è il blocco in estensione, e più frequentemente in flessione, a far porre diagnosi di dito a scatto.

Sono presenti notevole difficoltà e, talvolta, impossibilità a flettere e ad estendere il dito, con sensazione chiara di rumore di scatto quando attivamente o passivamente si riesce a vincere il blocco.

Il trattamento della tenosinovite stenosante delle dita è essenzialmente chirurgico. Attraverso una piccola incisione curvilinea della cute, in corrispondenza dell'articolazione metacarpofalangea, sulla plica palmare distale, si libera il tendine mediante incisione della guaina tendinea, e, se necessario, del legamento anulare che in questa area svolge la funzione di puleggia (fig. 19).

È controindicata l'asportazione del nodulino tendineo in quanto esso spontaneamente regredisce, per scomparire completamente con la rimozione delle cause che avevano provocato la stenosi tendinea;

c) la sindrome del canale carpale: in questo caso la

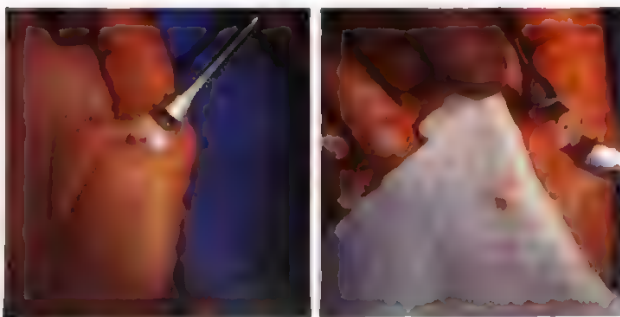



Fig. 19. Pollice a scatto. *A sinistra*, incisione trasversale sulla plica metacarpofalangea volare; *a destra*, asportazione della puleggia stenosante il tendine. (*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia*).

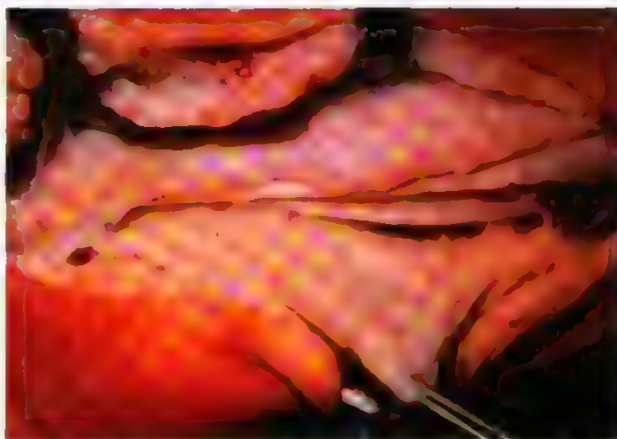



Fig. 20. Sindrome del canale carpale. *In alto*, quadro clinico: atrofia dell'opponente; *in basso*, evidente compressione del nervo mediano al di sotto del legamento trasverso del carpo. (*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia*).

iperplasia della guaina tendinea comprime il nervo mediano, imponendo il trattamento chirurgico (fig. 20). V. anche: CANALICOLARI SINDROMI (III, 591).

Retrazioni

L'attività principale della m. e delle dita è indiscutibilmente la flessione, atteggiamento che si riscontra anche nella posizione di riposo: modesta flessione delle articolazioni metacarpofalangee e delle interfalangee con il primo raggio in apposizione. Il gruppo dei muscoli flessori della m. e delle dita, così importanti per i vari tipi di presa, e la superficie volare della m., assumono così valore rilevante sia sotto il profilo anatomofunzionale sia sotto l'aspetto clinico, per cui le retrazioni in flessione della m. e delle dita e la retrazione in adduzione del 1° dito risultano essere lesioni particolarmente invalidanti e di notevole interesse pratico.

Le retrazioni, spesso impropriamente definite contratture o pseudocontratture, presentano alterazioni anatomopatologiche di natura cicatriziale o degenerativa, parziali o totali, di una o più strutture anatomiche della m.

Possono essere la conseguenza di ferite lacere, lacerocontuse complesse, di rigidità articolari postraumatiche, di fibrosi muscolare; di lesioni tendinee; di lesioni vascolonervose; di ustioni; di malformazioni congenite; di processi infiammatori acuti o cronici, superficiali o profondi della m. e delle dita e, infine, le retrazioni possono anche essere di natura iatrogena, causate cioè da incisioni chirurgiche condotte in maniera erronea.

Di notevole interesse pratico sono alcune contratture della m. patognomoniche di affezioni che presentano peculiari alterazioni anatomopatologiche e quadri clinici ben definiti.

Rinviamo, per la retrazione della m. nella sclerodermia, alla voce SCLERODERMIA, e per la retrazione ischemica di Volkmann, alla voce VOLKMANN, CONTRATTURA DI.

Malattia di Dupuytren

È una retrazione ingravescente dell'aponeurosi palmare e delle sue espansioni digitali, con flessione progressiva di uno o più dita. Platter, nel 1614, accennò molto sommariamente alla malattia. In seguito Cliver (1808) e Cooper (1823) ne fecero menzione in alcune loro comunicazioni. Fu Dupuytren, comunque, che nel 1831 descrisse dettagliatamente l'affezione mostrando ai suoi studenti la m. di un cocchiere; successivamente, pubblicò un articolo (1832) che menzionava con precisione tutti i segni clinici caratteristici della lesione, proponendo altresì un indirizzo terapeutico. Il Dupuytren, infatti, operò il cocchiere e altri pazienti, praticando una fasciotomia della palma della m. mediante numerose incisioni.

Lo stesso Dupuytren, in seguito, dissezionando la m. di un paziente affetto dalla malattia da lui descritta e deceduto per altre cause, riferì dettagliatamente le lesioni anatomopatologiche che caratterizzavano la retrazione dell'aponeurosi palmare.

La patogenesi è ancora oscura. Le teorie patogenetiche formulate sono rappresentate principalmente dalla teoria ereditaria, dalla teoria delle affezioni genetiche congenite, dalla teoria microtraumatica, dalla teoria nervosa, dalla teoria tossinfettiva, dalla teoria diatesica ed endocrina. La malattia di Dupuytren è eccezionale prima del 2° decennio e raggiunge la massima incidenza tra il 3° e il 5° decennio di vita, predominando nel sesso maschile e nella razza caucasica.

Nella stragrande maggioranza dei casi, la malattia s'inizia con la comparsa di un piccolo nodulo indolente, di forma ovalare, di consistenza fibrosa, con l'asse maggiore disposto longitudinalmente, localizzato sulla palma della m., generalmente sulla plica palmare distale e, più frequentemente, a livello della 4ª metacarpofalangea. Successivamente si nota la comparsa di più noduli in altri punti della palma e la formazione delle cosiddette corde digitopalmari per fibrosi delle espansioni digitali della aponeurosi. La cute diviene anelastica, rugosa, aderente ai noduli e alle corde sottostanti.

Progredendo la retrazione dell'aponeurosi appare il tipico atteggiamento descritto da Dupuytren: flessione progressiva della 1ª falange sul metacarpo e della 2ª sulla 1ª. L'accentuarsi progressivo di questa retrazione in flessione comporta spesso la sublussazione delle interfalangee e alterazioni delle strutture osteoarticolari, che rendono spesso irriducibili le deformità, mentre la 3ª falange, per l'azione estensoria degli intrinseci, si atteggia in iperestensione.

Mentre negli stadi iniziali della malattia è ancora possibile estendere passivamente o, quanto meno, modificare l'atteggiamento in flessione delle dita, nello stato conclamato della malattia le deformità risultano, come già detto, irriducibili.

Questa sintomatologia clinica, che compare lentamente attraverso fasi di remissione e di riacutizzazione, si va facendo nel tempo sempre più grave fino ad acquisire i gradi estremi di contrattura, con dita flesse, quasi chiuse nella palma, con notevole limitazione della funzione della m.

Sono state proposte numerose classificazioni corrispondenti ai diversi stadi della malattia (fig. 21). Quella che ha riscosso il favore della maggior parte degli AA., è la classificazione proposta da Iselin, che distingue nella malattia di Dupuytren quattro stadi clinici:

a) primo stadio: presenza del nodulo;

b) secondo stadio: il dito, flesso, forma con la palma un angolo inferiore a 90°;

c) terzo stadio: la flessione del dito forma con la palma un angolo i cui valori oscillano tra 90 e 120°;

d) quarto stadio: il dito, flesso, si incunea tenacemente nella palma della m. con la 3ª falange iperestesa sulla 2ª, che, a sua volta, è flessa ad angolo retto sulla 1ª, che risulta essere flessa sulla palma con un angolo inferiore a 90°.

La malattia di Dupuytren può presentarsi associata ad altre forme morbose anch'esse caratterizzate da alterazioni di natura fibrositica, quali:

a) retrazione dell'aponeurosi plantare (malattia di Ledderhose), che non si accompagna mai, però, a contrattura in flessione delle dita del piede;

b) indurimento plastico dei corpi cavernosi (sindrome di Peyronie);

c) ispessimento fibroso del dorso delle interfalangee (*knuckle pads* degli AA. anglosassoni).

Per quanto riguarda la diagnosi differenziale, in genere non si ha difficoltà alcuna ad identificare la malattia di Dupuytren: si ricordi solo che nella malattia di Dupuytren la 2ª interfalangea non è mai coinvolta nella retrazione in flessione; al contrario, negli stadi più avanzati, si atteggia in estensione. Nelle contratture congenite del 4° e 5° dito, il più delle volte riscontrabili nella 1ª interfalangea, sono assenti i noduli e la formazione delle corde tipiche del Dupuytren. L'anamnesi accurata, infine, facilita il riconoscimento delle retrazioni in esito di ferite o ustioni, la deformità in flessione delle dita quale esito di

Fig. 21. Vari stadi della malattia di Dupuytren. (*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia*).

lesioni dei tendini estensori e la contrattura delle dita quale esito della sindrome ischemica di Volkmann.

Senza alcun dubbio il trattamento valido ed efficace della malattia di Dupuytren è quello chirurgico. Tale indirizzo deve essere attuato il più precocemente possibile, prima che le strutture anatomiche della m. presentino alterazioni irreversibili.

Le metodiche chirurgiche generalmente impiegate sono rappresentate da:

a) aponeurectomia parziale selettiva, che consiste nell'asportazione solo della zona di aponeurosi palmare interessata dalla retrazione, mediante incisioni cutanee curvilinee o a Z, così da evitare cicatrici retraenti;

b) aponeurectomia totale caratterizzata dall'asportazione completa dell'aponeurosi palmare, dal polso fino alle sue espansioni digitali, mediante incisioni a L sulla palma della m. e incisioni multiple a Z sulle dita, impiegando, se necessario, nelle forme di Dupuytren più avanzate con alterazioni gravi della cute, innesti cutanei a tutto spessore.

L'indirizzo conservativo, mediante iniezioni locali di fibrolisina o di cortisone o la terapia fisica (ionoforesi, roentgenterapia), possono assumere qualche significato solo nelle forme del tutto iniziali della malattia, quale profilassi alla rapida evoluzione della fibrosi dell'aponeurosi palmare.

Le complicanze postoperatorie possono essere distinte in immediate e tardive. Nel primo gruppo sono comprese le lacerazioni della cute (nel momento in cui si scolla la pelle dall'aponeurosi) con influenze negative sulla vascolarizzazione dei lembi cutanei, e le lesioni vascolonervose alla palma o alle dita, con disturbi di natura trofica e sensitiva. Nel secondo gruppo sono compresi l'edema postoperatorio, di genesi complessa, che complica notevolmente il ripristino della funzione della m., le infezioni, la necrosi dei lembi cutanei, che può richiedere un ulteriore intervento, di plastica cutanea, e, infine, le cicatrici cheloidi.

Per quanto concerne il problema della recidiva della malattia di Dupuytren, occorre distinguere le recidive vere da quelle false. Le recidive vere sono quelle caratterizzate dalla ricomparsa dei noduli e dei fenomeni di retrazione nella zona precedentemente operata. Si definiscono invece false quelle retrazioni che si localizzano in aree di aponeurosi che erano risultate integre al momento del pregresso intervento chirurgico, e quindi non escisse.

Contrattura dei muscoli intrinseci

La corretta funzionalità della m. è in rapporto all'equilibrio esistente tra flessori, estensori e apparato intrinseco. Una qualsiasi ragione che alteri questo equilibrio, per il prevalere di un sistema sull'altro, comporta l'instaurarsi di deformità più o meno evidenti con perdita, talvolta grave, della funzione della m.

Le lesioni dei muscoli intrinseci e delle loro formazioni tendinee, dovute a paralisi per lesioni nervose periferiche, a ipertono o a spasmo, per lesioni nervose centrali, a ischemia e a fibrosi postraumatiche, etc., facilitano l'instaurarsi di atteggiamenti caratteristici.

Così, nelle paralisi, la m. presenta iperestensione delle articolazioni metacarpofalangee e flessione delle interfalangee (mano ad artiglio), la palma è appiattita, il pollice è abdotto e posteriorizzato. Nei casi invece in cui gli intrinseci siano contratti per fenomeni fibrotici o di ipertono, si ha contrattura in flessione delle metacarpofalangee e iperestensione delle interfalangee, l'arco carpale è accentuato, il 1° dito è addotto e contratto sulla palma.

Tralasciando tutte quelle alterazioni attribuibili a paralisi per lesioni nervose periferiche e quelle causate da un ipertono muscolare, quali si riscontrano nelle cerebropatie, nella malattia di Parkinson, nel tetano, etc., di un certo interesse sono le deformità della m. da contrattura, per cause locali, degli intrinseci.

È quest'ultima una sindrome ben definita che produce vari gradi di incapacità a seconda dell'entità della retrazione muscolare o tendinea. Generalmente i muscoli interossei sono quelli più interessati, ma anche i lombricali possono essere retratti.

Numerose sono le cause che favoriscono l'instaurarsi della contrattura malgrado un corretto trattamento ortopedico:

a) fenomeni di ischemia postraumatica con conseguente fibrosi dei muscoli delle dita e del pollice;

b) blocchi dei tendini intrinseci per fenomeni cicatriziali;

c) prevalenza degli estensori e prevalenza degli intrinseci, per lesioni nervose.

Per completezza si ricorda che tale contrattura non è la sola ragione della limitazione dell'estensione della metacarpofalangea.

Le aderenze del cappuccio degli estensori sul piano scheletrico, la contrattura delle formazioni legamentose delle dita o la perdita della funzione flessoria per fenomeni aderenziali, la formazione di tessuto cicatriziale che fa aderire i tendini degli intrinseci alle articolazioni metacarpofalangee, possono indurre, bloccando il normale scorrimento dei tendini stessi, una deformità in flessione della metacarpofalangea, cui segue logicamente l'estensione dell'interfalangea. Esiste inoltre anche una componente nervosa simpatica. Si ha cioè una patologia che ha caratteristiche molto simili alla retrazione ischemica di Volkmann.

Per quanto riguarda i lombricali, la retrazione fibrosa di questi muscoli generalmente non è prodotta da deficit circolatori, come per gli interossei, in quanto detti muscoli non sono avvolti da aponeurosi inestensibili, quindi difficilmente possono verificarsi fenomeni di compressione per ematomi profondi. Nei lombricali la trasformazione fibrosa a livello dei ventri muscolari è generalmente prodotta dagli esiti di ferite penetranti.

La conseguenza diretta della retrazione fibrotica degli intrinseci è un alterato equilibrio a livello di tutte le articolazioni del dito: aumento della forza estensoria alla base della falange media e tendenza alla flessione della metacarpofalangea e dell'interfalangea distale.

L'aumento della componente estensoria alla base della 2ª falange è dovuto non solo alla contrattura degli intrinseci ma anche al doppio meccanismo di tenodesi creato dall'estensore comune delle dita. Questo alterato equilibrio, a livello dell'articolazione interfalangea, favorisce l'iperestensione e l'instaurarsi della deformità definita «a collo di cigno» quando il meccanismo di stabilizzazione viene a mancare.

Questo equilibrio funzionale dell'apparato estensore altera naturalmente la normale funzione del dito e può favorire la contrattura dei legamenti collaterali, del legamento retinacolare trasverso, con conseguente rigidità dell'interfalangea prossimale. A sua volta l'interfalangea distale si atteggia a un grado di flessione proporzionale alla deformità in estensione della 1ª interfalangea. Tale flessione è causata da una diminuzione della forza estensoria sulla falange distale, perché la lussazione dorsale delle benderelle laterali concentra tutte le forze estensorie estrinseche e intrinseche sulla falange media.

La contrattura degli intrinseci in un primo momento è

compensata da un'iniziale flessione della metacarpofalangea. L'apparato intrinseco, retratto, obbliga infatti la 1ª falange a flettersi sul 1° metacarpo, quindi progressivamente si ha l'estensione dell'interfalangea distale, flessione che progressivamente si annulla per il prevalere del tendine estensore comune sul flessore profondo.

È evidente che è estremamente importante ai fini terapeutici riconoscere se la contrattura interessi solo l'apparato intrinseco o anche le formazioni capsulolegamentose. Una prova semeiologica, proposta da Bunnell, Doberty e Curtis permette non solo di evidenziare la contrattura degli intrinseci ma anche di dimostrare l'esistenza di una contrattura delle formazioni capsulolegamentose delle articolazioni delle dita.

Tale manovra semeiologica si attua in due tempi. Dapprima, forzando passivamente in estensione la 1ª falange, si valuta il grado di flessione delle interfalangee. Avendo teso, con la metacarpofalangea in estensione, il meccanismo intrinseco, si saggia il grado di scorrimento e di elasticità del muscolo e del tendine.

In un secondo tempo, mantenendo la 1ª falange in flessione, si valuta nuovamente il grado di flessione delle interfalangee.

In un dito normale il grado di flessione delle interfalangee deve aumentare in quanto, con la 1ª falange flessa, l'apparato intrinseco è completamente deteso.

Si ha una contrattura dell'apparato intrinseco se il grado di flessione dell'interfalangea, diminuito o nullo rispetto alla norma nel primo tempo della manovra semeiologica, aumenta nel secondo tempo della manovra stessa. Quando il grado di flessione, già ridotto durante il primo tempo, rimane invariato o si riduce ulteriormente nel secondo tempo, lo stato di contrattura è da attribuire e al sistema intrinseco e alle formazioni capsulolegamentose del dito.

L'importanza di prevenire l'instaurarsi di fenomeni ischemici e la fibrosi, che irrimediabilmente conducono alla contrattura, è fuori discussione. Un principio generale che sempre deve essere seguito è di evitare che agenti esterni causino insufficienza arteriosa, congestione venosa, stasi linfatica e quindi fibrosi dei tessuti periarticolari per cattivo atteggiamento delle dita o per un'incongrua tutela in gesso.

È logico che l'estensione e il grado dei fenomeni di contrattura sono più o meno gravi a seconda della causa che ha provocato l'instaurarsi della contrattura stessa.

Un'immobilizzazione delle interfalangee protratta nel tempo facilita l'instaurarsi di fibrosi periarticolari e di contratture dell'apparato estensore intrinseco. L'edema che s'instaura dopo un trauma o dopo un semplice atto chirurgico, associato sempre alla formazione di un ematoma, forse aggravato da un bendaggio rigido inestensibile, esplica compressione sui tessuti superficiali e profondi con fenomeni ischemici talvolta irreversibili.

Confezionando una fasciatura, particolare attenzione deve essere posta nel tutelare le dita. Il pollice deve essere tenuto abdotto sì che non impedisca la flessione del 2° dito e in modo da tenere ampio lo spazio interdigitale corrispondente; la fascia gessata deve modellare le regioni tenare e ipotenare senza creare punti di pressione.

Se dopo un evento traumatico esiste la possibilità o si teme l'instaurarsi di fenomeni ischemici, cui immancabilmente seguirebbero fibrosi e contrattura, è consigliabile atteggiare le metacarpofalangee in flessione e le interfalangee in estensione, sì da mettere in tensione le formazioni muscolotendinee dell'apparato intrinseco.

Negli stadi del tutto iniziali della contrattura, mediante adatti esercizi cinesiterapici e soprattutto mediante l'impiego dell'idromassaggio, è possibile favorire un ritorno alle condizioni normali. A contrattura instaurata il trattamento delle deformità richiede una soluzione chirurgica.

A seconda del grado di retrazione dei muscoli intrinseci, le contratture si possono dividere in tre grandi gruppi e in base a tale divisione si può determinare la condotta terapeutica.

Nel primo gruppo sono classificati quei casi nei quali la retrazione, pur essendo lieve, non permette di flettere isolatamente le interfalangee con la metacarpofalangea completamente estesa.

Nel secondo gruppo vengono considerate le retrazioni più gravi degli intrinseci; la metacarpofalangea è contratta in flessione e la m. non può aprirsi completamente. La flessione delle interfalangee è estremamente difficile.

Al terzo gruppo appartengono quei casi nei quali, oltre la retrazione, esistono fibrosi capsulolegamentosa e rigidità delle interfalangee.

Nei casi che rientrano nel primo gruppo il metodo ideale di correzione è la tenotomia della lamina triangolare e delle benderelle laterali. Una volta tenotomizzata la lamina triangolare, sia sul lato radiale che su quello ulnare del dito, è necessario flettere passivamente le interfalangee mantenendo estese le metacarpofalangee. Se il dito non si flette, esiste una fibrosi dei legamenti collaterali, e, in questi casi, è indicata una resezione dei legamenti collaterali stessi.

Nei casi che rientrano nel secondo gruppo si pratica una tenotomia dell'interosseo a livello del legamento trasverso del metacarpo, pur considerando che ciò comporta l'abolizione del movimento di lateralità del dito. Il dito si estende comunque per l'azione combinata dell'estensore comune e del muscolo lombricale.

Talvolta è indicata la resezione di tutti e due gli interossei, della lamina triangolare e delle benderelle laterali. È consigliabile attuare questa procedura nei casi di grave fibrosi muscolare con abbondante tessuto cicatriziale (che impedisce lo scorrimento dei tendini intrinseci durante la flessione delle interfalangee) a livello dell'articolazione metacarpofalangea.

Nei casi del terzo gruppo, la prognosi funzionale del dito è sfavorevole. Per la grave compromissione articolare è necessario, oltre alle capsulotomie e alla resezione degli interossei e delle loro formazioni tendinee, procedere a interventi chirurgici sulle stesse articolazioni (artroplastiche, artroprotesi, artrodesi in atteggiamento funzionale).

Contrattura del 1° dito in adduzione e in flessione. – Frequentemente anche il primo spazio interdigitale, quello tra pollice e indice, e quindi i muscoli della regione tenare, presentano una fibrosi tale da limitare l'impiego della m. Uno spazio interdigitale stretto, contratto, diminuisce la presa a m. piena o la impedisce del tutto; non permette una buona presa tra il 1° ed il 2° dito, limitando altresì notevolmente la destrezza della m.

La contrattura di questo primo spazio interdigitale e dell'eminenza tenare può essere determinata da numerosi fattori quali:

a) contrattura dei tessuti molli superficiali per fenomeni flogistici postraumatici;

b) ischemia e fibrosi dell'adduttore del pollice e dei muscoli del primo interosseo dorsale e volare;

c) fibrosi della guaina dell'estensore lungo del pollice con retrazione del tendine, sì che il metacarpo è obbligato in adduzione;

d) contrattura capsulolegamentosa della trapeziometacarpale e della metacarpofalangea;

e) contrattura per fibrosi della fascia palmare (Dupuytren).

La diagnosi precoce dell'instaurarsi di uno stato di contrattura del primo spazio interdigitale, con chiusura dello spazio tra 1° e 2° dito, indirizza immediatamente verso una condotta terapeutica corretta, ricordando sempre che l'obiettivo del chirurgo è principalmente quello di ristabilire la funzione del primo raggio.

Nella maggior parte dei casi il trattamento consiste nella eliminazione della contrattura cutanea mediante una plastica a Z. Quando necessario, nei casi più gravi, la cute escissa viene sostituita con innesto cutaneo spesso o mediante trapianto cutaneo peduncolato. In casi ancor più gravi è necessario effettuare la miotenotomia dell'adduttore del pollice e dell'interosseo dorsale alla loro inserzione sul 1° dito, reinserendoli più prossimalmente. In tutti questi casi è sempre opportuno praticare la fasciotomia palmare e la capsulotomia della prima metacarpofalangea. La correzione ottenuta la si mantiene con un filo di Kirschner tenuto in sede tra il 1° e il 2° metacarpo per almeno 10 giorni.

Tumori

I tumori della m., siano essi primitivi o metastatici (relativamente frequenti), possono interessare solo ed esclusivamente le ossa, oppure le ossa e le parti molli più vicine, o essere elettivamente localizzati nelle parti molli. Pur presentando caratteristiche comuni a quelli di altri distretti dell'apparato locomotore, assumono spesso peculiarità cliniche proprie correlate alla morfologia della m.

Fig. 22. Noduli xantomatosi multipli. (*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia*).

La sintomatologia è caratterizzata dal dolore, dalla tumefazione e dall'impotenza funzionale. Il dolore, pressoché sempre presente in tutte le neoformazioni, è la conseguenza della spiccata innervazione sensitiva della regione. Può essere spontaneo, provocato dalla palpazione o da semplici movimenti articolari. Variabile d'intensità, può spesso insorgere acutamente in rapporto all'instaurarsi di una frattura patologica, o gradatamente, per compressione di un ramo nervoso.

La tumefazione è un sintomo frequente, precoce, in rapporto con la morfologia della m., i cui costituenti anatomici sono piuttosto superficiali. La tumefazione appare subito evidente in particolare nella regione dorsale della m. e delle dita, in quelle aree anatomiche, cioè, ove non esiste un valido sistema fasciale idoneo a limitare lo sviluppo del tumore e ad impedire la sua estrinsecazione nel sottocutaneo.

Un accrescimento graduale della tumefazione può rappresentare un segno della benignità della neoplasia, mentre, se essa si sviluppa rapidamente, ciò depone per la presenza di un tumore maligno altamente evolutivo. L'aspetto e la consistenza della tumefazione sono piuttosto vari: consistenza dura, a contorni irregolari, nelle esostosi; dura, crepitante, negli encondromi giunti negli stadi più avanzati; duroelastica a contorni regolari nei fibromi e nei neurinomi; semplicemente elastica nei lipomi; molliccia nei sarcomi e nei sinoviomi.

L'impotenza funzionale delle metacarpofalangee e interfalangee è, della triade sintomatologica, il sintomo che appare più tardivamente, quando cioè la neoplasia ha interessato direttamente la struttura osteoarticolare e le formazioni anatomiche strettamente deputate alla funzione articolare. Comunque nessuno dei sintomi ricordati appare essere specifico per una diagnosi generica e, quanto meno, per una diagnosi specifica di tumore.

Molto spesso, infatti, proprio a carico della m., una tumefazione dolente, con impotenza funzionale, può essere l'espressione di un'entità patologica sistemica quale si riscontra nelle alterazioni metaboliche (xantomatosi [fig. 22], gotta, ocronosi, etc.), oppure rappresentare la manifestazione clinica di granulomi reattivi, esiti di ferite con ritenzione di corpi estranei (in particolare in regione tenare e ipotenare). Appare evidente quale importanza assumano a scopo diagnostico e terapeutico la valutazione precisa e accurata dei precedenti anamnestici e lo studio obiettivo della neoformazione, studio che deve essere sempre integrato da esami ematochimici e stru-

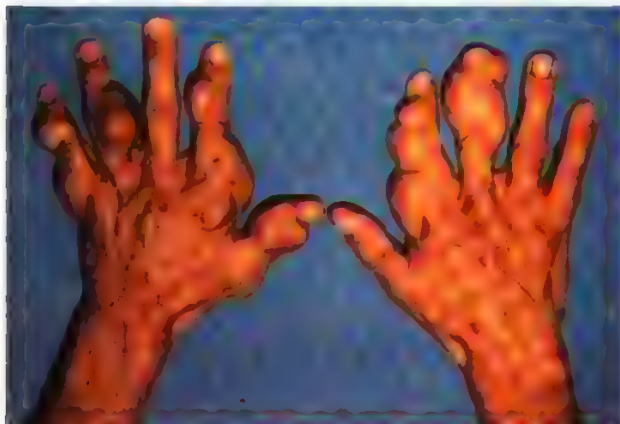
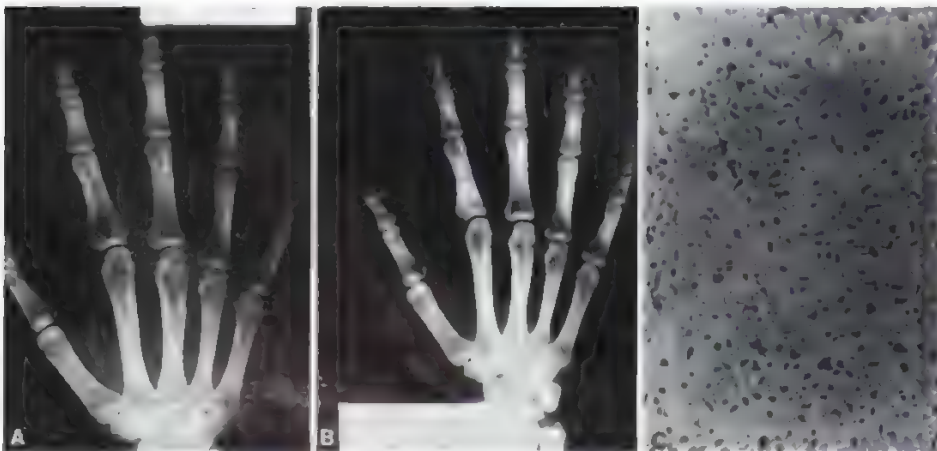



Fig. 23. Encondroma della falange basale del 2° dito della m. destra. *A*) Radiografia preoperatoria: area osteolitica alla base della 1ª falange del 2° dito. *B*) Radiografia 5 mesi dopo intervento. La cavità è stata svuotata e riempita con trapianto osseo autoplastico. *C*) Aspetto istologico dell'encondroma. (*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia*).

Fig. 24. Epitelioma del dorso della m. sinistra. (*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia*).

mentali (radiografia, xeroradiografia, angiografia, elettromiografia) se si vuol stabilire l'entità della neoplasia e, in particolare, i rapporti che essa contrae con i tessuti più vicini.

I tumori ossei della m. sono di frequenza relativa; per una trattazione più approfondita v. osso, *tumori*.

Ci preme comunque ricordare che nella m. si riscontrano con più frequenza le neoplasie di origine cartilaginea (encondroma [fig. 23], esostosi e più raramente condrosarcomi); meno frequentemente l'osteoma osteoide (30 casi descritti nella letteratura) e i tumori gigantocellulari; raramente l'osteosarcoma (10 casi descritti nella varietà osteogenica).

Gli encondromi e le esostosi generalmente si localizzano nei metacarpi e nelle falangi; l'osteoma osteoide nelle falangi, il tumore gigantocellulare nelle epifisi di radio e ulna e raramente nel metacarpo.

Per quanto riguarda il trattamento dei tumori dello scheletro della m., esso è essenzialmente chirurgico: svuotamento e/o escissione della neoplasia, trapianto osseo autoplastico tritato e, se necessario per la funzione della m., sostituzione di interi segmenti scheletrici con metatarsi o falangi del piede; terapia citostatica e/o radiante a seconda del tipo e della malignità della neoplasia.

Nei tumori delle parti molli distingueremo i tumori della cute, del connettivo, delle guaine, dei vasi, dei nervi, ricordando solo quelli di più frequente riscontro.

Epiteliomi

Sono tumori a derivazione epidermica che elettivamente si localizzano sul dorso della m. (fig. 24), proprio in corrispondenza del 2°, 3°, 4° metacarpo. Li si riscontra in individui, fra il quinto e il settimo decennio di vita, che si sono particolarmente esposti, per ragioni professionali, a determinate fonti di irritazione cronica, quali sorgenti radianti, lavorazioni industriali con sostanze corrosive, o in individui con lesioni dermatologiche preesistenti (flogosi croniche, cicatrici da ustioni, etc.). Nella grande maggioranza dei casi, la fonte dell'irritazione o dello stimolo

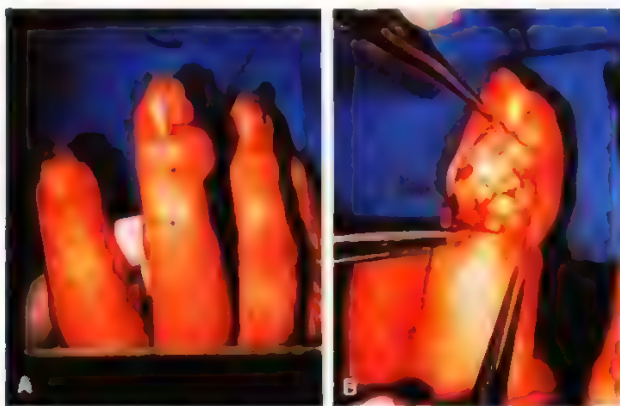



Fig. 25. Tumore gigantocellulare delle guaine sinoviali. *A*) Aspetto clinico; *B*) aspetto intraoperatorio. (*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia*).

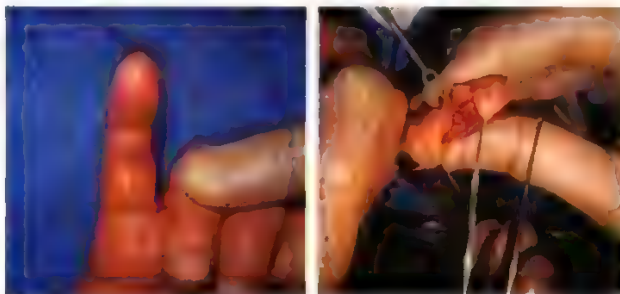



Fig. 26. Tumore glomico. *A sinistra*, quadro clinico; *a destra*, reperto intraoperatorio. (*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia*).

Fig. 27. Neurinoma benigno dell'ulnare. (*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia*).

cancerogeno è difficilmente evidenziabile. L'epitelioma, detto pavimentoso o malpighiano, può riprodurre atipicamente la struttura delle cellule basali e, in tal caso, assume la definizione di epitelioma basicellulare, oppure riprodurre la struttura delle cellule spinose: epitelioma spinocellulare.

L'inizio della sintomatologia è subdolo. Si nota, inizialmente, una piccola erosione che progressivamente assume l'aspetto di ulcera con margini infiltrati, duri, sopraelevati. Il fondo ulcerato appare sanguinante, con materiale necrotico. La lesione, fino a che non interessi i rami nervosi, decorre indolore, evolvendo in superficie ed in profondità. Precoci sono le metastasi linfonodali epitrocleari e ascellari e, negli stati più avanzati, polmonari. La diagnosi di epitelioma non presenta particolari problemi.

L'indirizzo terapeutico è essenzialmente chirurgico e consiste, nelle fasi iniziali, nella escissione ampia della cute e nella sostituzione con trapianto a tutto spessore mono- o bipeduncolato (trapianto per intascamento). Nelle forme avanzate, con interessamento delle strutture profonde, si procede all'amputazione, cercando di salvare, nei limiti del possibile, il primo ed il quinto raggio onde favorire una presa a pinza. Indicata sempre l'asportazione profilattica delle stazioni linfonodali tributarie.

I *carcinomi* del letto ungueale, la maggior parte dei quali, sotto un profilo istopatologico, sono di tipo squamoso con scarse cellule di origine basale, si sviluppano precocemente nel tessuto osseo sottostante, con fenomeni di natura osteolitica. Clinicamente sono caratterizzati dal dolore vivo e dalla tumefazione della falange distale. Il trattamento di questi tumori implica l'amputazione del dito e l'asportazione delle stazioni linfonodali tributarie.

Lipomi

Benché il tessuto adiposo sia pressoché ubiquitario, i lipomi della m. non sono frequenti. Possono essere a localizzazione profonda, sottoaponeurotica, o soprafasciale. Si riscontrano, in particolare, nella palma della m. Quando si estrinsecano sul dorso, possono essere clinicamente confusi, negli stadi del tutto iniziali del loro sviluppo, con forme di tenosinovite.

I lipomi superficiali presentano contorni ben definiti; di consistenza molle-elastica, sono generalmente indolenti. La diagnosi di lipoma è essenzialmente intraoperatoria. Nelle localizzazioni profonde si possono avere disturbi neurologici, di natura sensitiva, per compressione dei rami del mediano e dell'ulnare.

A carico delle pareti esterne e interne delle guaine tendinee si riscontrano spesso *formazioni lipomatose* che assumono l'aspetto di numerosi villi arborescenti disposti lungo il decorso della guaina, che appare assottigliata e infiltrata di adipe. Il trattamento dei lipomi è chirurgico: asportazione completa della neoformazione.

Fibromi

Sono tumori di origine connettivale e si localizzano in più aree della m. Nella palma possono essere confusi, inizialmente, con la malattia di Dupuytren. Altre localizzazioni caratteristiche si riscontrano nelle regioni interfalangee e negli spazi interdigitali, data la vicinanza delle teste dei metacarpi. Colpiscono più frequentemente il sesso femminile fra il primo e il secondo decennio di vita. Il trattamento consiste nella rimozione chirurgica della neoformazione. Le recidive, locali, si hanno in particolare nella varietà istopatologica definita «fibroma aponeurotico giovanile».

Tumore gigantocellulare delle guaine tendinee

Tra i tumori di origine connettivale, i tumori gigantocellulari delle guaine (fig. 25) sono di gran lunga i più frequenti. Sono neoplasie benigne, anche se possono recidivare *in loco* dopo asportazione (10% dei casi). L'aspetto anatomopatologico di questa neoplasia è piuttosto vario. Di volume incostante, si enuclea facilmente mostrando un rivestimento fibroso formato dai tessuti vicini. Di consistenza duroelastica, il tumore mostra al taglio un tessuto denso, grigiastro, con aree di colorito giallo (*sin.*: xantoma). Il quadro istologico è tipico: cellule giganti, con scarso o abbondante citoplasma, con piccole cellule ovali, con fasci connettivali irregolarmente disposti.

Clinicamente il tumore si presenta come un nodulo localizzato, delle dimensioni di un chicco di riso, o di una nocciola, non aderente alla cute, ma al piano tendineo (quasi sempre ad un tendine flessore). Solo tardivamente la tumefazione può provocare una sintomatologia di tipo compressivo (dolore, ipoestesia, limitazione funzionale). Là dove la neoformazione risulta essere aderente all'osso, con il suo lento accrescimento determina fenomeni di erosione superficiale a carico della corticale, alterazioni ossee, che debbono essere interpretate come atrofie ossee da compressione.

Spesso si riscontrano a carico delle guaine alcuni quadri anatomopatologici caratterizzati da una semplice iperplasia infiammatoria sinoviale con formazione di tessuto granulomatoso ricco di cellule giganti e di fagociti infarciti di lipoidi. Queste caratteristiche lesioni sono definite *sinoviti pigmentose villonodulari.*

Anche in questi casi il trattamento è chirurgico.

Tumore glomico

È una neoformazione peculiare della m. e in particolare delle dita (fig. 26). Questi tumori prendono origine dal glomo, organo destinato, per la sua contrattilità, a regolare l'afflusso di sangue e costituito da un'anastomosi arterovenosa circondata da fibre nervose amieliniche e da fibre muscolari lisce. Sono localizzati più frequentemente nel letto ungueale, ma si riscontrano anche sotto cute, nei muscoli e nelle articolazioni. Appaiono sotto forma di noduli bene incapsulati, di dimensioni variabili (da un chicco di riso ad un pisello), di consistenza elastica, di colorito che varia dal rosso-vivo al rosso-porpora. Sono diagnosticabili clinicamente per il tipico dolore lancinante, intenso, che si accentua alla minima pressione. La varietà più frequente è il tumore glomico subungueale, che può approfondirsi sino ad erodere l'osso sottostante. Il trattamento consiste nell'asportazione chirurgica della neoformazione.

Recentemente, a carico della m., è stata descritta una neoplasia che, sotto un profilo morfogenetico, risulta essere affine al tumore glomico: l'*emangiopericitoma.* Le cellule di questo tumore derivano dai periciti situati all'esterno della membrana basale dei capillari. A differenza dei tumori glomici, l'emangiopericitoma manca del sintomo dolore. La terapia è chirurgica.

Melanoma

Il più pericoloso tumore della m. è il melanoma. Questa neoplasia ad elevata malignità insorge più frequentemente in soggetti di razza caucasica intorno alla cinquantina e si localizza più spesso al pollice, dove si presenta come masserella più o meno nerastra a livello dei solchi ungueali o in sede sottoungueale. Quest'ultima localizzazione può presentare notevoli difficoltà diagnostiche, anche perché la pigmentazione può mancare (melanoma

acromico). Pack ritiene che tutte le lesioni pigmentate in tale sede, che non siano riferibili al trauma, debbano essere considerate sospette.

Per diagnosi, prognosi e terapia, v. MELANOMI.

Sarcoma sinoviale

È un tumore maligno che prende origine dalle cellule di rivestimento della cavità sinoviale. Di grandezza, aspetto e consistenza variabili, risulta essere ben circoscritto anche se, durante l'asportazione, la neoformazione appare aderire intimamente ad una o più guaine tendinee o ad una o più sinoviali, in particolare a quelle delle articolazioni radiocarpiche e intercarpiche. Di consistenza friabile, spugnosa, il tumore presenta un colorito grigio-rossastro con aree gialle di necrosi e aree brune per fenomeni emorragici. L'aspetto microscopico è caratterizzato dalla presenza di aree di fissurazione, da ammassi cellulari e dalla riproduzione di cellule epitelioido-simili su di uno stroma di supporto di connettivo compatto formato da cellule allungate dotate di nuclei piccoli e pigmentati. Il tumore si sviluppa lentamente, ben contenuto, soprattutto nella palma, dal piano aponeurotico. La diagnosi clinica è ardua e può essere formulata solo mediante una biopsia intraoperatoria. L'esperienza dei casi studiati ha dimostrato che la percentuale di mortalità in portatori di sarcomi sinoviali è molto elevata, con metastasi linfonodali ascellari e nel parenchima polmonare.

Neurinomi

Derivano dalle cellule che formano la guaina di Schwann. Originano, nelle dita e nella m., da piccoli rami nervosi; nel polso e nell'avambraccio direttamente dal tronco del radiale, del mediano e dell'ulnare. La forma benigna è la varietà più frequente. La neoformazione, della grandezza di una noce, talvolta è situata eccentricamente al nervo (fig. 27). Più frequentemente il tumore si sviluppa nel contesto del nervo, dividendo i singoli fasci nervosi, che si distribuiscono a ponte su tutta la neoformazione. La guaina del tumore si continua con la guaina del nervo. Istopatologicamente il tumore è costituito da cellule allungate, con nuclei rotondeggianti o fusiformi, che ricordano il sincizio della guaina di Schwann. Inizialmente il neurinoma benigno decorre asintomatico, come una tumefazione rotondeggiante, duroelastica, non aderente ai piani soprastanti. Progredendo nel suo accrescimento il tumore provoca dolore vivo, che si irradia lungo il decorso del nervo al territorio da esso innervato. Spesso sono assenti i disturbi di natura motoria. L'esame elettromiografico rivela solo latenze del tempo di conduzione. La diagnosi, per i caratteri sopra descritti, non presenta difficoltà. Il trattamento, chirurgico, si avvale oggi dell'impiego dei mezzi ottici (microscopio operatorio). Il tumore viene asportato senza che i fascicoli subiscano particolari danni.

Il *neurinoma maligno*, molto più raro del precedente, è caratterizzato da un rapido accrescimento. Istopatologicamente presenta cellule in mitosi con atipie nucleari e alterati rapporti nucleo-citoplasmatici. I disturbi della sensibilità e i disturbi motori sono spesso presenti, per cui è necessario, dopo l'asportazione del tumore, provvedere a ripristinare la conduzione nervosa mediante innesto nervoso. Questo tumore difficilmente provoca metastasi, ma ha la proprietà di recidivare localmente.

Rieducazione della mano traumatizzata

I problemi che devono essere affrontati nella rieducazione della m. traumatizzata sono numerosi e vari, indipendentemente dall'entità della lesione provocata dal trauma.

L'età del paziente, il lavoro svolto, la disponibilità a collaborare, il modo e l'entità della collaborazione, sono fattori importanti che possono facilitare o, al contrario, complicare il trattamento rieducativo postoperatorio.

Che tutti questi problemi, forse non sempre sufficientemente valutati, siano di grande importanza per il traumatizzato della m., lo dimostra il comportamento dell'infermo stesso, caratterizzato dal desiderio di parlare dell'infortunio in cui è stato coinvolto, dell'intervento chirurgico subito, della preoccupazione di un pronto recupero e del suo reinserimento nella vita sociale.

Questo fenomeno definito da alcuni psichiatri di regressione psichica, non è del tutto negativo, in quanto permette e facilita un contatto fra il chirurgo e il ferito prima, fra il fisiatra e il convalescente dopo.

Da quanto finora esposto emerge chiaramente che il recupero funzionale di una m. traumatizzata è in stretta dipendenza dall'entità della lesione, dalla natura dell'intervento riparativo, dal carattere del traumatizzato, dall'ambiente in cui esso vive. Risulta evidente quindi la necessità che responsabile del trattamento riabilitativo sia un'équipe di medici specialisti: chirurgo, psichiatra e fisiatra.

Al chirurgo spetta il compito iniziale di valutare la lesione, attuare il programma chirurgico, programmare, in collaborazione con il fisiatra, il ciclo di rieducazione motoria in base alla gravità delle lesioni e al trattamento chirurgico eseguito e decidere, nel corso del ciclo rieducativo, sulla necessità di ulteriori interventi chirurgici per migliorare il rendimento della m. e la risposta di essa al trattamento fisiocinesiterapico.

Allo psichiatra spetta il compito di valutare lo spirito di collaborazione del paziente e di riscontrare la presenza di turbe del comportamento che potrebbero compromettere, anche gravemente, i risultati finali, aiutandolo, se necessario mediante l'impiego di psicofarmaci, e preparandolo, soprattutto, ad un rapido reinserimento nella vita sociale.

Il medico fisiatra, in base alle indicazioni del chirurgo e dello psichiatra, e dopo un accurato esame clinico e strumentale (elettromiografia ed esame elettrodiagnostico) della m. traumatizzata, programma, nel modo più completo possibile, l'attività giornaliera del traumatizzato, variando gli esercizi, sì da interessare il paziente al trattamento per ottenere i massimi risultati nel tempo più breve.

Nella m. traumatizzata, il primo problema da affrontare, una volta superata la fase chirurgica, è rappresentato dall'edema. Esso è costantemente presente, in vario modo, ed è legato sia all'evento traumatico che al successivo provvedimento chirurgico; non va mai sottovalutato, perché è la prima causa degli esiti più invalidanti, come le atrofie muscolari, le aderenze tendinee, le rigidità articolari, l'osteoporosi. Il primo provvedimento da attuare per combattere l'edema va preso subito dopo il trattamento chirurgico, evitando la stasi circolatoria mediante l'impiego di forti dosi di farmaci antiedemigeni, sopraelevando l'arto, iniziando, il più precocemente possibile, la mobilizzazione delle articolazioni limitrofe e di quelle interessate dal trauma, e soprattutto rendendo più funzionali le immobilizzazioni gessate necessarie per il trattamento delle lesioni scheletriche, capsulolegamentose e tendinee.

In verità le soluzioni tecniche, suggerite dall'esperienza in questo campo della chirurgia, e l'impiego di mezzi di sintesi sempre più moderni e meglio tollerati dall'orga-

nismo hanno notevolmente limitato l'impiego di apparecchi gessati, sì che la guarigione delle ferite è notevolmente favorita.

La necessità comunque di assicurare la riuscita di un intervento chirurgico con una immobilizzazione gessata non deve prescindere dall'osservazione corretta di alcune modalità. La m. deve essere immobilizzata in atteggiamento funzionale: il polso esteso per 10-15°, le dita modicamente flesse nelle metacarpofalangee e nelle interfalangee, in modo da mettere in tensione il loro apparato capsulolegamentoso impedendo una retrazione dello stesso e dei muscoli intrinseci.

Gli spazi interdigitali devono essere ben protetti, in particolar modo lo spazio fra pollice e 2° dito, con pollice in atteggiamento di parziale opposizione.

Diverso è il problema terapeutico negli edemi post-traumatici cronicizzati, dove talvolta riescono persino difficili le ricerche sull'etiologia complessa e plurima, e dove trovano applicazione pressoché tutti i presidi fisiocinesiterapici e l'impiego di psicofarmaci.

Particolarmente efficace e indicata è in questi casi la *vacuumterapia* che, dilatando i capillari e drenando in essi i liquidi interstiziali, dà risultati spesso precoci e definitivi. Utile è pure l'applicazione di apparecchiature che inducono modificazioni pressorie con onde sfigmiche centripete, determinando una delicata e progressiva spremitura dei tessuti.

La massoterapia presenta limiti notevoli nel trattamento degli esiti di trauma della m. Assolutamente da evitare è il massaggio strumentale a percussione o a vibrazione che, per la difficile graduabilità e la costante azione traumatizzante, può essere molto nocivo per le strutture delicate e complesse della m. e delle dita in particolare. È indicato invece il massaggio manuale, da eseguire soprattutto nelle aderenze cicatriziali. Nella grande maggioranza dei traumatismi della m. in fase rieducativa è particolarmente efficace e utile l'idromassaggio. La selettività e progressività dell'azione cinetica del getto d'acqua miscelato ad aria interessa progressivamente i tessuti superficiali e successivamente le strutture più profonde e potenzia l'azione termica dell'acqua esaltandone l'azione analgesica, decontratturante e antiflogistica.

L'elettroterapia ha pure utili indicazioni. Essa, infatti, conservando il trofismo e la tonicità muscolare, migliora il metabolismo dei tessuti e ottiene, con l'azione di spremitura dei muscoli, una rapida risoluzione dell'edema. Naturalmente nei traumatismi che comportano lesioni dei nervi motori, l'elettroterapia assume un ruolo determinante sia sul piano diagnostico che su quello terapeutico. Tutti i trattamenti sopra esposti vanno associati al programma cinesiterapico vero e proprio che, nelle sue diverse fasi, preoperatoria e postoperatoria, s'inizia appena le condizioni locali lo permettano e si deve protrarre senza interruzione fino al recupero delle funzioni della m.

Gli stati progressivi di miglioramento sono mantenuti e consolidati con apparecchi ortopedici o stecche gessate applicate dopo ogni seduta cinesiterapica.

Comunque un evidente miglioramento della situazione si ottiene passando dal trattamento fisiocinesiterapico in senso stretto all'ergoterapia. Essa rappresenta la fase di passaggio fra la convalescenza e il reinserimento del paziente nell'ambito sociale e lavorativo; stimola la concentrazione e la competitività che la prolungata e ritmica esecuzione di esercizi fisiocinesiterapici aveva sopito.

Naturalmente l'esercizio ergoterapico deve essere accuratamente selezionato a seconda del tipo di lesione e commisurato al grado di recupero raggiunto dal paziente.

Indiscutibilmente, a parte il recupero della funzione articolare, un compito fondamentale del fisiatra è la rieducazione della sensibilità della m.

È ormai esperienza acquisita che il recupero completo della m. traumatizzata è in stretta dipendenza del ripristino della sensibilità, problema molto importante nei casi che hanno richiesto l'impiego di innesti cutanei.

Il trauma stesso e il successivo periodo di isolamento dei propriocettori dalle stimolazioni ambientali, talvolta accompagnati da varie alterazioni metaboliche locali, pongono la corrispondente area cerebrale in uno stato di sospensione dell'attività che può condurre ad una vera e propria amnesia cinetica.

Infatti il centro decisionale, privato degli elementi di informazione periferica (gli *inputs* secondo il linguaggio della cibernetica) non è in grado di emettere una data risposta legata all'integrazione fra gli *inputs* e lo stato (memoria) del sistema.

È quindi necessario ricostruire e accumulare tutto il complesso delle informazioni della sensibilità periferica (percezione degli oggetti e loro localizzazione nel mondo esterno) per permettere ai centri superiori i molteplici processi di decisione mediante i quali rendere l'attività degli effettori coerente con le finalità del movimento. Questo processo di ricupero e registrazione della memoria tattile e spaziale è lungo e complesso. Partendo dal periodo in cui gli stimoli ambientali sono percepiti come sensazioni vaghe, puramente analogiche, si giunge al momento in cui questi stimoli sono accumulati e interpretati come segnali. Viene cioè attribuito loro il significato di informazione. Solo così il movimento assume un carattere finalistico e costruttivo.

È necessario praticare, con frequenza, un bilancio collegiale (chirurgo, psichiatra, fisiatra) dei progressi effettuati dal paziente, non solo allo scopo di aumentare la speranza del traumatizzato, ma soprattutto perché si possano obiettivamente valutare i miglioramenti e impiegare sempre migliori tecniche di rieducazione.

Bibliografia

Boni M., *Le lesioni traumatiche dei tendini, Relaz. XLVI Congr. SIOT, Roma, nov. 1961.*

Byrne J. J., *The Hand, Its Anatomy and Diseases*, 1959, Thomas, Springfield.

Ceciliani L., Carta G., *Contributo allo studio della lussazione isolata dello scafoide carpale*, in *Atti Mem. SOTIMI*, 1960, XIII.

Ceciliani L., Cherubino P., *Il significato dell'urgenza nel pronto soccorso della mano traumatizzata*, in *Relaz. Congr. Soc. Ital. Chirurgia della mano, Pavia, 8 dic. 1973.*

Ceciliani L., Cherubino P., Della Valle G., *Problemi inerenti il reimpianto dei segmenti di arti amputati distalmente. Ristrutturazione di arterie del diametro di 1 mm dopo anastomosi microvascolare*, in *Minerva Ortop.*, 1975.

Ceciliani L., Cherubino P., Della Valle G., *Traumatismi gravi della mano, un anno di esperienze nel reimpianto di estremità amputate*, in *G. Ital. Ortop. Traumatol.*, 1977.

Ceciliani L., D'Alessandro G., Cherubino P., Tolu P., *La rieducazione della mano traumatizzata*, in *Minerva Ortop.*, 1973.

Ceciliani L., Jelmoni G. P., *Trattamento delle lesioni dei muscoli intrinseci della mano da contrattura per cause locali*, in *Ginnastica Medica, Medicina Fisica, Riabilitazione*, 1970, XVIII, 3.

Ceciliani L., Spoliti A., *Le lesioni tendinee sottocutanee da sports*, in *Orizzonti Ortop. Odierna Riabilit.*, 1966, XI.

Ceciliani L., Tolu P., *Revisione clinicostatistica delle fratture tipo Segond trattate nell'Istituto di Clinica Ortopedica e Traumatologica dell'Univ. di Sassari, nel quinquennio 1961-66*, in *Atti Mem. SOTIMI*, 1966, XIII (II).

Flynn J. E., *Hand Surgery*, 1966, Williams & Wilkins, Baltimore.

Kelikian H., *Congenital Deformities of the Hand and Forearm*, 1976, Saunders, Philadelphia.

Tubiana R., Huesteon J. T., *Maladie de Dupuytren*, 1972, L'Expansion, Paris.

LUCIANO CECILIANI E PAOLO CHERUBINO

VALUTAZIONE MEDICOLEGALE DELLE MENOMAZIONI

Le menomazioni di natura permanente, anatomiche e/o funzionali, della m., in esito sia a processi patologici spontanei, sia a lesioni traumatiche, sono frequentemente oggetto di valutazione medicolegale in materia penale e civile, in infortunistica di legge e privata, in campo pensionistico.

In *materia penale*, ai sensi dell'art. 583 C. P. (Circostanze aggravanti delle lesioni personali), le menomazioni in genere integrano gli estremi del giudizio di indebolimento permanente dell'organo della prensione (lesione personale grave) allorquando si associano ad un deficit in realtà apprezzabile, nel senso di concreto, sostanzioso, consistente. Qualora dalle conseguenze del trauma iniziale siano derivati processi flogistici cronici o altri fatti patologici evolutivi a prognosi infausta *quoad valetudinem*, essi saranno valutati alla stregua di malattia certamente o probabilmente insanabile (lesione personale gravissima). La perdita anatomica o funzionale di una m., o di tutte le dita di una m., ovvero di quattro o tre dita compreso, ad es., il pollice, sarà valutata come perdita di un arto o mutilazione che rende l'arto inservibile (lesione personale gravissima). Si ricorda che in materia penale il giudizio valutativo deve prescindere dalla persona dell'offeso, dal tipo di lavoro cui attende, dalla sua posizione economico-sociale, etc., nonché, almeno in parte, dalle preesistenze patologiche.

In *materia civile*, se le menomazioni di natura permanente a carico della m. sono derivate da fatto illecito altrui, saranno valutate ai fini del risarcimento del danno (biologico) di rilevanza patrimoniale in termini percentuali, con riferimento alla capacità di lavoro della persona offesa; se del caso, è consigliabile procedere ad una valutazione «doppia», specificando l'effettiva riduzione della capacità lavorativa, generica e specifica, del soggetto. Infatti, in tema di risarcimento civilistico del danno, si dovrà tener conto di tutti i possibili fattori biologici (età, sesso, preesistenze patologiche, etc.) ed extrabiologici (posizione socioeconomica, mestiere, professione, etc.) dell'offeso. Per la quantificazione percentuale del danno ci si potrà avvalere di appositi *barèmes* (tab. I), diversi da quelli in uso per l'infortunistica del lavoro (tab. II); i valori riportati saranno ovviamente modificati in senso maggiorativo o minorativo, essendo quelli tabellati riferiti alla capacità lavorativa generica intesa quale attributo dell'uomo medio, a seconda dei sopraddetti parametri biologici ed extrabiologici. Le menomazioni non tabellate saranno valutate in via analogica o per equivalenza rispetto a quelle tabellate. Le piccole menomazioni non sono scolasticamente suscettibili di valutazione. In caso di più menomazioni, il grado di invalidità non corrisponde alla somma delle singole percentuali, ma deve essere determinato con valutazione globale della diminuita capacità di lavoro. La valutazione dell'invalidità permanente si fonda sullo stato presente del soggetto, nonché sugli elementi prognostici di grande probabilità; la possibilità di ridurre i deficit funzionali per mezzo dell'applicazione di congrue protesi deve essere sempre segnalata e valutata equamente.

In *infortunistica di legge* (*del lavoro*), più semplice risulta in genere la valutazione delle menomazioni; infatti ci si deve attenere ad apposite tabelle (tab. II) nelle quali i valori corrispondenti alle singole menomazioni sono riferibili alla generica capacità lavorativa operaia o agricola. La menomazione è indennizzabile dall'I.N.A.I.L. solo quando comporta invalidità permanenti superiori al

14. - IX.

TAB. I. VALUTAZIONE MEDICOLEGALE DEL DANNO BIOLOGICO DI RILEVANZA PATRIMONIALE RIFERITA AL VALORE MEDIO DI CAPACITÀ LAVORATIVA

Menomazioni permanenti	Valutazione del danno in percentuale della totale invalidità	
	D	S
perdita della mano	60	50
perdita di tutte le dita della mano	55	48
perdita del pollice, indice, medio e anulare	50	45
perdita del pollice, medio, anulare e mignolo	47	42
perdita dell'indice, medio, anulare, mignolo	45	40
perdita del pollice, indice e medio	40	35
perdita del pollice, medio e anulare	35	30
perdita del pollice, anulare e mignolo	35	30
perdita dell'indice, medio e anulare	30	25
perdita dell'indice, anulare e mignolo	30	25
perdita del medio, anulare e mignolo	30	25
perdita del pollice e indice	30	25
perdita dell'indice e medio	25	20
perdita del medio e anulare	25	20
perdita dell'anulare e mignolo	20	16
perdita di entrambi i pollici	70	
perdita del pollice e di tutto o parte del primo metacarpo	30	25
perdita del pollice	25	20
perdita dell'indice	12	10
perdita del medio	10	8
perdita dell'anulare	8	6
perdita del mignolo	10	8
perdita delle due ultime falangi:		
a) indice	8	6
b) medio	6	5
c) anulare	5	4
d) mignolo	6	5
perdita della falange ungueale:		
a) pollice	10	7
b) indice	6	5
c) medio	5	4
d) anulare	3	2
e) mignolo	5	4

10%. Ha molta rilevanza, nella valutazione globale, lo stato anteriore del soggetto; apposite formule consentono la valutazione del danno complessivo in caso di preesistenze di menomazioni coesistenti o concorrenti, lavorative ed extralavorative.

La *formula di Gabrielli* deve essere usata nel caso che la menomazione incida su un sistema organo-funzionale già menomato per infortuni extralavorativi:

$$X = \frac{A1 - A2}{A1}$$

dove A2 è il grado di attitudine residuato dopo l'infortunio da valutare, essendo A1 il grado di attitudine al lavoro preesistente. Ad es.: per un soggetto che ha perduto il dito pollice destro per infortunio extralavorativo, il grado di attitudine preesistente (A1) è pari al 72% (100 — 28). Ora se lo stesso soggetto perde per un infortunio del lavoro il mignolo destro, il grado di attitudine residuato dopo l'infortunio da valutare (A2) sarà eguale al 60% (72 — 12). Il danno indennizzabile sarà dunque:

$$\frac{72 - 60}{72} = 0{,}16$$

TAB. II. VALUTAZIONI I.N.A.I.L. DEL GRADO PERCENTUALE DI INVALIDITÀ PERMANENTE

(Industria)

Menomazioni	Percentuali	
	D	S
perdita della mano	70	60
perdita di tutte le dita della mano	65	55
perdita del pollice e del 1° metacarpo	35	30
perdita del pollice	28	23
perdita dell'indice	15	13
perdita del medio	12	12
perdita dell'anulare	8	8
perdita del mignolo	12	12
perdita della falange ungueale:		
a) pollice	15	12
b) indice	7	6
c) medio	5	5
d) anulare	3	3
e) mignolo	5	5
perdita delle due ultime falangi:		
a) indice	11	9
b) medio	8	8
c) anulare	6	6
d) mignolo	8	8

(Agricoltura)

Menomazioni	Percentuali	
	D	S
perdita della mano o di tutte le dita della mano	70	65
perdita del pollice	30	25
perdita della falange ungueale del pollice	16	12
perdita dell'indice	20	16
perdita del medio	12	12
perdita dell'anulare	8	8
perdita del mignolo	12	12
perdita della falange ungueale:		
a) indice	7	6
b) medio	5	5
c) anulare	3	3
d) mignolo	5	5
perdita delle due ultime falangi:		
a) indice	14	11
b) medio	8	8
c) anulare	6	6
d) mignolo	8	8

vale a dire il 16%, anziché il 12%, valore tabellato per la perdita anatomica del dito mignolo della m. destra.

La *formula di Balthazard* può essere adoperata nel caso in cui la nuova menomazione colpisca un soggetto già menomato per precedente infortunio del lavoro in diverso sistema organo-funzionale (menomazione preesistente coesistente lavorativa):

$$X = \frac{A1 \times A2}{100}$$

dove A1 è la capacità lavorativa residua, A2 la permanente invalidità relativa al nuovo infortunio. Ad es.: un soggetto gode di una rendita per infortunio del lavoro nella misura del 60%, per postumi di trauma acustico; riporta la perdita anatomica del pollice destro per nuovo infortunio del lavoro; il nuovo danno sarà così valutabile:

$$\frac{(100 - 60) \times 28}{100} = 11\%$$

con invalidità permanente totale quindi del 71% (60% iniziale + 11% per il nuovo infortunio) e non invece dell'88%, derivante dalla somma aritmetica dei due danni (60% iniziale + 28% per la perdita anatomica del pollice destro).

TAB. III. INDICAZIONI PERCENTUALI DEL DANNO PERMANENTE DA INFORTUNIO (POLIZZA «TIPO»)

Menomazioni	Percentuali
perdita della mano destra	60
perdita della mano sinistra	50
perdita del pollice destro	18
perdita del pollice sinistro	16
perdita dell'indice destro	14
perdita dell'indice sinistro	12
perdita del mignolo destro	12
perdita del mignolo sinistro	10
perdita del medio o dell'anulare destro	8
perdita del medio o dell'anulare sinistro	6
perdita di una falange del pollice destro	9
perdita di una falange del pollice sinistro	8
perdita di una falange di un altro dito della mano	1/3 del valore del dito

Anche in *infortunistica privata* la valutazione deve tener conto di valori tabellati, diversi dai precedenti (tab. III), e si riferisce alla capacità generica ad un qualsiasi lavoro proficuo, indipendentemente dalla professione dell'assicurato, fatti salvi i casi di contratti particolari. Lo stato anteriore del soggetto ha rilevanza, a meno che la menomazione colpisca un soggetto già menomato (e tuttavia assicurato) ma in organi e apparati diversi. In caso di menomazioni multiple si deve praticare la somma aritmetica delle percentuali relative alle singole menomazioni, fino al limite massimo del 100%. Di rilievo alcune disposizioni concernenti la m.; la menomazione del pollice è indennizzabile; al contrario, per le altre dita, sono in genere indennizzabili solamente le perdite anatomiche della falange distale, non altre menomazioni a carico delle falangette. Infine, le piccole menomazioni permanenti a carico delle dita devono essere valutate in ragione del valore globale tabellato del dito. Numerosi AA. (ad es. il Razemon) hanno proposto schemi valutativi per una meno personale valutazione di dette menomazioni. Recentemente Ceciliani e D'Aquino hanno anche proposto un interessante e semplice schema per la valutazione delle limitazioni articolari da lesione dei tendini flessori, ottenuto rapportando i valori di riduzione della mobilità attiva al valore tabellato del dito.

	Valore del dito	Flessione 1/45°	Flessione 45/90°	Flessione 90/130°	Flessione > 130°
Pollice	18	4,5	9	13,5	18
Indice	14	3	7	10	14
Medio	8	2	4	6	8
Anulare	8	2	4	6	8
Mignolo	12	3	6	9	12

In materia di *invalidità pensionabile*, le menomazioni permanenti, di qualsivoglia natura, etiologia e patogenesi, in tanto hanno rilevanza in quanto possono costituire — se associate ad un danno funzionale di grande rilievo — infermità o difetti fisici tali da garantire il diritto alla pensione di invalidità. Le gravi malformazioni congenite non hanno rilevanza in quanto vizi precostituiti, sempreché non vi sia stato un comprovabile, netto aggravamento

dell'ipofunzionalità dell'arto, in genere dopo l'inizio del rapporto assicurativo.

Bibliografia

Bernardi L., Luvoni R., *Guida alla valutazione medico-legale dell'invalidità permanente*, 1970, Giuffrè, Milano.
Ceciliani L., D'Aquino B., *Minerva Ortop.*, 1975, **26**, 427.
Fornari A., Palagi U., in *Le lesioni personali nell'ambito penale, Relaz. XVII Congr. SIMLA, Bologna, 13-15 ott., 1960.*
Gerin C., *Medicina legale e delle assicurazioni*, 1977, Schirru, Roma.
Razemon J. P., *Méd. Lég. Dommages Corp.*, 1974, **7**, 62.

MARIO TAVANI E PAOLO CHERUBINO

DERMATOGLIFI

I dermatoglifi sono il disegno formato dai rilievi (creste) della cute delle palme e delle falangi distali delle dita delle m., come delle piante e delle dita dei piedi. Sebbene questi disegni differiscano molto da una persona all'altra, in vari particolari e nelle combinazioni trovate, essi possono venire classificati sistematicamente in un numero limitato di categorie.

Lo studio dei dermatoglifi della m. assume notevole valore semeiologico in genetica medica. Nella sindrome di Down, la malattia genetica in cui questo aspetto è stato più studiato, è stato evidenziato un aspetto altamente caratteristico dei dermatoglifi e delle pliche palmari; ma anche in diverse altre malattie genetiche sono state riportate alterazioni significative, anche se meno sorprendenti e tipiche. Rimandando alla voce IDENTIFICAZIONE per un'esatta nomenclatura e classificazione delle impronte digitali propriamente dette, ricordiamo in questa sede le più caratteristiche alterazioni dermatoglifiche che si osservano nelle malattie genetiche.

Nella *sindrome di Down* (v. DOWN, SINDROME DI) si osserva un triradio assiale spostato distalmente; nell'85% dei casi i solchi trasversali tendono a disporsi meno obliquamente che nei soggetti normali. Molto caratteristica è la plica flessoria singola (nel 50% dei soggetti). Le impronte digitali sono caratterizzate da 10 anse ulnari nel 60% dei casi.

Nella *trisomia 18* si osservano anche la distalizzazione del triradio assiale e la plica flessoria singola. Le impronte digitali sono caratterizzate dalla prevalenza di archi (6-10).

Questo rilievo non è però caratteristico e può osservarsi anche nella trisomia 21 (sindrome di Down) o, in portatori di X soprannumerari e nei bambini con malformazioni congenite multiple e cariotipo normale.

Nella *sindrome del «cri du chat»* (parziale monosomia del cromosoma 5) si osservano anche il triradio assiale distale con plica flessoria a ponte e un aumento del numero di archi nelle impronte digitali.

Nella *sindrome di Turner* il triradio assiale è spostato lievemente in senso distale; nella *sindrome di Klinefelter* esso è, invece, spostato prossimalmente.

Alterazioni dermatoglifiche sono state riscontrate anche in malattie non dovute ad aberrazioni cromosomiche, quali la sindrome da rosolia materna, alcune cardiopatie congenite, e nelle leucemie infantili. Sono state osservate distorsioni dermatoglifiche anche nei neonati alle cui madri era stata somministrata in gravidanza la talidomide.

Bibliografia

Holt S. B., *The Genetics of Dermal Ridges*, 1968, Thomas, Springfield.
Penrose L. S., *Memorandum on Dermatoglyphic Nomenclature*, in *Birth Defects*, 1968, **3**.
Thompson J. S., Thompson M. W., *La genetica in medicina*, 1977, UTET, Torino.

RED.

MANOMETRI E MANOMETRIA

F. *manomètres et manométrie.* - I. *manometers and manometry.* - T. *Manometer (Druckmesser) und Manometrie.* - S. *manómetros y manometría.*

In fisica la pressione è definita come rapporto fra il modulo della forza F agente ortogonalmente ad una certa superficie S e l'area di detta superficie:

$$p = \frac{F}{S} \tag{1}$$

Nel sistema internazionale la pressione si misura in newton ■ m² (N/m²); a questa unità di misura è stato assegnato il nome di pascal (Pa), per cui 1 Pa = 1 N/m². Altre unità di misura della pressione comunemente usate sono l'atm, pari a 760 mmHg, e la dine/cm². Il mm di mercurio (torr) equivale a 133,322 N/m²; la dine/cm² pari a 0,1 N/m², prende anche il nome di baria. Prende il nome di bar il multiplo della baria così definito: 1 bar = 10^6 barie. Un sottomultiplo, il millibar (pari a 10^3 barie), è molto usato per esprimere le pressioni atmosferiche in meteorologia.

Si può verificare sperimentalmente che la pressione esercitata da un fluido (liquido, vapore o gas) in un suo punto P è indipendente dall'orientazione di una superficie sufficientemente piccola che comprenda P. Le forze di superficie esercitate dal fluido sulle pareti del recipiente che lo contiene sono, inoltre, sempre perpendicolari alla superficie limite, cioè alle pareti stesse. Nel caso di un fluido in quiete non soggetto a forze di volume (in particolare un liquido, per cui si possano trascurare gli effetti legati alla forza peso) la pressione è, inoltre, costante in tutti i punti. Da quest'ultimo risultato, se si tiene conto delle considerazioni precedenti, segue immediatamente la legge che va sotto il nome di principio di Pascal: *la pressione che si esercita in un qualsiasi punto della superficie limite di un fluido in equilibrio si trasmette inalterata a tutti gli altri punti della stessa superficie, in direzione a questa perpendicolare.* Se il fluido in equilibrio è soggetto alla forza peso, si verifica sperimentalmente che il valore della pressione aumenta con la profondità, mentre rimane costante per tutti i punti posti ad uno stesso livello. In particolare, all'aumentare della profondità di un tratto h, la pressione all'interno del fluido aumenta del peso di una colonna di liquido di altezza h e sezione unitaria. Nel caso di un liquido (fluido caratterizzato da una densità praticamente indipendente dalla pressione) questo aumento di pressione Δp è dato dalla:

$$\Delta p = \rho g h \tag{2}$$

in cui g è l'accelerazione di gravità, pari a ca. 9,81 m/sec², h è il dislivello (o la profondità) e ρ è la densità del liquido in esame. Al termine $\rho g h$ viene spesso dato il nome di pressione idrostatica; l'aumento di pressione espresso dalla (2) è sostanzialmente dovuto al fatto che gli strati superiori di liquido gravano con il loro peso sugli strati più profondi. La pressione che si esercita in tutti i punti di un liquido posti ad una stessa profondità h è, quindi, sempre pari alla somma della pressione che si esercita sulla superficie libera del liquido (ad es., la pressione atmosferica) e della pressione idrostatica (legge di Stevino).

Tutti i corpi sulla Terra sono sottoposti alla pressione atmosferica che, in ogni punto della loro superficie limite, si esercita in direzione perpendicolare a questa. Alla temperatura di 0 °C e al livello del mare, la pressione atmosferica coincide con quella idrostatica esercitata da una colonnina di mercurio alta 760 mm; come detto in precedenza, questo ha dato origine ad una unità di misura: l'atm.

Il più semplice strumento per la misura delle pressioni (manometro) è costituito dal dispositivo usato da Torricelli nella sua famosa esperienza (fig. 1, *c*). Il funzionamento dei manometri si basa sulla legge di Stevino e su quella di Pascal, riportate in precedenza; e i manometri si distinguono in manometri assoluti e manometri differenziali; questi ultimi forniscono la differenza tra la pressione esistente in due ambienti, mentre i primi misurano direttamente la pressione presente in un certo ambiente. Fra i manometri assoluti i barometri sono quelli che misurano direttamente la pressione atmosferica (v. BAROMETRO).

Uno dei tipi più comuni di manometri assoluti è costituito dal manometro aneroide, che è sostanzialmente un barometro metallico. Esso è costituito da una scatola a sottili pareti ondulate metalliche, in generale di forma cilindrica, al cui interno è stato fatto il vuoto, per cui la pressione atmosferica esterna schiaccerebbe la scatola se una robusta molla di richiamo non ne equilibrasse l'azione; un sistema di leve è in grado di amplificare la deformazione della membrana provocata dalla pressione esterna, che un indice mobile su una scala graduata permette di quantificare. Il manometro aneroide deve essere tarato per confronto, ad es. col metterlo sotto una campana insieme con un barometro a mercurio: si varia con una pompa la pressione nella campana e si confrontano le indicazioni dei due apparecchi. I barometri aneroidi servono anche da altimetri, cioè da misuratori dell'altitudine, in quanto la pressione atmosferica, come è noto, varia con l'altezza.

Oggi si costruiscono svariati tipi di manometri aneroidi basati sul principio di funzionamento descritto. In alcuni casi (barografi) la punta dell'indice è munita di una penna che traccia direttamente su carta il grafico della pressione in funzione del tempo.

Di grande impiego sono anche i manometri a liquido, che funzionano equilibrando la pressione da misurare con quella idrostatica corrispondente, secondo la legge di Stevino, ad una colonna di liquido, a densità nota, di altezza opportuna. Fra i manometri a liquido, il tipo più semplice è quello ad aria libera, che misura la pressione rispetto a quella atmosferica (fig. 1). I liquidi manometrici usati sono il mercurio, con densità a 0 °C pari a 13,59 g/cm³, e l'acqua (1 atm corrisponde ad una colonna d'acqua alta 10,33 m).

Tra i barometri di precisione a mercurio, molto noto è il barometro di Fortin, realizzato in modo da renderne possibile il trasporto, così da evitare che l'aria rientri all'interno della canna barometrica. Per la misura di alte pressioni ci si serve di strumenti tarati e dotati di un corpo deformabile sotto l'azione della pressione. Tipici di questa categoria sono i manometri tubolari di Bourdon e quelli a membrana o a capsula metallica; in questa classe di strumenti rientra anche il tamburo di Marey, che sfrutta le proprietà elastiche della gomma. Tutti questi manometri forniscono indicazioni relative alla pressione atmosferica.

Esistono anche manometri differenziali, sempre fondati sulle proprietà elastiche di membrane e tubi, caratterizzati da elevata sensibilità nell'ambito di un certo intervallo di valori di pressione: di tale tipo sono le capsule oscillometriche montate negli sfigmomanometri, per la misura della pressione sanguigna.

Un problema a parte viene posto dalla misurazione di pressioni piccolissime, quali quelle prodotte con le moderne tecniche di alto vuoto. Per la misurazione di piccole differenze di pressione vengono normalmente adottati i manometri differenziali, ad elevata sensibilità, fra cui tipico è quello di Kretz, mostrato in fig. 2. Nella tecnica del vuoto i manometri devono fornire la misura assoluta di pressioni bassissime, fino a 10^{-13} torr, e nume-

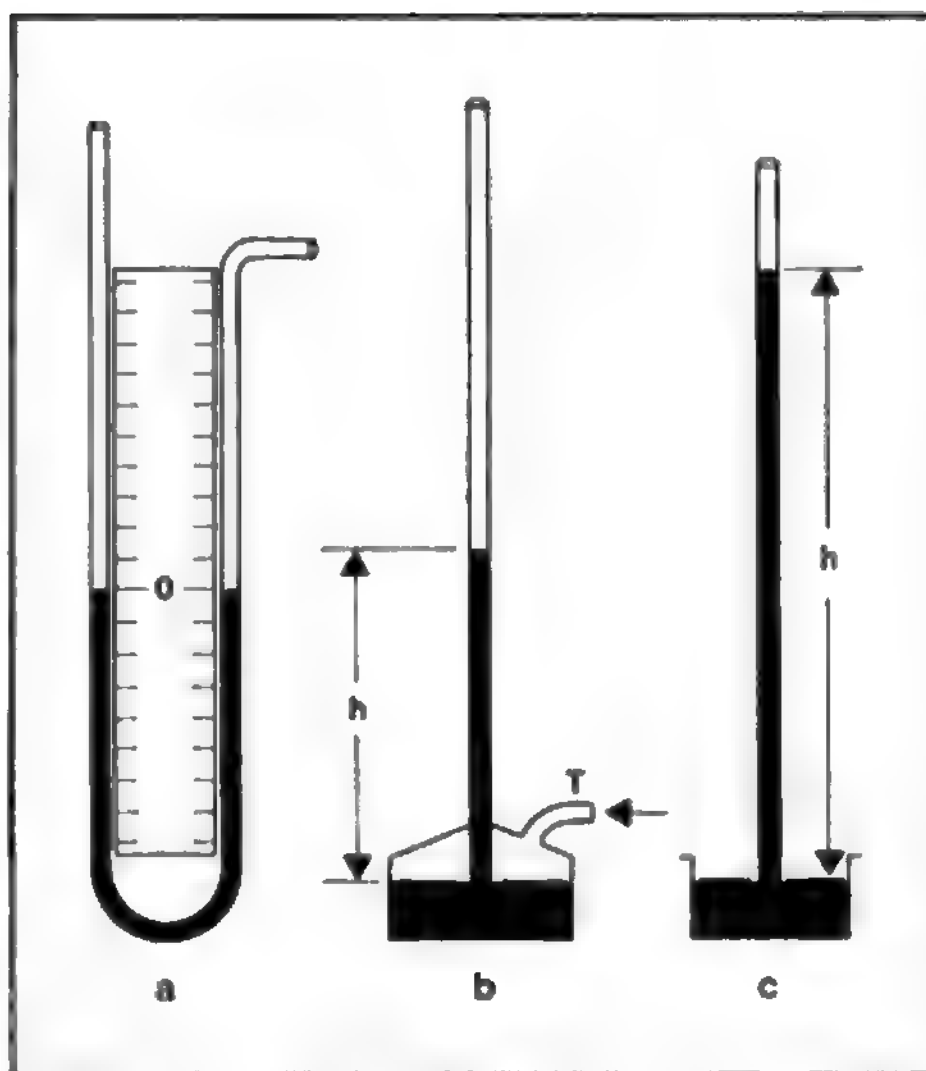



Fig. 1. Manometri a liquido, ad aria libera. *a*) Manometro costituito da un tubo trasparente ripiegato ad U e riempito per metà circa di liquido manometrico. Ad una delle estremità si collega il dispositivo di cui si vuol misurare la pressione: la misura di questa è data dal dislivello del liquido nei 2 rami del tubo (il livello più alto si ha dalla parte dell'imboccatura libera o dalla parte opposta, a seconda che la pressione da misurare sia maggiore o minore di quella atmosferica). *b*) e *c*) Manometri costruiti per evitare che entrambi i punti che delimitano il dislivello siano mobili; il pozzetto inferiore ha sezione tale da rendere trascurabile la variazione di livello in esso a seguito della salita del liquido nel tubo (quasi capillare); *b*) misura l'eccesso di pressione (su quella atmosferica) applicata in T; *c*) dispositivo usato da Torricelli per la misura della pressione atmosferica.

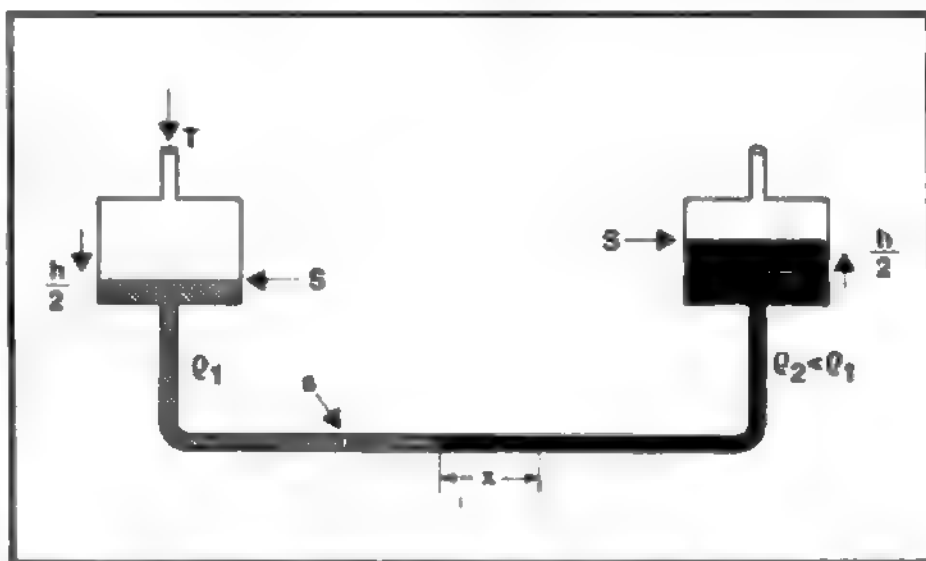



Fig. 2. Manometro differenziale di Kretz. L'apparecchio consta di 2 recipienti di eguale sezione, uniti tra loro mediante un cannello ben calibrato. Il rapporto tra la sezione (s) del cannello e quella (S) di ciascuno dei recipienti è, ad es., di 1:100. Nell'apparecchio si mettono 2 liquidi diversi, non miscibili e di densità (ρ) quasi uguale, in quantità tale che il loro menisco di separazione cada al centro del tubo orizzontale. Se a seguito della pressione da misurare questo menisco si sposta di un tratto x verso il liquido di densità minore (ρ_2), la variazione di livello (h) dei liquidi nei 2 recipienti è data da 2xs/S cui corrisponde una pressione $p = 2xs/S\, \rho_2\, g$. Ammesso il rapporto $s/S = 1/100$, si può apprezzare con questo sistema uno spostamento verticale 50 volte più piccolo di quello apprezzabile sul cannello.

rosi sono i procedimenti escogitati per la valutazione di pressioni così basse. Per misurazioni fino a 10^{-5} torr, lo strumento più usato è il manometro di McLeod, il cui funzionamento si basa sulla compressione del gas entro un piccolo volume, in modo da far aumentare la sua pressione fino a un valore così alto da poter essere letto come dislivello fra due capillari pieni di mercurio. Per misurazioni fra 10^{-3} e 10^{-4} torr, il manometro più usato è quello del Pirani, consistente in un involucro in comunicazione col sistema da vuoto e contenente un filamento la cui resistenza dipende fortemente dalla temperatura (platino o tungsteno): il filamento è percorso da corrente elettrica e la sua temperatura, dunque la sua resistenza elettrica, dipende sia dal riscaldamento dovuto all'effetto Joule che dalla velocità con cui il calore gli viene sottratto dagli urti delle molecole del gas. Poiché in un certo intervallo di valori la conducibilità termica del gas dipende linearmente dalla pressione, anche la resistenza R del filamento dipenderà linearmente dalla pressione e, una volta tarato l'apparato, la misura di R permette di ricavare il valore incognito della pressione. Per misurare pressioni inferiori a 10^{-5} torr si devono usare, invece, manometri a ionizzazione, che si distinguono in manometri a catodo freddo e in manometri termoionici. Fra i primi molto usato è il manometro Penning, fra i secondi vengono annoverati il manometro Alpert e i suoi derivati.

Per raggiungere i vuoti più spinti, fino a 10^{-12}, 10^{-13} torr, nei manometri a ionizzazione s'introducono campi magnetici, in modo da aumentare la probabilità di ionizzazione, e griglie schermo per impedire la fuga degli ioni, sopra e sotto la normale griglia cilindrica, verso le pareti del misuratore. Strumenti molto sensibili per la misurazione del vuoto, ma soprattutto per l'analisi dei gas residui, sono gli spettrometri di massa, in grado di misurare pressioni parziali di vari gas residui fino a pressioni di 10^{-15} torr. Gli spettrometri di massa, sintonizzati sulla massa dell'He, vengono anche usati come rivelatori di debolissime perdite: collegati al sistema da vuoto rivelano la presenza di He, che viene spruzzato dall'esterno ed entra, attraverso il buco esistente, nel sistema da vuoto.

In medicina e in biologia le tecniche manometriche trovano una naturale applicazione in tutti i casi in cui risulti necessaria la misurazione della pressione dei liquidi nell'organismo (tipico il sangue) o di quella endocavitaria di organi quali la vescica urinaria, l'utero, la cavità pleurica, etc. Molto usati sono particolari trasduttori elettrici (sonde e capsule manometriche miniaturizzate) che permettono lo studio *in vivo* di eventi funzionali caratterizzati da modificazioni del volume dei tessuti o degli organi interessati.

Tecniche manometriche (v. GASMANOMETRICHE E GASVOLUMETRICHE ANALISI) vengono normalmente applicate anche per lo studio *in vitro* dei processi respiratori e della glicolisi, e nelle metodiche gasanalitiche.

Bibliografia

Dennis N. T. M., Heppell T. A., *Vacuum System Design*, 1968, Chapman & Hall, London.

McMullan J. T., *Physical Techniques in Medicine*, 1977, Wiley, New York.

Perucca E., *Fisica sperimentale*, 1960, UTET, Torino.

MARTINO GRANDOLFO

MANSONELLIASI: v. FILARIASI (VI, 1637).

MANTOUX, INTRADERMOREAZIONE DI: v. CUTIREAZIONI (IV, 1972); TUBERCOLOSI.

MARASMA

F. *marasme*. - I. *marasmus*. - T. *Marasmus*. - S. *marasmo*.

Il termine marasma indica un grave deperimento generale, caratterizzato da perdita progressiva di peso e da profonda astenia. Alcuni AA. considerano il m. sinonimo di cachessia (v.), altri preferiscono parlare di m. quando il processo morboso è, almeno potenzialmente, reversibile.

L'età ha influenza sulla rapidità di comparsa del m., che si manifesta più rapidamente quando l'attività metabolica generale è più vivace, come nell'infanzia e nell'adolescenza. Danno più facilmente m. le malattie che compromettono l'apparato digerente, con riduzione dell'assorbimento intestinale e con perdita di acqua ed elettroliti. Una forma di m. che si stabilisce nel giro di poche ore è il m. *infantile*, provocato da diarrea o da vomito protratto. Anche l'ipoalimentazione, la tubercolosi, la sifilide congenita possono dare m. nell'infanzia (fig. 1).

Nell'adulto il m. si può instaurare con lo stesso meccanismo, in seguito a gastroenteriti croniche, a malattie da malassorbimento (sprue), a forme dissenteriche, a colera. Gravi forme di tbc, di sifilide, di lebbra possono provocare m. in seguito all'amiloidosi di vari organi. Nei gravi

Fig. 1. Tipico m. in un bambino di poco più di 2 anni di età. Da notare la differenza di aspetto rispetto al kwashiorkor (v. KWASHIORKOR, fig. 1).

ustionati il m. può manifestarsi rapidamente come conseguenza della perdita di acqua, proteine ed elettroliti e in un tempo successivo in seguito all'amiloidosi che colpisce diversi organi. Nella peste il m. si può manifestare anche nella convalescenza, secondo un meccanismo patogenetico non chiaro.

Gravi malattie autoimmuni possono provocare stati marantici.

Nelle malattie a lento decorso del S.N.C. e delle meningi si osserva una profonda emaciazione che può giungere a un m. vero e proprio. Nel diabete non curato la continua perdita di glicoso con le urine, l'acidosi, il ridotto assorbimento di aminoacidi da parte delle cellule conducono a un progressivo decadere dello stato di nutrizione (m. *diabetico*). Nelle forme gravi di malaria, l'anemia profonda, l'insufficienza del fegato e del rene, l'alterazione della milza, la debolezza del miocardio, i disturbi digestivi, etc., concorrono alla produzione del cosiddetto m. *palustre*. Alla periarterite nodosa si accompagna un deperimento che può giungere al m. vero e proprio.

Il m. può fare la sua comparsa in alcune malattie cutanee a lungo decorso, come la dermatite esfoliativa, il *lichen ruber* diffuso, la sclerodermia, etc. Gli infermi possono soccombere in seguito a m. profondo, oppure per una malattia infettiva intercorrente.

Il cosiddetto m. *senile* può essere veramente *idiopatico*, cioè espressione della senilità avanzata, oppure rappresentare l'esaurimento della «riserva funzionale» del vecchio da parte di stimoli morbosi esogeni che richiederebbero un aumento di lavoro, a cui l'organismo non è più in grado di far fronte. Si viene a rompere così il labile equilibrio omeostatico dell'anziano, e se esso non si ristabilisce entro un breve tempo, si giunge allo stato marantico e più o meno rapidamente alla morte.

Nel m. il bilancio azotato tende ad essere negativo, sia per riduzione dei processi di sintesi proteica, sia per eccessiva degradazione delle molecole proteiche, mentre si ha riduzione della produzione di energia da parte delle cellule. Gli equivalenti morfologici di tali condizioni sono l'atrofia cellulare e le alterazioni strutturali dei mitocondri.

V. anche: CACHESSIA (III, 462).

ENRICO CIARANFI

MARBURG, MALATTIA DI

Sin.: malattia delle scimmie verdi.

La malattia di Marburg è una forma virale identificata per la prima volta a Marburg, in Germania, e ritenuta inizialmente un'infezione di laboratorio trasmessa da «scimmie verdi»; alcuni episodi epidemici verificatisi recentemente in Africa hanno permesso di appurare che essa è diffusa anche in natura e strettamente correlata con le «febbri emorragiche» da *virus Ebola*.

Nel 1967, un'affezione febbrile di natura sconosciuta si verificò quasi contemporaneamente in alcuni laboratori di Marburg, Francoforte e Belgrado, colpendo 25 tecnici addetti alla manipolazione di tessuti di scimmie (*Cercopithecus aethiops*) appartenenti ad un unico stock importato dall'Uganda. L'infezione si propagò in seguito anche tra il personale medico di assistenza ai malati con 5 casi secondari, ma tra questi non si verificò nessun caso mortale, a differenza dei casi primari tra cui si ebbero 7 decessi. Un sesto caso secondario si manifestò a distanza di 83 giorni nella moglie di uno dei primi malati e la via di trasmissione fu probabilmente quella sessuale.

La m. di M., che sembrava relegata nei laboratori, si presentò nuovamente in Sud Africa nel 1975; le vittime questa volta furono una coppia di giovani australiani, provenienti dalla Rhodesia, che viaggiavano con mezzi di fortuna. Il giovane morì dopo pochi giorni di malattia, mentre sopravvissero la sua compagna e un'infermiera infettatasi secondariamente durante l'assistenza ai due malati. Dopo un breve periodo d'incertezza, si arrivò alla diagnosi di m. di M., convalidata dai reperti virologici.

Nel corso dell'anno seguente, nel periodo da luglio a novembre, una violenta epidemia di febbri emorragiche si sviluppò nel basso Sudan e nel nord dello Zaire, diffondendosi soprattutto in ambiente ospedaliero. Nel Sudan si verificarono 300 casi con 151 decessi, mentre nello Zaire furono registrati 237 casi di cui 211 mortali, con un tasso di letalità quanto mai elevato, ca. il 90%, difficilmente riscontrabile in altre malattie infettive.

Il quadro morboso ricorrente in questa epidemia non differiva da quello che si osserva abitualmente nel corso di altre infezioni virali tipo «febbri emorragiche» e corrispondeva sostanzialmente a quello sopra descritto per la m. di M. Data per scontata l'etiologia virale dell'affezione, si trattava di identificare il virus in causa; ciò è avvenuto contemporaneamente in tre laboratori diversi, dove si è pervenuti all'isolamento di un virus morfologicamente simile a quello di Marburg, ma da questo immunologicamente distinto, a cui è stato dato il nome di virus *Ebola*, dal nome del fiume e della regione dove si era verificato il primo caso di malattia.

Al momento attuale non sono ben definiti i rapporti tra i due virus, né sono conosciuti i loro serbatoi naturali, anche se si propende a ritenere che scimmie, roditori e artropodi siano i candidati più probabili. Questi e altri interrogativi sono ancora senza risposta, ma è fin d'ora chiaro che, come nel caso della febbre di Lassa (v. FEBBRE DI LASSA), questa nuova malattia virale fa sorgere problemi di sanità pubblica non limitati alla sola Africa, ma interessanti anche le autorità sanitarie di quei paesi che mantengono stretti rapporti con l'Africa nera.

L'infezione si trasmette di norma per via diretta, con il contatto e la manipolazione di organi di scimmia, in particolare il rene, come avvenuto nei primi casi di malattia, o anche per via aerogena, come dimostrano i casi secondari verificatisi in ambiente ospedaliero.

Il virus, isolato su cavie e su colture di tessuti, si presenta allungato, di forma cilindrica o filamentosa, della lunghezza di 170-300 μm; è un RNA-virus, etere-sensibile, del tutto simile a quello della rabbia, classificato tra i rhabdovirus o virus a proiettile.

Il *periodo d'incubazione* varia in genere dai 3 ai 9 giorni; la malattia s'inizia bruscamente, con malessere generale, cui fanno seguito febbre elevata, violenta cefalea frontale e dolori muscolari diffusi, più intensi alle regioni lombari. Disturbi digestivi, rappresentati da nausea, vomito e diarrea acquosa, sono abbastanza comuni verso il 3°-4° giorno di malattia. Le congiuntive si presentano arrossate e un esantema di tipo maculare può comparire alla fine della prima settimana, in concomitanza di un enantema a carico del palato. Una compromissione epatica e/o renale, quando presente, è modesta e svelabile solo con esami di laboratorio.

Più frequente invece una diatesi emorragica, che si manifesta con petecchie diffuse, *rashes* emorragici, ematuria, epistassi, soffusioni emorragiche nelle sedi delle iniezioni e nei casi più gravi ematemesi e melena. Una trombocitopenia anche marcata compare verso la fine della prima settimana di malattia.

Un sintomo frequente e caratteristico è il rapido e profondo decadimento dello stato generale, che può arrivare in breve ad una vera e propria cachessia.

Turbe neurologiche, rappresentate da parestesie, stato confusionale, stupore, obnubilamento del sensorio, assieme a segni di irritazione meningea, sono sintomi che compaiono solo di rado e sono in rapporto con la gravità del quadro morboso.

Il laboratorio non offre dati di grande interesse; una leucopenia è svelabile già all'inizio della malattia e si accompagna alla comparsa in circolo di linfociti atipici e di plasmacellule. Il dato più costante e caratteristico è la già ricordata piastrinopenia, mentre mancano segni di alterazioni a carico degli altri fattori della coagulazione (protrombina, fibrinogeno, etc.).

Nei casi mortali sono state trovate lesioni in quasi tutti i visceri, a dimostrazione del pantropismo del virus; reperto comune è la presenza di necrosi focale a carico di fegato, reni, linfonodi, testicoli, ovaie. A livello dell'encefalo sono presenti: edema, panencefalite e infiltrati perivascolari linfocitari, che hanno carattere di aspecificità.

Il *decorso* è rapido: già nella seconda settimana di malattia, o si ha la remissione della sintomatologia, cui fa seguito un lungo periodo di convalescenza caratterizzato da astenia marcata, anoressia profonda, cefalea e alopecie, o sopravviene la morte per aggravamento delle manifestazioni emorragiche, comparsa di uno stato di shock, accentuazione delle turbe neurologiche. In occasione del primo episodio la letalità ha sfiorato il 30%.

La *diagnosi clinica* è una diagnosi di presunzione e necessita, per la conferma, di speciali tecniche virologiche che permettono l'isolamento del virus dal sangue e dagli escreti; in un secondo tempo si può ricorrere ad indagini sierologiche che mostrano la comparsa di un movimento immunitario specifico con sieroconversione. L'appartenenza del paziente ad un laboratorio dove si utilizzano scimmie è un dato anamnestico di primaria importanza nei paesi occidentali; in Africa, e in altre zone tropicali, si deve pensare al grande gruppo delle «febbri emorragiche», che comprende numerose affezioni virali quali dengue, febbre di Lassa, febbre emorragica della Crimea-Congo, febbre della Rift Valley, del West-Nile, febbre gialla, etc.

Il *trattamento* è puramente sintomatico volto a prevenire o a curare la diatesi emorragica, il danno renale e lo shock; recentemente sono stati segnalati buoni risultati con l'impiego di interferone e di siero di convalescente; la scarsa disponibilità di tali preparati limita notevolmente queste possibilità terapeutiche.

Bibliografia

Bowen E. T. W. *et al.*, *Lancet*, 1977, **1**, 571.
Dietrich M., *Marburg-Virus Disease*, in Pattyn S. R. ed., *Ebola Virus Haemorragic Fever*, 1978, Elsevier, Amsterdam.
Gear J. S. S. *et al.*, *Br. Med. J.*, 1975, **4**, 489.
Johnson K. M. *et al.*, *Lancet*, 1977, **1**, 569.
Martini G. A., *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1969, **63**, 295.
Pattyn S. *et al.*, *Lancet*, 1977, **1**, 573.
Shu *et al.*, *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1968, **93**, 2163.
Simpson D. I. H., *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1969, **63**, 303.
WHO Weekly Epid. Rec., 1976, **51 (42)**, 325.

MARIO NUTI

MARCHESANI, SINDROME DI

Sin.: sindrome di Weil-Marchesani; sindrome di Marfan inversa; brachimorfismo con sferofachia; distrofia mesodermale congenita iperplastica.

La sindrome di Marchesani rappresenta una condizione ereditaria caratterizzata da brachimorfismo e anomalie mesodermali multiple che sono associate a sferofachia e microfachia.

È sicuramente ereditaria; il tipo di trasmissione non è stato ancora chiarito. Alcune osservazioni suggeriscono un'ereditarietà dominante, mentre altre ne indicano una di tipo recessivo. Probabilmente si tratta di una forma autosomica dominante a dominanza incompleta.

Le alterazioni scheletriche sarebbero espressione del gene in condizione eterozigote (espressività parziale negli eterozigoti), mentre la loro combinazione con alterazioni oculari rappresenterebbe la manifestazione omozigotica.

Brachidattilia e brachimorfismo sono infatti frequenti negli ascendenti e nei collaterali dei pazienti affetti.

La malattia oculare in genere si manifesta tra i 9 mesi e i 13 anni di età.

Sintomatologia generale

Il brachimorfismo, dovuto ad un'iperplasia del tessuto fibroso, è caratterizzato da brachicefalia, brachidattilia, riduzione simmetrica e atletica della statura, collo corto e torace largo. Il naso è schiacciato, le mani e i piedi sono corti e tozzi.

Il tessuto sottocutaneo è abbondante e la muscolatura ben sviluppata, mentre le articolazioni sono rigide, prominenti, con una limitazione nella loro mobilità e flessibilità.

L'interessamento cardiovascolare è assente o molto raro, al contrario di altre malattie mesodermali, come la malattia di Marfan, né si rilevano costituenti anomali nelle urine (aminoacidi patologici). Sono stati descritti difetti uditivi e ritardo mentale non caratteristico.

Sintomatologia oculare

Le manifestazioni oculari caratteristiche della malattia sono a carico delle dimensioni del cristallino; si hanno infatti sferofachia e microfachia per diminuzione del diametro lenticolare in senso frontale.

Un'anomalia della zonula di Zinn, diffusa per tutti i 360°, provoca inoltre iridodonesi e facodonesi senza dislocazione del cristallino; nel tempo però è frequente una sublussazione della lente e a volte un suo incarceramento nel forame pupillare o una sua lussazione spontanea in camera anteriore (*ectopia lentis*). La sferofachia e la microfachia provocano una miopia d'indice e un glaucoma secondario a blocco pupillare per impossibilità dell'umore acqueo di passare dalla camera posteriore alla camera anteriore.

Col passar del tempo, ripetuti attacchi d'ipertensione endoculare, anche se subliminari, portano alla formazione di estese goniosinechie e quindi ad uno stato ipertensivo oculare permanente.

Prima che questo avvenga, gli attacchi ipertensivi possono essere controllati dai midriatici, mentre i miotici possono scatenare un attacco acuto di glaucoma (risposta paradossa ai miotici; glaucoma inverso). Per tale ragione il comune indirizzo terapeutico di tale complicanza è rivolto verso il trattamento chirurgico. Recentemente si sono ottenuti risultati favorevoli con β-bloccanti a uso topico, come il propanololo (Pivetti Pezzi).

Sono state descritte anche alterazioni vitreo-retiniche, proprie di tutte le malattie del connettivo, che possono portare al distacco di retina.

Le alterazioni lenticolari sono considerate secondarie ad alterazioni congenite mesodermali del segmento oculare anteriore. Sono state infatti dimostrate alterazioni displasiche del corpo ciliare, difetti di chiusura della fessura fetale, disturbi vasotrofici della tunica vascolare della lente, persistenza di tessuto mesodermale nell'angolo della camera anteriore.

L'ectopia della lente dipende, invece, da difetti di fibrogenesi della zonula (distrofia mesodermale congenita), dimostrati istologicamente come una degenerazione filamentosa delle fibre zonulari, con un quadro istologico molto simile a quello riscontrato nell'omocistinuria.

Bibliografia

Geeraets W. J., *Ocular Syndromes*, 1976, Lea & Febiger, Philadelphia.
McKusik V. A., *Heritable Disorders of Connective Tissue*, 1966, Mosby, St. Louis.
McKusik V. A., *Mendelian Inheritance in Man*, 1978, Johns Hopkins Press, Baltimore.
Pivetti Pezzi P., Virno M., *Boll. Ocul.*, 1970, **49**, 512.

PAOLA PIVETTI PEZZI

MARCONITERAPIA

Sin.: terapia a onde corte. F. *thérapeutique à ondes courtes.* - I. *short wave therapy.* - T. *Kurzwellentherapie.* - S. *terapéutica de onda corta.*

Si indica con tale termine l'impiego a scopo terapeutico delle onde corte. La denominazione marconiterapia, proposta dal Maragliano nel 1935, per ricordare il nome dell'inventore dello strumentario atto a trasmettere e captare le onde corte, ha avuto seguito essenzialmente in Italia ma non in altri paesi, in particolare in Germania e negli U.S.A. dove questa branca dell'elettroterapia era sorta (in particolare debbono essere ricordati gli americani Orville, Mellang, Witney e Schereschewski e i tedeschi Schephake ed Essau). L'argomento è trattato sotto l'esponente ELETTROTERAPIA, *terapia ad onde corte* (V, 1108).

RED.

MARFAN, SINDROME DI

Sin.: distrofia mesodermica congenita; dolicostenomelia; acrocondroiperplasia; aracnodattilia; ipercondroplasia; sindrome di Marfan-Achard; gigantismo parziale.

Descritta per la prima volta da Marfan nel 1896, venne da lui chiamata «dolicostenomelia» (dal gr., 'arti lunghi e sottili'); nel 1902, Achard la denominò «aracnodattilia» (dal gr., 'dita di ragno') per l'aspetto delle mani.

L'*etiologia* non è ancora chiarita: la sindrome di Marfan viene classificata, secondo gli AA., tra le malattie dell'accrescimento oppure tra le malattie del tessuto connettivo; non si conoscono mezzi di *prevenzione* e le *possibilità terapeutiche* sono tuttora limitate.

Si tratta di una sindrome abbastanza rara, congenita, ereditaria e familiare, che associa anomalie morfologiche, oculari e cardiovascolari. Molto variabile è la combinazione dei segni della malattia così come la loro gravità; la *prognosi* è collegata all'entità delle alterazioni e alla loro imprevedibile evoluzione. Alcuni soggetti, fra i meno colpiti, sembrano «divenuti» normali alla fine dell'accrescimento, altri vanno incontro a danni gravissimi e irreversibili: scoliosi progressiva, distacco della retina (cecità), morte precoce per incidenti a carico del sistema circolatorio. Una *diagnosi* tempestiva sarebbe quindi opportuna, ma questa, facile nelle forme complete, è problematica alla nascita, tranne nei casi con contratture; prima della comparsa di deformazioni scheletriche o di turbe oculari la s. di M. può sfuggire all'osservazione. Difficile comunque diagnosticarla nelle forme fruste, di gran lunga le più numerose.

Ereditarietà

La s. di M. è una malattia familiare che si trasmette con modalità *autosomica*, probabilmente *dominante*. In genere, un solo individuo di una stirpe presenta la forma completa, negli altri si possono trovare delle forme fruste. L'incidenza è valutabile in 4-6 casi su 100.000, senza predilezione razziale o etnica.

Esisterebbero anche casi sporadici (ca. il 15%) per una nuova mutazione verificatasi in una cellula germinale di uno dei genitori (l'età paterna potrebbe influire). Nell'85% dei pazienti si ritrova un parente affetto; qualsiasi soggetto colpito avrebbe una probabilità su due di generare un figlio portatore della malattia, in forma più o meno grave, tanto da suscitare dubbi circa l'opportunità della procreazione anche da parte di individui con forme della malattia molto lievi (fig. 1).

Fig. 1. Aracnodattilia in 3 generazioni: 1) arti sottili, iride fluttuante; 2) dita lunghe nelle mani e nei piedi, scarso pannicolo adiposo; 3) ectopia bilaterale del cristallino, arti gracili; 4) gracilità, aumentato accrescimento diafisario in lunghezza, iride fluttuante, lussazione del cristallino; 5 e 6) gemelli monocoriali: aracnodattilia, complesso sintomatico completo, camptodattilia del 4° e 5° dito sinistro e del 5° destro; ■) aracnodattilia, complesso sintomatico completo; ◧ ◑) aracnodattilia, complesso sintomatico parziale. (*Da Becker*).

Anatomia patologica

L'ipotesi più probabile rimane quella di un *disordine generalizzato del metabolismo del tessuto connettivo*, senza che se ne conosca però l'elemento responsabile. L'alterazione delle *fibre elastiche* è stata incolpata, poiché l'anomalia istologica più importante è rappresentata dalla disorganizzazione della tunica media dell'aorta; ma questo difetto non si ritrova in altri tessuti, e i legamenti sospensori del cristallino (le cui lesioni causano la sublussazione) sono sprovvisti di fibre elastiche. La debolezza congenita e il danno della *fibra collagena* e della sua aggregazione, dovuti alla sintesi di un costituente anomalo non ancora individuato, appaiono una spiegazione più convincente; gli studi al microscopio elettronico sull'ultrastruttura del derma confermerebbero questa ipotesi (mettendo in evidenza sia un aumento della sostanza fondamentale che una profonda modificazione delle fibre collagene: aspetto pseudoelastico, tarlato, disfatto). Non esiste comunque allo stato attuale un criterio biologico definitivo *per confermare una diagnosi* incerta. Anche la patogenesi del disturbo a carico dell'accrescimento osseo rimarrebbe da spiegare chiaramente.

Sintomatologia

Sistema scheletrico: le anomalie morfologiche sono le più evidenti, trattandosi di individui precocemente più alti della norma, talora ai limiti del gigantismo, gracili e con gli arti lunghi ed esili, sproporzionati al tronco: l'apertura delle braccia è maggiore della statura. Le estremità presentano dita allungate e sottili, talvolta contratte (zampe di ragno) (fig. 2), l'alluce è particolarmente lungo. Alcuni segni semeiologici possono essere particolarmente significativi (segni di Walker-Murdoch e di Steimberg [fig. 3]).

Il *cranio* e il *viso* hanno un aspetto tipico: generalmente *dolicocefalo* l'uno, lungo e stretto l'altro; talvolta si notano prognatismo, palatoschisi, dismorfismi dei padiglioni auricolari. L'eccessivo accrescimento in lunghezza delle costole sposta lo sterno: il torace, già stretto, spesso ad imbuto, si deforma in *petto carenato* o *pectus excavatum*. La colonna vertebrale assume progressivamente atteggiamenti viziati: cifosi, scoliosi (molto spesso evidente prima dei sei anni e rapidamente evolutiva), cifoscoliosi. Il bacino può presentare una sporgenza abnorme delle creste iliache. La *iperlassità legamentosa* consente un'anormale mobilità articolare, con *genu recurvatum*, piedi piatti, lussazione delle anche (clavicole, rotule, mandibola, etc.). Nei casi meno frequenti, con contratture, vengono interessate articolazioni maggiori, ginocchia, gomiti, in maniera bilaterale e quasi sempre simmetrica. A carico delle piccole articolazioni, tipici le dita «a martello» e il mignolo a «pagoda».

Lo studio radiologico conferma i dati clinici, senza il rilievo di alterazioni strutturali. Si possono osservare talvolta un anticipo dell'età ossea, dimensioni eccessive del calcagno e una leggera deformazione dei corpi vertebrali a diabolo o a cuneo.

Fig. 2. Neonato affetto da s. di M. Si noti la spiccata aracnodattilia.

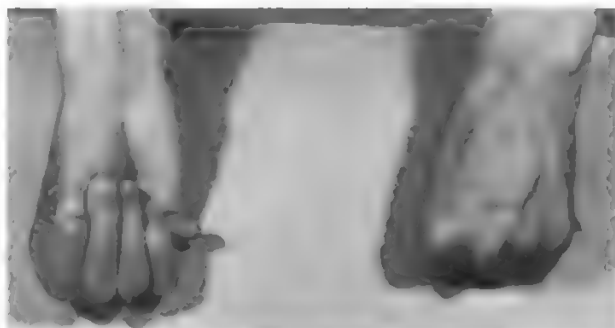



Fig. 3. *In alto*, segno del polso o di Walker-Murdoch: il paziente, nelle condizioni indicate dalla illustrazione, riesce a sovrapporre il pollice al mignolo; *in basso*, segno del pollice o di Steimberg: il pollice sporge oltre il lato ulnare della mano.

Occhio. – Anche in questo organo i danni sono spesso avvertibili fin dall'infanzia. Il più caratteristico è l'*ectopia del cristallino*, in genere bilaterale, che si manifesta clinicamente con un'irregolarità o uno spostamento della pupilla oppure con tremore dell'iride (iridodonesi). Questa sublussazione, talvolta visibile solo con la lampada a fessura, nei casi più gravi può diventare completa, con cristallino dislocato nella camera anteriore o nell'umore acqueo. La *miopia*, spesso di alto grado, è abitualmente presente, ma il frequente distacco spontaneo della retina non sempre è in rapporto con la sua gravità. Anomalie dell'angolo iridocorneale possono provocare *ipertensione oculare* e *glaucoma*. (Altre alterazioni sono: cataratta, sclere blu, modificazione del fondo oculare, cheratocono, megaloftalmia, microftalmia, spesso solo apparente per una condizione di pseudofimosi palpebrale, megalocornea). Il danno oculare può esitare in cecità.

Apparato cardiocircolatorio. – Le alterazioni cardiocircolatorie sono le più temibili e molto spesso rappresentano la causa di morte di questi pazienti. Soprattutto la *debolezza della tunica media dell'aorta* (specie nella porzione ascendente soggetta al maggiore sforzo emodinamico) e la sua conseguente distensione possono provocare progressivamente sia la *dilatazione* sia l'ancora più caratteristico *aneurisma dissecante*.

L'epoca di comparsa dei sintomi a carico dell'apparato cardiovascolare è molto variabile, dal primo anno di vita ad una età tardiva, con un massimo di frequenza tra i 10 e i 30 anni. La dilatazione s'inizierebbe nei seni di Valsalva, ma un soffio da insufficienza aortica può essere repertato assai precocemente. Complicazioni meno frequenti sono le endocarditi batteriche, la coartazione dell'aorta e il riflusso mitralico.

Altre manifestazioni. – Si debbono citare in particolare quelle polmonari che, per le alterazioni parenchimali e bronchiali, danno luogo ad *atelettasia* o ad *enfisema diffuso* o *cistico* con possibile *pneumotorace* spontaneo, a volte recidivante. (Le complicazioni respiratorie sono sempre da tener presenti nell'eventualità di interventi chirurgici).

TAB. I. DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA SINDROME DI MARFAN E OMOCISTINURIA
(da McKusick)

	Sindrome di Marfan	Omocistinuria
Scheletro	aracnodattilia e lassità delle articolazioni	aracnodattilia meno marcata; mobilità delle articolazioni ridotta
Deformità della parete anteriore del torace	frequente	frequente
Scoliosi	frequente	frequente
Cute	*striae distensae* frequenti	arrossamento delle guance e *livedo reticularis* frequenti
Ectopia del cristallino	congenita, presente in ca. il 75% dei casi; abitualmente dislocazione verso l'alto	acquisita e progressiva, presente in ca. il 100% dei casi non trattati verso i 20 anni; abitualmente dislocazione verso il basso
Malattia vascolare	soprattutto aortica	soprattutto trombotica
Ritardo mentale	non caratteristico	frequente (ca. 2/3 dei casi)
Ereditarietà	autosomica dominante	autosomica recessiva

Classificazione

La notevole variabilità degli aspetti clinici della s. di M. ha indotto recentemente alcuni AA. (McKusick) a proporne una classificazione in 4 tipi: 1) astenico, presente soprattutto nei bambini, con morte abituale prima dei 15 anni; 2) non astenico, con ectopia del cristallino e morte per aneurisma dissecante dell'aorta come nel tipo 1; 3) ipermobilità marfanoide, sindrome in cui le caratteristiche della cute e delle articolazioni, simili a quelle della sindrome di Ehlers-Danlos, sono associate con aracnodattilia, *pectus excavatum* e riflusso aortico e mitralico; 4) aracnodattilia con contratture congenite, che associa aracnodattilia e contratture articolari.

Diagnosi e diagnosi differenziale

Una diagnosi di certezza, salvo nelle forme complete, è molto difficile e spesso impossibile per la notevole *indipendenza dei caratteri della malattia* sia nella loro gravità (penetranza) che nella loro presenza (espressività). Il paziente dev'essere sempre giudicato sullo sfondo del suo quadro familiare: *il solo abito morfologico*, per quanto tipico, *non è sufficiente per la diagnosi, a meno d'una storia familiare positiva.* Questa considerazione è d'importanza ancora maggiore nei numerosi casi di forme fruste e incomplete.

Di una certa importanza nella diagnosi di s. di M. è l'escrezione urinaria dell'idrossiprolina totale, un indice del *turnover* del collagene che aumenta proporzionalmente all'interessamento del connettivo. Anche molto promettente, come test chimico-clinico per la diagnosi delle forme fruste o incerte, è l'escrezione urinaria di esosamine.

In presenza di un'aracnodattilia con ritardo mentale e sublussazione del cristallino, si deve sempre pensare ad un'*omocistinuria* (tab. I), rivelabile con la cromatografia degli aminoacidi urinari e/o plasmatici.

Dal *carcinoma tiroideo, feocromocitoma e neuromi multipli* la s. di M. si distingue più facilmente per l'aspetto particolare del viso, con labbra spesse e sporgenti e la presenza di neuromi multipli che interessano elettivamente le labbra e la parte anteriore della lingua.

Terapia

Nell'impossibilità di una profilassi vera e propria della malattia, è bene tentare di prevenire e curare le sue manifestazioni più gravi, sia di ordine medico che chirurgico, attraverso controlli frequenti e generali da attuare anche nei casi dubbi. Per quanto riguarda l'*apparato scheletrico,* fin dalle prime manifestazioni si possono adottare misure di fisioterapia e applicare docce che attenuino le contratture degli arti, mentre per le deformazioni toraciche, vertebrali e articolari può essere necessario ricorrere ad interventi chirurgici e ortopedici (artrodesi vertebrali, riduzione della lussazione congenita dell'anca, etc.). Con risultati soddisfacenti sono state utilizzate cure ormonali con estrogeni allo scopo di anticipare la pubertà e quindi limitare la crescita (in particolare nelle bambine di 9-10 anni), favorendo al tempo stesso l'arresto dell'evoluzione di alcune scoliosi gravi. Dal punto di vista *oftalmologico,* oltre alla misurazione periodica della pressione oculare, si può essere costretti ad intervenire per evitare la lussazione del cristallino. Per quanto riguarda l'*apparato cardiovascolare,* nei soggetti con precoce dilatazione aortica, si consiglia la somministrazione di reserpina e propanololo, in dosi subipotensive, allo scopo di ridurre la contrattilità del miocardio. Se si rende necessaria una cura chirurgica, si ricorre, con successo crescente, alla protesi aortica. Va ricordato comunque, anche in assenza di valvulopatie, l'alto rischio di endocarditi. Sempre da tener presente il tentativo di cure generali di irrobustimento e la profilassi di tutte le forme infettive, anche per la possibilità di un'iporeattività organica. Nei casi di s. di M. la gravidanza aumenta il rischio di accidenti vascolari, tanto da sconsigliarla nei soggetti con dilatazione aortica e da far considerare come gravidanze ad alto rischio tutti i casi senza apparente valvulopatia.

Bibliografia

Bornstein P., Byers P. H., *Disorders of Collagen Metabolism,* in *Metabolic Control and Disease,* 1980, Saunders, Philadelphia.
Marfan A. B., *Bull. Soc. Méd. Hop. (Paris),* 1896, **13**, 220.
Maroteaux P., *Concours Méd.,* 1976, **98-42 bis**, 6593.
McKusick V. A., *The Marfan Syndrome,* in *Heritable Disorders of Connective Tissue,* 1966, 3 ed., Mosby, St. Louis.
McKusick V. A., *Marfan Syndrome,* in *Harrison's Principles of Internal Medicine,* 1977, 8 ed., McGraw-Hill, New York.
Pedrinazzi R. C., Nuvoloni A., *Minerva Pediatr.,* 1968, **20-42**, 2196.
Pinnel S. R., *Disorders of Collagen,* in *The Metabolic Basis of Inherited Disease,* 1978, 4 ed., McGraw-Hill, New York.
Priest R. E., Moinuddin J. F., *Nature,* 1973, **245**, 264.
Schinz H. R., Baensch W. E. *et al., Trattato di roentgendiagnostica,* II, Abruzzini, Roma, p. 792.

GIOACCHINO FORTI

MARGARINA

Sin.: burro di margarina, butirrina. - F. *margarine.* - I. *margarin.* - T. *Margarine.* - S. *margarina.*

È un grasso alimentare simile al burro, dal quale differisce per l'origine del grasso, che nella margarina non proviene, o quasi, dal latte. È costituita da un'emulsione solida ottenuta da una fase grassa continua e da una fase acquosa dispersa. In origine come fase grassa si usava l'oleomargarina, frazione a basso p. f. del sego di bue; oggi si ricorre a miscele più o meno complesse di grassi animali o vegetali e di grassi idrogenati, capaci di fornire un prodotto con migliori caratteristiche fisiche e dietetiche. Come grassi animali, oltre l'oleomargarina sono impiegati il sego di montone e lo strutto; come grassi vegetali sono usati molti oli, come quelli di arachide, di cotone, di soia, di cocco, di girasole, di sesamo, etc. I grassi idrogenati di origine animale, impiegati nella fabbricazione della m., sono essenzialmente quelli ottenuti dall'olio di balena o di foca, mentre quelli di origine vegetale provengono dagli oli di arachide, di cotone, di soia, di girasole.

Per la fase acquosa, che normalmente deve costituire non più del 16% del peso del prodotto, è impiegato il latte scremato, opportunamente pastorizzato e fermentato per migliorarne l'aroma; si può anche usare semplicemente acqua, addizionata di quantità variabili di lattoso, ac. lattico, glicoso, etc. Vari altri ingredienti vengono impiegati per ottenere il sapore, l'aroma e le proprietà fisiche e nutritive desiderate.

La fabbricazione di m. comprende 3 operazioni fondamentali: emulsionamento, raffreddamento e plasticizzazione. La prima operazione, molto importante, è fatta in emulsionatori continui dove, mediante pompe dosatrici, sono immesse la miscela di grassi e la fase acquosa. Si sottopone poi l'emulsione ottenuta a un rapido raffreddamento, disponendola in velo sottile su un tamburo rotante refrigerato a bassa temperatura. La m. cristallizzata viene staccata dal tamburo e lasciata a sé finché la cristallizzazione si completa. Infine s'impasta in apposite macchine con gli altri eventuali additivi; il prodotto finito viene diviso e impacchettato in contenitori simili a quelli generalmente impiegati per il burro.

Secondo le leggi italiane, la m. deve essere regolarmente sesamata e deve contenere una percentuale di grasso, non proveniente dal latte, non inferiore all'84%. È permessa l'aggiunta di coloranti innocui e aromi artificiali; come conservativi si possono impiegare sale comune, borato di sodio (non più del 2%) e ac. sorbico.

Impiegata come sostituto economico del burro naturale, specie nell'industria dolciaria, la m. è consigliata nelle diete per gli ipercolesterolemici.

V. anche: ALIMENTI (I, 1168).

QUINTINO MINGOIA

MARGAROPUS GENERE

Genere della famiglia *Ixodidae* (*Arachnida*: *Acarina*) — la cui denominazione è però oggi in disuso preferendosi quella di *Boophilus* — così caratterizzato: occhi presenti; rostro corto, con la faccia superiore della sua base esagonale ad angoli laterali sporgenti; peritremi quasi circolari; maschio con scudi adanali contigui e zampe del 4° paio con articoli rilevati sì da assumere aspetto perlato; femmina priva di solco anale. *Margaropus annulatus* è l'agente vettore della piroplasmosi dei bovini. Interessa la parassitologia umana perché alcune sue specie si attaccano all'uomo, allo stato adulto (*M. annulatus*) o a quello larvale (*M. decoloratus, M. australis*). *M. decoloratus* provoca nell'uomo, nell'Africa meridionale, la febbre da puntura di zecche trasmettendogli una rickettsia.

MARCELLO RICCI

MARIE-FOIX, SINDROME DI: V. ALTERNE SINDROMI (I, 1358).

MARIE (PIERRE), MALATTIA DI: V. EREDOATASSIE (VI, 17).

MARIHUANA: V. CANAPA INDIANA (III, 597); V. anche: ALLUCINOGENI (I, 1320); FARMACODIPENDENZA (VI, 814); TOSSICOMANIE.

MARINESCO E SJÖGREN, SINDROME DI: V. EREDOATASSIE (VI, 20).

MAROTEAUX-LAMY, SINDROME DI: V. MUCOPOLISACCARIDOSI.

MARSUPIALIZZAZIONE

F. *marsupialisation.* - I. *marsupialization.* - T. *Marsupialisation.* - S. *marsupialización.*

S'intende per marsupializzazione il procedimento chirurgico per il quale una cavità chiusa è convertita in una tasca aperta all'esterno. Essa si attua mediante incisione delle pareti della cavità e sutura di queste ai margini della ferita, allo scopo di facilitare il drenaggio. La cavità chiusa è quasi sempre rappresentata da una cisti o da una pseudocisti, siano esse asettiche o suppurate.

Cenni storici

La storia di questa operazione è legata alla terapia della cisti da echinococco, poiché è particolarmente in tale affezione morbosa che essa ha trovato largo impiego. Per evitare, infatti, il pericolo di un inquinamento della cavità peritoneale da parte del contenuto di una cisti idatidea, già da molto tempo si era pensato di far aderire un tratto della parete cistica ai margini della ferita cutanea mediante aderenze artificialmente formate. In tal modo si poteva aprire in seguito la cisti ed evacuarla, avendo così escluso la cavità peritoneale. Per la creazione di tali aderenze protettive furono proposti, già dal 1850, vari metodi (elettropuntura, caustici). La messa a punto definitiva della tecnica di m. si ebbe però più tardi con Kirschner, allievo di Lindemann, che nel 1879, proponendo di disporre una serie di punti di sutura alla periferia della cisti, indicò la realizzazione dell'intervento in un tempo, metodo ovviamente più rapido e anche più sicuro nei riguardi della prevenzione della diffusione di liquido cistico nel cavo peritoneale. L'intervento, che prese il nome di Lindemann-Lindau, fu rapidamente adottato in Europa, in particolare in Francia e Inghilterra, ed ha costituito per molto tempo un valido presidio chirurgico nella terapia della cisti d'echinococco. Attualmente conserva validità allorquando non siano possibili interventi più radicali; questo non solo per le cisti d'echinococco, ma anche per altre patologie, di cui sarà fatto cenno più avanti. Fa parte invece dei ricordi storici la m. delle cisti chiuse del mesentere (De Filippi, 1894), che ha portato a frequenti e gravi complicazioni come emorragie e fistole stercoracee (Cimbali, 1887; Rocchi, 1888), colerragia (Nannotti, 1898).

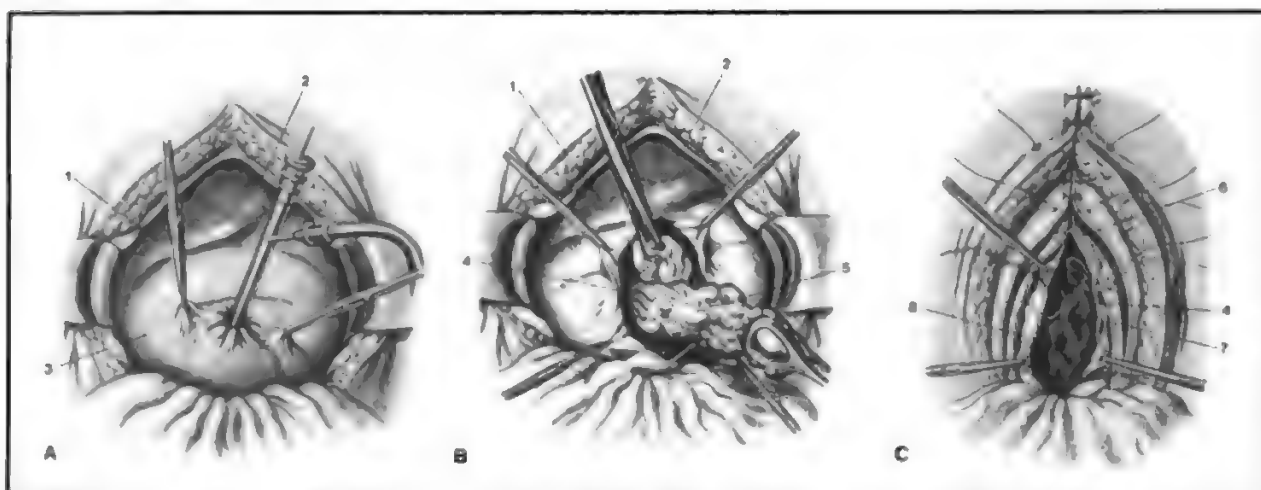



Fig. 1. Tecnica della m. della cisti d'echinococco epatica. *A*) Cisti del lobo destro del fegato: formalinizzazione e svuotamento con 3/4 in aspirazione. *B*) Apertura del pericistio e asportazione del parassita. *C*) Solidarizzazione del pericistio al peritoneo parietale e al foglietto profondo della guaina del retto. Sutura parziale, a strati, della ferita laparotomica transrettale. 1) Fegato; 2) incisione della parete del peritoneo; 3) cisti di echinococco; 4) pericistio; 5) proligera e cisti figlie; 6) foglietto superficiale della guaina del retto; 7) peritoneo parietale = foglietto profondo della guaina del retto; 8) fondo della cisti. (*Da Martin Kirschner*).

Indicazioni

La m. trova attualmente indicazione nelle seguenti condizioni:

1) cisti d'echinococco del fegato, allorquando sia necessario ridurre al minimo il trauma operatorio, in particolar modo quando la cisti sia di difficile accesso o complicata da gravi fatti suppurativi o totalmente estesa nel parenchima epatico e aderente alle formazioni dell'ilo, così da rendere troppo rischiosi i tentativi di asportazione del pericistio;

2) cisti d'echinococco della milza, quando la splenectomia si preveda lunga, difficile, emorragica per una cisti grande e/o suppurata in una milza saldata alla parete da aderenze indissociabili;

3) cisti e tumori cistici dell'ovaio, quando lo stato della paziente sia precario e le difficoltà dell'exeresi siano insormontabili;

4) pseudocisti pancreatiche, quando non si possa eseguire una cistoanastomosi o un'exeresi.

Tecnica

Marsupializzazione della cisti d'echinococco epatica. – Si pratica la laparotomia in corrispondenza della cisti, si protegge il campo operatorio con compresse di garza sterile, quindi si punge la cisti, la si svuota in gran parte con l'aspiratore e vi s'iniettano 200-300 cm³ di formalina al 2%, che si lasciano *in loco* per ca. 5 min. S'incide poi il tessuto epatico là dove affiora la cisti, si esteriorizzano i margini dell'incisione e si suturano al peritoneo parietale. Dopo aver aspirato il contenuto residuo, si apre ampiamente la cisti e si completa lo svuotamento di eventuali cisti figlie e della membrana proligera. Si ritirano le garze di protezione, si suturano i margini della breccia del pericistio alla parete addominale, si dispone un tubo di gomma nel cavo pericistico e si pratica la chiusura subtotale della ferita, a strati, al di sopra e al disotto del drenaggio (fig. 1, *A*, *B*, *C*).

Si tratta di un intervento semplice e rapido, che tuttavia può portare alle seguenti complicazioni:

1) coleragia da fistola biliare al fondo della cavità marsupializzata, aggravata dall'ipertono oddiano concomitante, da cui può derivare una perdita biliare importante o addirittura la totale derivazione esterna della bile, con feci acoliche e tutte le conseguenze dannose della diversione biliare;

2) suppurazione cronica, talvolta riapertura a distanza di anni della cavità e/o insorgenza di una fistola biliocutanea, per persistenza del pericistio rigido e/o calcificato (v. FEGATO E VIE BILIARI, VI, 1258).

Marsupializzazione per pseudocisti pancreatica. – Si pratica una laparotomia, s'incide la pseudocisti, la si svuota con un trequarti, se ne reseca la parte esuberante, quindi si sutura il margine della sacca al margine peritoneale della breccia laparotomica. La cavità viene poi drenata con tubi di para fissati in modo da condurre all'esterno il liquido di secrezione. Questo metodo, per il trattamento delle pseudocisti pancreatiche, è il più semplice e il meno rischioso; è perciò tuttora eseguito da numerosi operatori. Esso permette alla cavità di retrarsi e di colmarsi lentamente per granulazione, conducendo quasi sempre a guarigione definitiva, e in ogni caso migliora le condizioni locali e generali. La complicazione che può conseguirne è la persistenza di una fistola pancreatica, che può tuttavia essere eliminata con successivo intervento.

La m. per cisti d'echinococco della milza è eseguita secondo i criteri già esposti per la cisti d'echinococco epatica.

La m. per cisti e tumori cistici dell'ovaio può essere totale, quando non si possa asportare alcuna parte della cisti; parziale quando, dopo aver liberato ed escisso parte della sacca, risulta impossibile dissecare la parte profonda. È allora buona pratica asportare la parte liberata della cisti e marsupializzare il resto.

Come si è potuto constatare dalla descrizione della tecnica, per m. s'intende la fissazione delle pareti della cavità chiusa alla parete cutanea per mezzo di punti chirurgici, altrimenti il termine è improprio, trattandosi piuttosto di semplice incisione e drenaggio. Questi possono essere eseguiti sia in un tempo unico, come ad es. in alcune cisti di echinococco del fegato (*marsupialisation déguisée*; v. FEGATO E VIE BILIARI, VI, 1258), sia in due tempi. In quest'ultimo caso, nel primo tempo si ottiene,

con il tamponamento, una reazione adesiva della sierosa e, in un secondo tempo, si incide e si drena la cavità attraverso la zona di coalescenza ottenuta. Ciò si fa, ad es., in casi ormai eccezionali, nella cisti di echinococco del polmone (metodo australiano e di Lamas-Mondino), in alcuni ascessi della milza non operabili con splenectomia o nel comune trattamento degli ascessi epatici.

Bibliografia

Gallone L., *Patologia chirurgica*, 1976, Ambrosiana, Milano.
Giordano D., *Compendio di chirurgia operatoria italiana*, 1911, UTET, Torino.
Goinard P., *Le kyste hydatique*, 1960, Masson, Paris.
Quénu J., *Traité de technique chirurgicale*, VII, 1959, 2 ed., Masson, Paris.
Sabadini L., *J. Chir.*, 1935, **45**, 534.

MARIA LUIGIA PENNIELLO

MASCELLARE INFERIORE OSSO (MANDIBOLA): v. FACCIA (VI, 548; 561; 584).

MASCELLARE SUPERIORE OSSO: v. FACCIA (VI, 543; 561; 584).

MASOCHISMO: v. SADOMASOCHISMO.

MASSOTERAPIA

F. *massothérapie*. - I. *massotherapy*. - T. *Massotherapie*; *Massagenbehandlung*. - S. *masoterapia*.

Definizione

È un metodo di cura di numerose affezioni che si attua mediante il *massaggio*. Questo rappresenta l'insieme di azioni manuali o meccaniche che si esercitano sulla cute per mobilizzare, in maniera metodica, i tessuti superficiali o profondi a 4 scopi: terapeutico, igienico, estetico e sportivo (Consiglio superiore della massoterapia, 1966).

Il massaggio di per sé ha dei limiti ben precisi e, se in alcuni casi può apparire come un trattamento completo, abitualmente s'inserisce nell'insieme di un trattamento fisiocinesiterapico (v. CINESITERAPIA; GINNASTICA MEDICA).

I risultati positivi di un ciclo di massaggi non dipendono solo dalla giusta indicazione e dalla corretta esecuzione di determinati movimenti, ma anche, e forse soprattutto, dallo stabilirsi di un certo rapporto di fiducia tra massaggiatore e paziente.

La massoterapia propriamente detta è inserita di solito in un programma cinesiologico di rieducazione, attuato per il recupero del gioco articolare e di una normale forza muscolare in un individuo colpito da *noxa* patogena che lo ha costretto all'immobilità.

Il massaggio a scopo igienico è inserito nelle pratiche manuali rivolte a mantenere la cute e gli annessi in condizioni di normale efficienza.

Il massaggio a scopo estetico e sportivo è inserito nelle pratiche rivolte a mantenere l'armonia delle linee esterne e rispettivamente una buona validità dei gruppi muscolari prima e dopo lo sforzo di una gara.

Cenni storici

Il massaggio ha origini antichissime. I primi documenti in merito provengono dalla Cina, dove la m. era molto praticata e aveva la stessa importanza dell'agopuntura e dell'erboristeria.

Il massaggio veniva praticato dagli egiziani; per i greci e i romani rappresentava il complemento indispensabile del bagno. Ippocrate, Galeno e, successivamente presso gli Arabi, Avicenna, ne furono i propugnatori.

Con il passare dei secoli, il massaggio perse le sue caratteristiche di pratica medica e venne sempre più applicato empiricamente. Nel Medioevo la Chiesa condannò tale pratica, che attraversò così un periodo di abbandono, per ricomparire solo verso il sec. XVII.

Von Mosengeil e Castex furono i primi, nel sec. XIX, a intraprendere uno studio scientifico del massaggio; i loro lavori rappresentarono un punto fermo per molti altri studiosi alla fine del sec. XIX e all'inizio del XX.

Verso la fine del sec. XIX, particolarmente in Francia e in Scandinavia, il massaggio veniva usato in una grande varietà di condizioni, e fu in questo periodo che la sua popolarità si estese ai paesi di lingua inglese. Esso cadde in relativo abbandono nella prima metà del sec. XX, quando cominciò a mettersi in evidenza l'elettroterapia; ma riacquistò importanza in seguito, con la divulgazione dei risultati positivi ottenuti in varie condizioni patologiche.

Si deve a Barr, Morand, Feancer e altri la conoscenza degli effetti del massaggio sull'apparato cardiocircolatorio.

Ciriac, Cornette, Fauville e Crinier, Di Leo, Amabile e altri hanno sottolineato invece l'azione benefica dello sfioramento superficiale dorsale negli stati di agitazione psicomotoria, per l'effetto sedativo da esso svolto e dimostrato, negli elettroencefalogrammi, dalla presenza di un aumento delle onde α, quale si ha nella fase di induzione del sonno (stato di riposo psicosensoriale).

Il rapporto fra massaggio e rieducazione, in oculistica, è stato considerato da Bodian, Kalvin e altri.

Tecniche

Prima di analizzare le varie tecniche occorre sottolineare le diverse forme di massaggio che sono:

1) massaggio superficiale: *a*) sfioramento, *b*) frizione;
2) massaggio profondo: *a*) impastamento; *b*) pressione, *c*) vibrazione;
3) massaggio connettivale.

Lo sfioramento è quella manovra del massaggio che viene effettuata con il palmo della mano e le dita a piatto, esercitando una leggera pressione sugli strati superficiali della cute. Esso ha un effetto prevalentemente sedativo generale e analgesico locale (fig. 1).

La frizione è una tecnica manuale superficiale che si differenzia dallo sfioramento poiché le dita, in leggera flessione nelle articolazioni interfalangee, esercitano sulla cute un'azione pressoria circolare o centripeta. Essa ha un'azione prevalentemente metabolica o di pulizia.

L'impastamento è una manovra profonda nella quale le dita afferrano, torcono e rilasciano le masse muscolari in direzione longitudinale (impastamento longitudinale) o trasversale (impastamento trasversale); la pressione è una

Fig. 1. Manovre superficiali del massaggio.

Fig. 2. Manovre profonde del massaggio: impastamento.

manovra effettuata con il lato ulnare della mano perpendicolare al piano cutaneo e con un'alternanza di movimenti di entrambe le mani lenta ed armonica. Essi hanno un'azione prevalentemente trofica (figg. 2 e 3).

La vibrazione è una manovra profonda del massaggio, che si effettua con la stessa metodica della pressione e si differenzia per la rapidità dei movimenti delle mani e delle dita.

Il massaggio connettivale, proposto dalla Dicke nel 1929, è una pratica manuale basata sulla stimolazione dei recettori periferici del sistema nervoso vegetativo ed ha lo scopo di influenzare in via riflessa lo stato funzionale alterato di sistemi, organi e apparati.

Esso si effettua con manovre distensive della cute, del sottocute e del tessuto muscolare sulle zone reflessogene cutanee e muscolari sede delle turbe riflesse periferiche.

Il massaggio strumentale viene eseguito con apparecchi che riproducono le diverse forme del massaggio sopraccitato. Esso viene impiegato esclusivamente a scopo estetico ed è ormai completamente abbandonato negli altri campi. L'idropneumomassaggio rappresenta la sola forma di massaggio strumentale che viene attuata a scopo terapeutico. Esso riproduce contemporaneamente le manovre di sfioramento, di pressione e di impastamento e sfrutta l'azione sedativa benefica dell'acqua ad una determinata temperatura insieme all'azione stimolante dell'aria ad una determinata pressione.

Materiali per il massaggio

1) Materiali utilizzati dal solo punto di vista meccanico per diminuire l'aderenza della mano sui tessuti (talco e altre sostanze);

Fig. 3. Manovre profonde del massaggio: pressione.

2) Materiali utilizzati a scopo terapeutico (pomate medicamentose, che in parte devono essere assorbite durante le manovre del massaggio).

Effetti

In virtù della sua struttura altamente differenziata, la pelle è estremamente adatta a ricevere e trasmettere gli effetti del massaggio, che possono essere distinti in: effetti diretti, ossia meccanici, esplicantisi sulla cute e sui muscoli, ed effetti indiretti, ossia riflessi (tramite il sistema nervoso vegetativo o la produzione di sostanze istaminosimili) esplicantisi sull'apparato cardiocircolatorio e sul S.N.C.

Fig. 4. Manovre profonde del massaggio: rotolamento.

Con il massaggio superficiale si favorisce il ricambio degli strati epidermici e si agisce sulle terminazioni periferiche, migliorando, da una parte, la funzione escretoria e respiratoria della cute stessa e attuando, dall'altra, l'azione sedativa.

Il massaggio profondo interviene sul sistema circolatorio aumentando la *vis a tergo* delle vene e dei linfatici, facilitando il drenaggio degli spazi interstiziali e mobilizzando la massa sanguigna. L'azione trofica dell'impastamento longitudinale e della pressione è legata in parte ad una migliorata circolazione arteriosa e venosa del muscolo, con conseguente aumento di sostanze nutritive e con più facile riassorbimento dei prodotti del metabolismo; in parte l'azione è dovuta alla stimolazione della contrazione muscolare (impastamento longitudinale). L'impastamento trasversale e il rotolamento (impastamento trasversale svolto sul muscolo deltoide) facilitano lo scorrimento dei fasci muscolari e la loro distensione (fig. 4).

Per quanto riguarda l'azione del massaggio sugli altri sistemi, organi e apparati, ricordiamo l'azione ipotensiva e bradicardica sul sistema cardiocircolatorio, l'azione sedativa generale sul S.N.C. e l'azione distensiva sui tessuti palpebrali in campo oculistico.

Indicazioni

Il massaggio trova le sue indicazioni in numerose condizioni normali e patologiche di sistemi e apparati che in ordine di frequenza sono:

a) l'apparato locomotore;
b) il S.N.C. e quello periferico;
c) l'apparato cardiocircolatorio;
d) l'apparato oftalmico.

In *ortopedia* e *traumatologia* il massaggio sotto forma di sfioramento e frizione, precede e segue ogni seduta fisiocinesiterapica di rieducazione rivolta al recupero di un segmento, di un arto, di due arti o di tutti e quattro gli arti colpiti da una *noxa* patogena che ne ha causato l'immobilità per un periodo di tempo più o meno lungo. In particolare il massaggio sotto forma di impastamento longitudinale e di pressione, s'inserisce nelle sedute cinesiologiche di rieducazione a seconda della necessità o meno di stimolare o migliorare il trofismo di muscoli colpiti da uno stato di ipotrofia conseguente all'immobilizzazione.

Il massaggio, sotto forma di impastamento trasversale, trova indicazione elettiva ogniqualvolta si renda necessario, per il recupero del movimento, favorire lo scorrimento dei fasci muscolari sulla leva scheletrica.

L'idropneumomassaggio è indicato in particolar modo nella rieducazione funzionale della mano in numerose condizioni patologiche (lesioni tendinee, capsulari, legamentose, etc.).

Per quanto riguarda le altre specialità, il massaggio trova applicazione soprattutto come coadiuvante del trattamento specifico, medico-chirurgico, della lesione al fine di completare il risultato finale. La scelta del tipo di massaggio sarà dettata dalla necessità del momento, per cui essa richiede l'intervento diretto del medico o del chirurgo che ha curato il singolo paziente, sulla base della conoscenza degli effetti prodotti dalle diverse forme di massaggio.

Bibliografia

Bodian M., *Eye Ear Nose Throat Monthly*, 1969, **48**, 542.
Cornette M. *et al.*, *J. Belge Rhumatol. Med. Phys.*, 1970, **25**, 245.
Dicke E., *Meine Bindegewebsmassage*, 1954, Hippokrates, Stuttgart.
Di Leo P., *Alcmeone*, 1978, III.
Di Leo P., *Orizz. Ortop. Riabil.*, 1960, **5**.
Fameti P., *Massaggio e ginnastica medica*, 1934, Cappelli, Bologna.
Kalvin H., *J. Phys.*, 1970, **49**, 27.
Kolber Postepkka B., *Pol. Tyg. Lelk.*, 1959, **24**, 401.
Pizzetti, Caruso, *Medicina fisica e riabilitazione*, 1976, Lombardo, Milano.
Smiddy J. *et al.*, *J. Gerontol.*, 1972, **27**, 209.
Valtosen E. J., *Am. J. Phys. Med.*, 1973, **52**, 59.

PIETRO DI LEO E CRISTINA CHIONETTI

MASTICAZIONE

F. *mastication.* - I. *mastication.* - T. *Kauen.* - S. *masticación.*

La masticazione comprende il complesso dei meccanismi di conversione, nella bocca, dei cibi, specie solidi, in un aggregato di consistenza poltacea (bolo), per intervento della salivazione.

Nell'uomo, il volume medio del bolo è ca. 5 ml; il diametro massimo di 12 mm, il minimo di 2 mm; il peso è di 3-6 g; la percentuale d'imbibizione del 25% ca.

Per potersi effettuare la m. necessita di strutture statiche e di strutture dinamiche.

a) Le strutture *statiche* comprendono lo scheletro osseo della volta palatina, della mandibola e dei processi alveolari; i denti (che compaiono nella filogenesi contemporaneamente alle mascelle); l'articolazione temporomandibolare.

I denti provvedono alla triturazione dei cibi solidi, attraverso una sequenza di prensioni per incisione (denti incisivi), di lacerazione (canini), di frantumazione e macinazione (ottenute con la contrapposizione delle cuspidi e fossette dei premolari e molari).

La massima mobilità alla mandibola dell'uomo è assicurata dall'articolazione, che comprende:

1) il menisco interarticolare, indispensabile, per il contatto delle superfici dei condili, rispettivamente mandibolare e temporale, solo in «punti tangenziali», per cui la forza dell'opposizione articolare è piuttosto modesta;

2) la capsula fibrosa, polistratificata, che ha il compito di permettere al menisco sia di scivolare liberamente sul condilo mandibolare (in direzione anteroposteriore) sia di compiere solo movimenti trasversi imperniati sul condilo temporale;

3) i legamenti laterali (esterno e interno) e i legamenti pterigo- e stilo-mascellari, che assicurano e limitano le escursioni articolari.

b) Le strutture *dinamiche*, rappresentate dai muscoli, permettono all'articolazione temporomandibolare di muoversi nelle tre direzioni: anteroposteriore, laterale, verticale.

Più precisamente, il muscolo temporale agisce come retrattore della mandibola in sinergia con il digastrico, con il genioioideo ed il miloioideo (un ruolo accessorio al riguardo svolgono i muscoli delle guance e della lingua); il muscolo massetere, come propulsore della mandibola (agiscono, nel loro insieme, questi muscoli, come elevatori della mandibola e si oppongono con il loro tono alla gravità, mantenendo chiusa la bocca); i muscoli pterigoidei rendono possibili i movimenti prevalentemente circolari («di macina»), nonché quelli di propulsione della mandibola, in direzione anteroposteriore. Alla m. partecipa in misura non trascurabile la *lingua* (v.), i cui movimenti, mirabilmente coordinati con quelli masticatori, spingono il cibo ripetutamente fra le arcate dentarie per completarne la triturazione. Ciò avviene, mediamente, dopo una quarantina di occlusioni complete.

L'indagine dinamometrica e cinesiologica della m. dimostra che la forza mordente è notevole (11-25 kg per gli incisivi e 20-90 kg per i molari) e che l'occlusione bilaterale delle arcate dentarie non è contemporanea, ma alternativa tra destra e sinistra, e perciò il cibo è continuamente sollecitato a distribuirsi tra le arcate dentarie.

Un fattore complementare della m. è la salivazione, e infatti, nell'uomo (e non nei carnivori e negli erbivori, che, invece, inghiottono il cibo a grossi pezzi), la saliva aiuta la m., sia fluidificando i componenti solubili degli alimenti sia digerendo parzialmente gli amidi, sia coprendo di muco il bolo, per farlo scivolare facilmente nella cavità orale.

Sotto il profilo neurologico, la m. può definirsi una sequenza di automatismi muscolari, scatenati da segnali sia sensoriali (specie gustativi [geusogeni] e olfattivi [osmogeni]) sia meccanici (ad es., dai propriocettori muscolari e articolari). Infatti la stimolazione, meccanica o faradica, di recettori orali oppure, viceversa, l'anestesia, della mucosa della bocca e/o la paralisi dei nervi motori dimostrano che lo stimolo fisiologico per la m. è la presenza del cibo, specie a contatto con la volta palatina (v. anche: DIGERENTE APPARATO, *fisiologia*, V, 182).

Anche la secrezione della saliva aumenta con il volume del bolo e con la pressione necessaria a masticarlo. Si tratta di un riflesso, diretto e locale, a partenza dalla bocca: infatti, se si mastica da un solo lato, aumenta la secrezione solo da parte delle ghiandole omolaterali. Le afferenze del circuito riflesso sono comprese nel V, VII, IX paio di nervi cranici.

La motricità della m. è perciò «volontaria», poiché l'avvio cosciente è l'apertura della bocca, cui concorrono sia l'inibizione dei motoneuroni masticatori (innervati dal trigemino) sia i muscoli abbassatori della mandibola, cioè il digastrico e lo pterigoideo laterale: nell'uomo, infatti, la m. puramente riflessa si osserva solo come conseguenza di estese lesioni della corteccia cerebrale.

Come ogni automatismo, anche la m. è sotto il controllo del cervelletto e del cosiddetto sistema extrapiramidale, poiché la muscolatura può presentare, rispettivamente, atassia e tremori oppure discinesie (trisma), per lesioni di queste componenti di coordinazione neurogena.

Il significato finalistico della m. è tuttavia controverso nella sequenza digestiva, poiché non sembra rivestire uguale importanza nei mammiferi, nei quali diversa è la dinamica della m.: i carnivori dilacerano il cibo; gli erbivori lo ingeriscono, per farlo ritornare in bocca, dopo l'impastamento nello stomaco concamerato; l'uomo, onnivoro, lo tritura e lo porta a contatto degli organi del gusto e perciò la m. è certamente utile, per prolungare la permanenza del cibo in bocca fino al momento della deglutizione del bolo, senza lasciare residui nelle regioni declivi e sotto la lingua, per dare tempo all'azione dell'amilasi salivare e per scatenare i riflessi secretori salivare e gastrico. In tale modo, il sapore degli alimenti pilota la successiva digestione, che ne è inibita, se esso è spiacevole.

Si potrebbe anche pensare che l'importanza della m. dipenda maggioritariamente dai denti: infatti, l'efficienza masticatoria dei portatori di dentiere complete è molto ridotta e il ruolo dei denti appare anche più evidente se il cibo è assunto senza aver subito manipolazione con le posate.

Bibliografia

Heidenhain R., *Arch. Ges. Physiol.*, 1978, **17**, 1.
Howell A. H., Manly R. S., *J. Dig. Res.*, 1948, **27**, 705.
Manly R. S., Bradley L. C., *J. Dig. Res.*, 1950, **29**, 448.

LODOVICO ARRIGO

MASTITE

F. *mastite*. - I. *mastitis*. - T. *Mastitis*; *Brustdrüsentzündung*. - S. *mastitis*.

SOMMARIO

Generalità

S'intende per mastite un'infiammazione della mammella causata o da fattori sicuramente batterici (piogeni, tbc, sifilide) o da fattori probabilmente traumatici (granuloma lipofagico) o da fattori ancora discussi. Dal punto di vista clinico la m. può essere acuta, subacuta o cronica.

Mastite da piogeni

Mastite acuta suppurativa

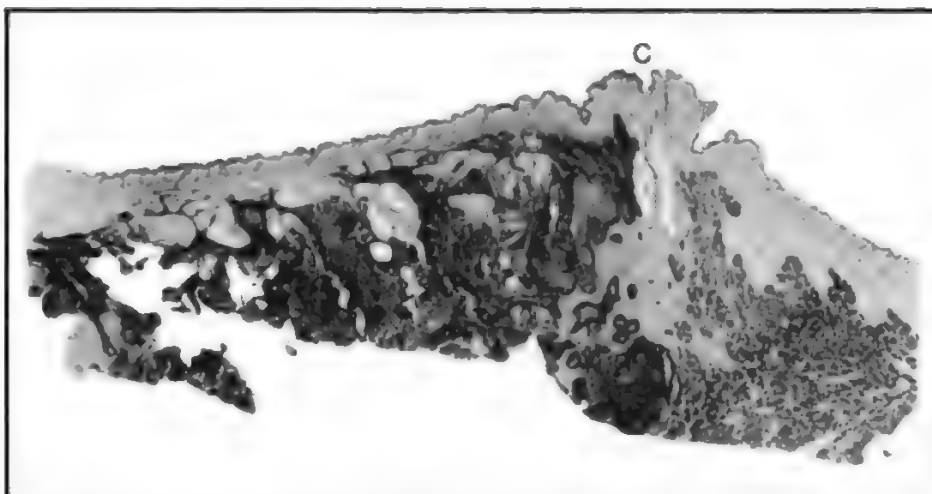
È in genere caratteristica del periodo dell'allattamento e riconosce come agente etiologico, nella grande maggioranza dei casi, lo stafilococco aureo; ma l'esame colturale del latte purulento può dimostrare anche streptococchi, pneumococchi, colibacilli e, in casi eccezionali, gonococchi.

Anche se l'esatto meccanismo patogenetico non è conosciuto, si ritiene che il processo mastitico abbia inizio con la penetrazione dell'agente batterico nella ghiandola mammaria dal capezzolo attraverso i dotti galattofori (v. MAMMELLA, *anatomia*). Usando il latte come un ricco terreno di coltura, i microrganismi si moltiplicano facilmente e risalgono lungo le strutture della ghiandola fino a raggiungere i lobuli più lontani. Questa ipotesi spiegherebbe anche la frequenza con cui le m. purulente si compongono di ascessi multipli, intramammari, che compaiono anche in tempi successivi e in territori diversi e lontani all'interno della stessa mammella.

Gli ascessi tendono solitamente a diffondere verso il sottocutaneo alla ricerca di uno sbocco verso l'esterno. Vi sono casi in cui il focolaio primitivo si trova talmente in profondità che la suppurazione si estende lungo la fascia del muscolo grande pettorale ed evolve qui come vero e proprio flemmone retromammario. L'esame istologico dei focolai d'infezione mostra in genere un'avanzata alterazione strutturale dei dotti galattofori, colmi di latte coagulato e colonie batteriche; ovviamente il tessuto connettivo circostante ha i segni della reazione infiammatoria e si mostra intensamente infiltrato di granulociti (fig. 1). Nella fase più francamente ascessuale le aree coinvolte sono caratterizzate da vaste raccolte di pus misto a latte coagulato.

I quadri più gravi si hanno in presenza di infezioni epidemiche all'interno degli ospedali: ne sono infatti specialmente responsabili gli stafilococchi resistenti alla penicillina e quindi più difficilmente controllabili con la terapia antibiotica oltre che dotati di maggiore aggressività biologica.

La *sintomatologia* è caratteristica degli stati infiammatori: l'inizio è dato, in genere, da una *galattoforite* in seguito alla quale la mammella diventa estremamente dolente tanto alla pressione quanto alla suzione, così da rendere necessaria l'interruzione dell'allattamento. La febbre, classicamente intermittente, è spesso preceduta da brividi, ma non raggiunge in genere valori superiori ai 38,5 °C.

Fig. 1. M. purulenta in ghiandola mammaria in fase di allattamento. La parte destra della sezione ghiandolare rappresentata nella figura, è indenne e i corrispondenti dotti galattofori, sotto il capezzolo (C), sono vuoti e beanti. L'infiltrazione purulenta interstiziale, limitata alla metà sinistra della figura, ha provocato la distruzione del parenchima e il riempimento dei dotti escretori con pus. Tutte le parti occupate dal pus appaiono scure, quasi nere, per la colorazione dei nuclei cellulari. (*Preparato Christeller*).

Nella fase successiva si può notare una tumefazione a volte unica, a volte multipla, di consistenza pastosa. La pressione fa sgorgare dal capezzolo latte misto a pus, dimostrabile semplicemente con la prova di Budin: raccogliendo il secreto su di una garza si nota, in pochi istanti, la separazione del latte dal pus, che forma sulla stoffa una macchia giallastra. La conferma definitiva verrà poi con l'esame citologico e batteriologico del latte: la presenza manifesta di leucociti e di microrganismi completerà la diagnosi e permetterà infine di risalire anche alla definizione dell'agente etiologico dell'infezione. Nella prima fase si nota raramente un coinvolgimento delle stazioni linfonodali ascellari: quando c'è, esso ha le caratteristiche delle forme infiammatorie, con linfonodi tumefatti e dolenti anche spontaneamente.

Una pronta diagnosi e l'immediato avvio della terapia antibiotica, possibilmente mirata contro il germe specifico all'origine dell'infezione, sono in grado di controllare agevolmente il processo infiammatorio e anche di risolverlo completamente in un periodo di tempo relativamente breve. Nei casi in cui non sia possibile giungere in tempo al trattamento antibiotico, si potrà assistere alla formazione di un ascesso acuto accompagnato da un aggravamento dei segni locali e generali d'infezione: la mammella s'inturgidisce e si arrossa ulteriormente, il dolore non compare più soltanto alla palpazione ma diviene spontaneo e permanente, si definisce un'area cutanea più calda, al di sotto della quale si rende palpabile la raccolta purulenta fluttuante.

La più frequente complicanza dell'ascesso mammario sta nella sua forma plurifocale o pluricentrica: dall'iniziale area d'infezione, il danno può estendersi per propagazione endocanalicolare, risalendo i dotti galattofori e andando ad invadere i relativi lobi e lobuli ghiandolari. Questo fenomeno può verificarsi in tempi molto brevi, ma anche essere caratterizzato dalla comparsa di nuovi focolai d'infezione a distanza di tempo sempre meno breve l'uno dall'altro. Questa forma rende ovviamente più lungo il periodo di malattia ed esige, appena possibile, un esame colturale del liquido purulento con antibiogramma, in modo da poter dare inizio ad una terapia antibiotica mirata contro l'agente etiologico della lesione.

Infine, va considerata la possibilità che la risalita del processo infiammatorio lungo l'albero canalicolare della ghiandola mammaria porti l'infezione a raggiungere il prolungamento ascellare della mammella e quindi a riversarsi nello spazio fra la ghiandola stessa e il muscolo grande pettorale, complicando la sintomatologia dolorosa e rendendo più ardue le possibilità di drenaggio dell'ascesso verso l'esterno.

Data la loro frequente comparsa durante il puerperio, è ovviamente parte integrante della terapia la sospensione dell'allattamento, che d'altra parte si rende rapidamente impraticabile per via del dolore e delle compromesse condizioni generali della paziente; inoltre, quando anche fosse possibile continuarlo, esso comporterebbe il rischio di trasmettere l'infezione al neonato e in particolare di favorire l'insorgenza di una gastroenterite.

Una forma di m. piogenica di minor gravità, osservabile al di fuori dell'allattamento, è il cosiddetto *ascesso superficiale*, che coinvolge appena il parenchima mammario ed è circoscritto all'areola; esso origina da:

1) infezioni cutanee;
2) ragadi del capezzolo;
3) infezione di una ghiandola di Montgomery.

La presenza di raccolte ascessuali rende indispensabile l'intervento chirurgico e cioè l'incisione della cute sovraascessuale, la messa *in loco* di un drenaggio per l'evacuazione della raccolta purulenta e la contemporanea immissione di antibiotici. Il rinvio di questo atto terapeutico può costare la comparsa di una fistola naturale, con la quale la raccolta cerca una via di drenaggio verso l'esterno.

Alle diverse sedi degli ascessi mammari corrispondono diverse vie di aggressione chirurgica (fig. 2): per gli ascessi anteriori superficiali si pratica l'incisione della cute soprastante; per gli ascessi profondi e per il flemmone retromammario si usa l'incisione nel solco sottomammario e/o lungo il margine esterno della mammella (incisione di Warren).

Mastiti subacute o croniche

Derivano generalmente da processi infiammatori acuti non completamente risolti o rimasti silenti anche per lunghi periodi dopo l'apparente risoluzione della malattia acuta; oppure insorgono fin dall'inizio con caratteri di subacuzie e di netta demarcazione anche regionale dell'alterazione. Mancano infatti in questi casi sia la comparsa di segni infiammatori generali (febbre, malessere, astenia) sia la manifestazione locale dell'infezione (arrossamento e aumento di temperatura della cute, dolenzia diffusa). Possono invece essere significativi alcuni test di laboratorio, quali un'elevazione della VES e un aumento numerico dei leucociti neutrofili. Nelle m. croniche

A B C D

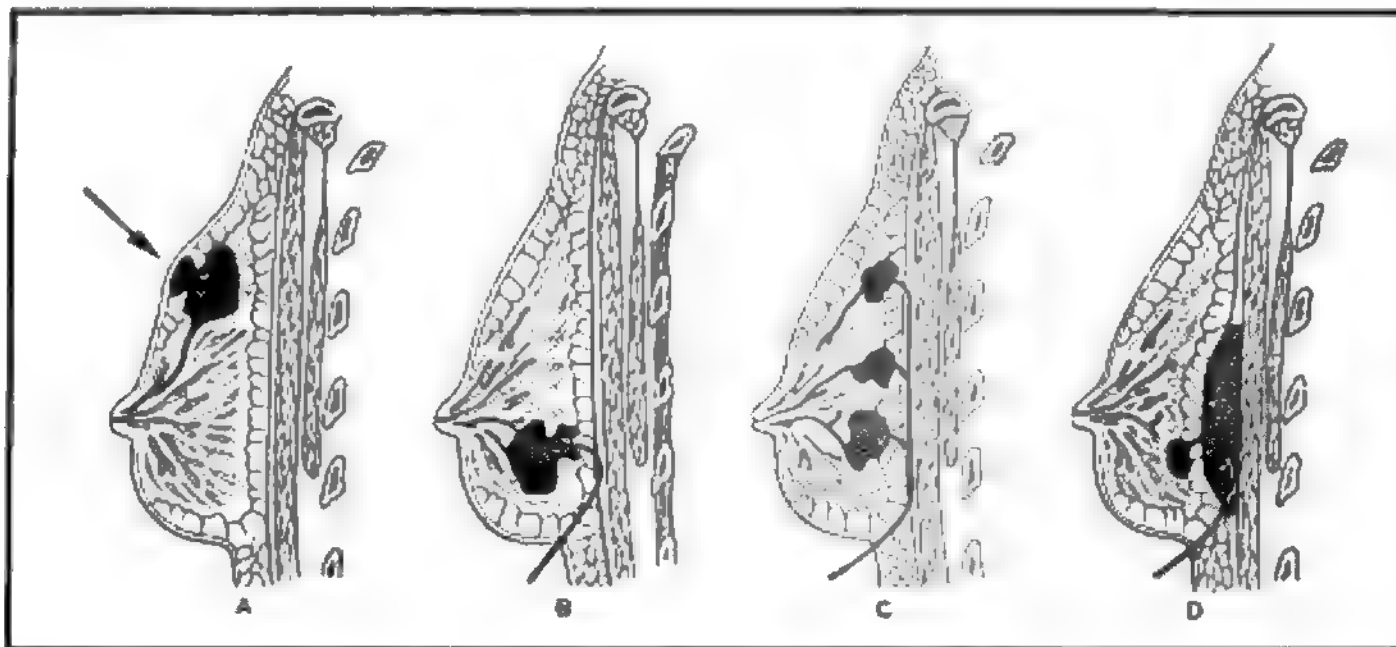



Fig. 2. Diverse sedi degli ascessi mammari e corrispondenti vie di aggressione chirurgica. *A*) Ascesso affiorante al sottocutaneo: incisione della cute soprastante; *B*) ascesso profondo: apertura mediante incisione inframammaria; *C*) molteplicità di ascessi profondi: da trattare come il caso precedente; *D*) ascesso retromammario: diffusione nello spazio delimitato anteriormente dal legamento sospensore della mammella e posteriormente dalla fascia del muscolo grande pettorale. (*Da Gallone L., Patologia chirurgica, Ambrosiana, Milano, 1976*).

e soprattutto in quelle a carattere ascessuale può porsi un problema di diagnosi differenziale anche con il carcinoma mammario: la zona ascessuale capsulata può infatti presentarsi come un'area nodulare di consistenza aumentata, a margini sfrangiati e poco dolente. L'indagine mammografica e soprattutto la puntura esplorativa sono spesso sufficienti a risolvere il problema.

Galattocele

È una raccolta quasi «incistata» di latte all'interno della ghiandola mammaria. Questa affezione, non certo frequente, presenta caratteri clinici in parte simili a quelli dell'ascesso cronico, da cui si differenzia per la sua minore dolorabilità e per la mancanza di evidenti segni infiammatori. Anatomopatologicamente, il galattocele è caratterizzato dalla presenza di una capsula costituita da connettivo denso che delimita, isolandola dal restante tessuto ghiandolare sano, un'area danneggiata da una precedente infezione e comunicante con un dotto galattoforo che provoca il riempimento progressivo della cavità con latte più o meno misto a pus. Il galattocele può essere non soltanto una condizione conseguente a una m. acuta o subacuta, ma a sua volta un processo che può favorire la ripresa o l'insorgenza di nuove infezioni, talora più intense, e va pertanto curato in modo tempestivo e radicale.

Mastite periduttale

Consiste in un processo infiammatorio limitato alla zona dei grossi dotti, dietro l'areola: ne è spesso caratteristica conseguenza la formazione di un ascesso iuxtareolare che frequentemente si apre all'esterno in modo spontaneo con una fistola. È proprio di questo tipo di affezione il carattere recidivante, con riapertura della fistola primitiva e con fistole nuove, le quali comunicano con i dotti galattofori divenuti ectasici per cronica suppurazione.

La m. periduttale non è facilmente controllabile con terapia antibiotica sia per via locale, sia per via generale. Richiede pertanto, quasi sempre, l'intervento chirurgico, che consiste nell'escissione in blocco dei dotti galattofori con risparmio dell'areola e del capezzolo. A tale scopo si esegue un'incisione circumareolare, si seziona il fascio dei galattofori alla base del capezzolo e si escide il blocco cuneiforme di tessuto scleroinfiammatorio che li avvolge.

Mastite tubercolare

È piuttosto rara e comunque compare, nel sesso femminile, in età fertile. Sono considerati predisponenti i periodi della gravidanza e dell'allattamento, a volte in soggetti che apparentemente non hanno mai avuto segni documentati d'infezione da bacillo di Koch. Il meccanismo etiopatogenetico più frequente, pur nella sua relativa rarità, è comunque quello di una manifestazione in sede mammaria di una tbc postprimaria e quindi conseguenza di una diffusione per via ematogena dell'infezione. Può pertanto comparire anche in assenza di segni polmonari di tbc e l'unico dato utile per la diagnosi può essere, in un primo tempo, la presenza nell'anamnesi di una pleurite essudativa clinicamente guarita da diverso tempo.

Il quadro clinico non si differenzia di molto da quello descritto per le m. aspecifiche e specialmente per quelle subacute: possono esserci una forma diffusa, in cui l'intera mammella si presenta indurita ed edematosa, e una forma mono- o polinodulare, in cui le lesioni hanno carattere più circoscritto e possono avere consistenza diversa a seconda che si trovino in fase di ascesso necroticocaseoso o in fase reattiva con formazione di tessuto di granulazione. Come nelle altre forme infettive si può assistere alla comparsa di adenopatie ascellari anche marcatamente evidenti.

La forma localizzata, soprattutto se mononodulare, può anch'essa essere causa di dubbio e simulare la presenza di un carcinoma, così come la forma massivamente infiltrante può in un primo tempo essere scambiata per una m. carcinomatosa. Di aiuto alla diagnosi sono la tipica formazione di tragitti fistolosi verso la cute e l'accertamento di segni sistemici d'infezione tubercolare. Nessun dubbio ovviamente permane qualora sia possibile isolare il bacillo di Koch nel latte, nella secrezione del capezzolo, o nel liquido ascessuale, ottenuto mediante puntura esplorativa.

Per quanto riguarda la terapia, si rimanda ovviamente a quanto detto in precedenza per il trattamento del processo infiammatorio locale, e alla terapia specifica per la tbc data l'origine etiologica di questa forma di m.

Mastite sifilitica

La m. *luetica*, fortunatamente sempre più rara, può manifestarsi nei tre periodi dell'infezione sifilitica. La forma un tempo più frequente era quella dell'ulcera sifilitica primaria, che veniva trasmessa alle nutrici con il contatto tra capezzolo e saliva del neonato eredoluetico. Il decorso tipico è caratterizzato dalla penetrazione della spirocheta attraverso una delle tante escoriazioni dell'areola, dalla formazione di un'ulcera limitata e non dolente, seguita a breve distanza di tempo dalla comparsa dell'adenopatia ascellare.

Le manifestazioni mammarie della lue secondaria sono ancora più rare e hanno comunque le stesse caratteristiche delle lesioni cutanee degli altri distretti.

Pure rara è la comparsa di gomme sifilitiche della mammella, espressione della fase terziaria della malattia e anch'esse confondibili con il carcinoma, quando siano isolate e ben circoscritte, o anche con il fibroadenoma. La presenza nell'anamnesi di un'infezione luetica, o di ripetuti aborti, può far pensare a questa forma, e d'altra parte anche la positività della reazione di Wassermann non è certo sufficiente ad escludere il carcinoma. Sembra dunque indicata, in questi casi, non solo la puntura esplorativa, ma anche l'asportazione chirurgica del nodulo e un suo approfondito esame anatomopatologico: qualora si tratti di gomma luetica, sarà stata evitata l'inutile mastectomia; se invece si tratta di carcinoma, sarà possibile intervenire rapidamente con la mastectomia radicale.

Mastite plasmacellulare

Secondo la maggior parte degli AA. più recenti la m. plasmacellulare è da considerare un aspetto della storia naturale di un'affezione morbosa della mammella detta da alcuni *ectasia duttale* (Haagensen), da altri *malattia secretoria* (Gershon-Cohen). Essa è caratterizzata da un insieme di alterazioni patologiche, alcune esclusivamente displastiche e altre infiammatorie, che evolvono nel tempo e che comprendono: distensione dei dotti galattofori da parte dei prodotti della secrezione lattea, proliferazione dell'epitelio e del mioepitelio, ectasia duttale, m. plasmacellulare o m. «chimica», mammella secernente, retrazione del capezzolo. La malattia è quasi sempre *bilaterale* allo studio radiografico ma i *sintomi sono più spesso unilaterali*. I segni radiografici sono:

1) dotti galattofori dilatati e/o angolati o tortuosi;
2) fibrosi densa in sede sottoareolare;
3) calcificazioni intraduttali (a tubo, a binario, a filo di perle) e/o intralobulari (a grappolo di perle);
4) opacità irregolari a limiti poco netti con rinforzo delle trabecole nella m. plasmacellulare.

I sintomi variano nel lungo decorso della condizione morbosa. Anche l'esordio può essere molto precoce (intorno ai 20 anni) o molto tardivo. Poiché la malattia secretoria è collegata alla lattazione, si osserva quasi sempre in donne che abbiano avuto figli. All'inizio, nella giovane, compare una secrezione intermittente, lattescente, in una mammella non gravidica né puerperale. I dotti galattofori non sono dilatati. In seguito, però, la caratteristica preminente della malattia secretoria è la dilatazione dei dotti da parte dei prodotti di secrezione: ciò è probabilmente dovuto al blocco ostruttivo che si forma a causa della secrezione densa. Col progredire della malattia si verificano qua e là delle soluzioni di continuità dell'epitelio atrofico dei dotti. Il materiale lipidico irritante, in essi contenuto, provoca quindi una reazione flogistica nella porzione densa e ricca di collagene della parete duttale ispessita, e infine la erode completamente. Questo spiega come la secrezione dal capezzolo possa divenire ematica: mammella sanguinante (v. MAMMELLA). Quando il materiale lipidico giunge, forse anche in seguito a modesti traumatismi, nei tessuti periduttali e nello stroma mammario, si sviluppa un'intensa reazione flogistica simile a quella della liponecrosi postraumatica, che dà origine ad una tumefazione palpabile.

Talora la flogosi discreta provoca un accumulo di plasmacellule che ha indotto taluni anatomopatologi ad indicare la lesione come «m. plasmacellulare»; essa ha assunto in clinica una sua individuazione nosografica. Il quadro clinico è dunque caratterizzato da segni di flogosi mammaria più o meno accentuati: dolore, discreta tensione, senso di calore nel territorio ghiandolare affetto, talvolta con arrossamento della cute sovrastante, cui subentra, a distanza di settimane o di mesi, la comparsa di una tumefazione. Questa è situata abitualmente nel settore centrale della mammella o a pochi centimetri dall'areola in quanto la reazione flogistica si sviluppa nella porzione terminale dei dotti galattofori, presenta limiti indistinti e consistenza alquanto dura, si accresce lentamente acquistando rapporti di fissità con la cute. Di conseguenza essa può presentare l'aspetto a «buccia d'arancia» e qualora il granuloma sia in prossimità dell'areola, anche il capezzolo può retrarsi, mentre nell'ascella è palpabile una discreta tumefazione dei linfonodi. Si comprende come un simile quadro clinico tenda marcatamente a simulare il carcinoma, data anche la sua frequente comparsa intorno ai 40 anni. Già l'esame mammografico, anche se varia considerevolmente nei vari aspetti, può dirimere dei dubbi, presentando opacità uniche o multiple, irregolari, di solito bilaterali, associate a segni di malattia secretoria cioè dilatazione dei dotti e/o calcificazioni tubulari nei dotti e sferiche nei lobuli, spesso a tipo di perle. In ogni caso l'obbligatorio esame bioptico prima della mastectomia, che sia pre- o intraoperatorio, permetterà il facile riconoscimento della lesione, data la tipica presenza degli infiltrati plasmacellulari attorno agli acini e ai tubuli.

Il trattamento è chirurgico e consiste nella semplice escissione locale della zona interessata dal processo patologico.

Invece gli episodi di infiammazione acuta in assenza di masse palpabili, che tra l'altro tendono a recidivare nella stessa mammella e a comparire in entrambe, regrediscono prontamente in 7-10 giorni senza alcun trattamento.

Granuloma lipofagico

È così chiamato per i suoi caratteri istologici, ma per la etiologia si distingue nettamente dai granulomi infettivi, trattandosi di una flogosi abatterica. È un'affezione benigna che predilige le donne anziane e obese, conseguente solitamente a una o a ripetute azioni contusive che inducono nel tessuto adiposo della mammella un focolaio di necrosi colliquativa con evoluzione torpida.

Il carattere di nodulo isolato piuttosto duro, che lentamente s'ingrandisce, determinando fissità della cute e talvolta discreta tumefazione dei linfonodi ascellari, può, anche in questo caso, indurre alla diagnosi errata di carcinoma; ma l'esame istologico del prelievo bioptico dirime con certezza ogni dubbio in quanto compaiono con evidenza le cellule granuloadipose, del tutto simili alle cellule giganti da corpo estraneo. Trattandosi di un'affezione del tutto benigna, la terapia deve limitarsi all'escissione dell'area granulomatosa.

Bibliografia

Davis-Christopher Textbook of Surgery, 1972, Saunders, Philadelphia.
Franzen S., Zajicek J., *Acta Radiol.*, 1968, **7**, 241.
Gallager H. S., Leis H. P. jr. *et al.*, *The Breast*, 1978, Mosby, St. Louis.
Gallone L., *Patologia chirurgica*, 1976, Ambrosiana, Milano.
Gros Ch., *Les maladies du sein*, 1963, Masson, Paris.
Haagensen C. D., *Diseases of the Breast*, 1971, 2 ed., Saunders, Philadelphia.
McKeown, K. C., Wilkinson, K. W., *Brit. J. Surg.*, 1951-52, **39**, 420.

ALBERTO COSTA

MASTOCITOSI

F. *mastocytoses*. - I. *mastcell diseases*; *mastocytoses*. - T. *Mastozytosen*. - S. *mastocitosis*.

SOMMARIO

Definizione e classificazione

Le mastocitosi costituiscono la patologia di tipo proliferativo del mastocita e si manifestano con una variabile obiettività clinico-morfologica. La proliferazione di mastcellule avviene in genere nella cute ma, in particolari condizioni, può interessare anche gli organi interni, specie il midollo osseo, i linfonodi, il fegato e la milza, dando così luogo a forme sistemiche.

Le caratteristiche morfologiche e le proprietà funzionali del mastocita, che sono alla base di alcuni degli aspetti anatomoclinici delle m., sono descritte sotto la voce CONNETTIVO TESSUTO, a cui si rimanda.

Per quanto riguarda la classificazione delle m., va anzitutto rilevato che una distinzione in forme infantili e forme dell'adulto presenta notevole interesse sia sul piano dottrinario sia sul piano prognostico, in quanto le m. giovanili regrediscono in genere spontaneamente, di norma prima della pubertà, mentre quelle degli adulti, molto più rare, possono evolvere verso la forma sistemica e assumere talora un carattere maligno.

Per quanto concerne le manifestazioni cutanee delle m., ricordiamo la recente classificazione di Degos, che ci sembra, fra tutte, la più rispondente alle attuali conoscenze e alla quale sostanzialmente ci atterremo (tab. I). Occorre soltanto rilevare che il termine m. cutaneo-viscerale, che compare nella suddetta classificazione, tende ad essere sostituito, specialmente in alcuni recenti trattati di lingua inglese, dal termine m. sistemica; le due denominazioni non si possono peraltro considerare completamente equivalenti, dal momento che sono state descritte alcune forme di m. con interessamento di vari organi interni ma senza manifestazioni cutanee (cosiddette m. sistemiche pure). Merita infine un cenno a parte la rara leucemia mastcellulare, che si può considerare come una particolare espressione clinico-morfologica della m. sistemica.

Etiopatogenesi

L'etiologia e la patogenesi delle m. non sono tuttora chiarite.

Dagli AA. più recenti vengono considerate definitivamente superate le teorie infettiva, metabolica, tossica e infiammatoria. La constatazione che l'orticaria pigmentosa può essere presente fin dalla nascita e comparire in più membri di una stessa famiglia — e in particolare nei gemelli — ha indotto a ritenere la malattia come una genodermatosi, e Shaw ha suggerito la possibilità di una trasmissione autosomica dominante. Le modalità di trasmissione della m. e la sua stessa natura ereditaria rimangono tuttavia oscure.

Alcuni AA. (Beare, Demis) mettono in rilievo un'analogia fra le m. e quel particolare gruppo di istiocitopatie indicato come istiocitosi X, che hanno tuttavia un'evoluzione e una prognosi ben diverse.

Istopatologia

Le diverse le forme di m. sono caratterizzate, sul piano istologico, dall'infiltrazione mastocitaria di vari organi e tessuti.

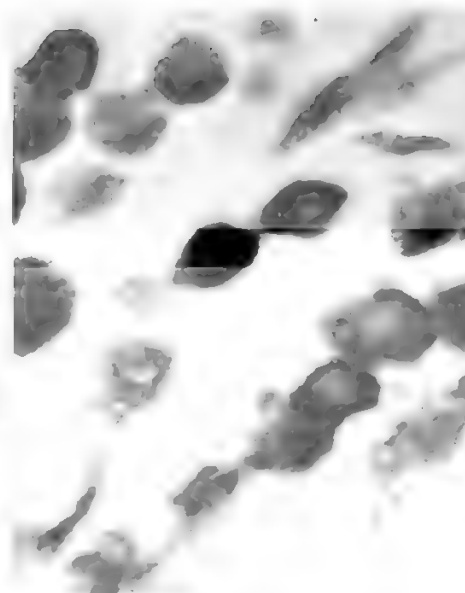
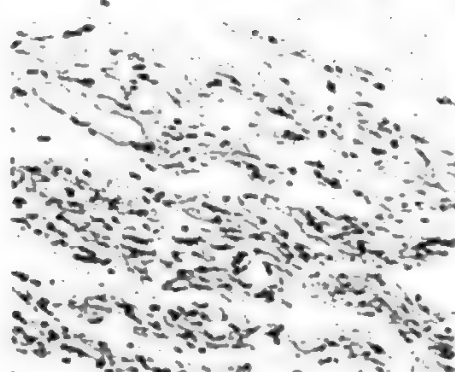
Il mastocita è una cellula di forma e grandezza variabili (da 8 a 20 μm di diametro), con nucleo rotondo od ovalare, il cui carattere peculiare è la presenza nel citoplasma di granulazioni metacromatiche. Questa metacromasia è messa in evidenza, particolarmente, con il blu di toluidina o il blu policromo di Unna, che conferiscono alle granulazioni una tipica tinta rosso-porpora. Negli infiltrati mastocitari sono stati fondamentalmente distinti due tipi morfologici di mastociti: il tipo fusiforme e il tipo cuboide. Una recente osservazione ha permesso di descrivere un terzo quadro istologico, in cui le mastcellule di tipo fusiforme si dispongono caratteristicamente a vortice, con architettura che evoca un leiomioma o un tumore neuroide.

Al microscopio elettronico la superficie dei mastociti appare ricoperta da pliche che conferiscono alla cellula un aspetto villoso. I granuli appaiono come strutture rotondeggianti di varia densità elettronica; in concomitanza con la fuoruscita dei granuli dalla cellula si liberano istamina ed eparina e diminuisce la loro densità elettronica.

Dal punto di vista istochimico risulta sicuramente provata la presenza nelle mastcellule di eparina e di istamina. La secrezione mastocitaria di istamina è stata documentata con sicurezza sia attraverso la dimostrazione di istidina-decarbossilasi all'interno del citoplasma, sia mediante le prove di carico con precursori biochimici (istidina marcata con ^{14}C). Al contrario, la presenza di serotonina, rilevata con certezza in alcune specie animali (topo, ratto), non è stata decisamente confermata nei mastociti umani. Infine è stata discussa la possibilità che nei

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE MASTOCITOSI CUTANEE

Orticaria pigmentosa (mastocitosi pigmentaria maculosa eruttiva)	forma xantelasmoidea	
	telenagiectasia macularis eruptiva perstans	
Mastocitosi papulose		
Mastocitosi nodulari	mastocitoma nodulare	solitario
		con pochi elementi
	mastocitosi multinodulari	
Mastocitosi bollose		
Mastocitosi cutanee diffuse	mastocitosi cutanea diffusa	
	mastocitosi cutaneo-viscerale (mastocitosi sistemica)	

Fig. 1. *A sinistra*: orticaria pigmentosa. L'infiltrato, costituito da mastociti, occupa il derma superficiale e medio. Blu di toluidina. *A destra*: particolare della figura precedente.

mastociti siano anche presenti ac. ialuronico, fosfolipidi, adrenalina e noradrenalina.

Nell'orticaria pigmentosa il quadro istologico mostra nel derma superficiale un infiltrato costituito da mastociti allineati a fasci e di norma disposti intorno ai vasi (fig. 1). A volte i mastociti sono evidenti solo in alcuni periodi della malattia, verosimilmente in rapporto al fatto che, in certe fasi, le mastcellule si presentano degranulate (mastociti «esausti») e pertanto non sono riconoscibili; non essendo stipate, si evidenziano nella loro forma più comune, ossia nel tipo fusiforme.

Nelle m. nodulari e a placca l'infiltrato mastocitario è molto più compatto, prende spesso aspetto tumorale e si estende anche nel derma profondo. I mastociti tendono ad assumere forma cuboide più che fusata e possono essere riconosciuti agevolmente con la semplice colorazione con ematossilina ed eosina.

Nelle m. sistemiche possono essere interessati dall'infiltrazione di mastcellule tutti gli organi e tessuti; in particolare risultano più frequentemente colpiti le ossa, il fegato, la milza, i linfonodi, il sangue periferico e l'apparato gastroenterico. In tutti i tessuti interessati l'infiltrazione di mastcellule può presentarsi diffusa o in focolai circoscritti.

Forme cliniche

Orticaria pigmentosa

La storia di questa malattia ebbe inizio nel 1869, quando Nettleship descrisse «una forma non comune di orticaria con residue chiazze brune». In seguito tale orticaria fu definita da Sangster (1878) «orticaria pigmentosa», per distinguerla dalla comune orticaria con pigmentazione residua (orticaria pigmentaria).

L'orticaria pigmentosa è la forma di m. più frequente e meglio conosciuta; si osserva generalmente nelle prime settimane o nei primi mesi di vita, meno spesso nella seconda o terza infanzia o nell'età adulta. Secondo la classificazione di Degos, l'orticaria pigmentosa costituisce la forma pigmentaria eruttiva delle m.; va comunque osservato che l'insorgenza eruttiva, pur se relativamente frequente, non è un fenomeno assolutamente costante.

La sintomatologia cutanea è caratterizzata dalla presenza di chiazze eritemato-pigmentarie, la cui comparsa è a volte preceduta, nel bambino, da manifestazioni orticarioidi, che sono invece eccezionali nell'adulto. Le chiazze, dapprima rosso-brune con sfumatura più o meno giallastra, assumono nel tempo un colorito sempre più scuro a causa della deposizione di melanina; sono rotondeggianti od ovalari, di diametro compreso tra pochi mm e diversi cm, ben delimitate, di solito piane o tutt'al più lievemente infiltrate. Le manifestazioni sono disseminate su tutto l'ambito cutaneo in numero variabile da poche unità a diverse centinaia, assumendo nelle forme più diffuse un aspetto denominato a «pelle di leopardo» (fig. 2). Le superfici palmoplantari, la regione genitale e le mucose sono in genere risparmiate. A volte le chiazze assumono un colore giallognolo evocando le lesioni xantomatose (*orticaria xantelasmoidea*). Talora si osservano formazioni bollose, che sono più comuni nella prima infanzia per la delicatezza della cute del bambino.

Fig. 2. Orticaria pigmentosa infantile con aspetto a «pelle di leopardo».

La confricazione delle chiazze determina la comparsa *in situ*, generalmente dopo qualche minuto, di una manifestazione eritemato-ponfoide, pruriginosa, spesso notevolmente persistente. Questo dermografismo particolare (*segno di Darier*) costituisce il carattere paradigmatico della dermatosi e può essere provocato a volte anche dalle alte temperature, dall'esercizio fisico, dall'ingestione di cibi particolari (formaggi, banane, alcol) o di farmaci (codeina, morfina, ac. acetilsalicilico, atropina, reserpina, polimixina B). Crisi di urticazione delle chiazze possono anche avvenire spontaneamente; con relativa frequenza può essere presente un dermografismo diffuso.

In una percentuale variabile dal 10 al 15% dei casi si verificano episodi accessionali di *flushing*, rappresentati da crisi vasomotorie con arrossamento cutaneo localizzato o generalizzato, che si associano a tachicardia, rinorrea, cefalea, intenso prurito e più raramente a vomito e diarrea o anche a veri e propri episodi sincopali o convulsivi (*mastocytosis syndrome*). Tali episodi, che possono talora essere così gravi da mettere in pericolo la vita del paziente, ma che tendono ad attenuarsi con gli anni, sono riconducibili alla degranulazione dei mastociti, con conseguente massiva liberazione dei mediatori chimici contenuti nei granuli (istamina e sostanze ad azione istaminosimile).

Nel *bambino* le condizioni generali di norma non sono compromesse dalla malattia e l'accrescimento corporeo si mantiene nei limiti fisiologici. In alcuni casi sono state tuttavia segnalate sindromi da malassorbimento. Nelle forme più estese sono possibili turbe elettrocardiografiche rappresentate da piccoli slivellamenti del tratto S-T con riduzione di vario grado dell'ampiezza dell'onda T. Molto rari i disturbi dell'emocoagulazione da possibile liberazione di eparina.

Una forma clinica particolare è rappresentata dalla *teleangiectasia macularis eruptiva perstans*, costituita da un'eruzione di numerose piccole chiazzette rosso-scure che presentano al centro delle fini teleangettasie arboriformi; in alcuni pazienti tali manifestazioni teleangettasiche possono rappresentare le lesioni cutanee predominanti. È interessante segnalare che la confricazione degli elementi non determina, in questa variante della malattia, un'evidente comparsa di manifestazioni orticarioidi, cosicché, ai fini diagnostici, diviene indispensabile l'esame istologico.

La forma di orticaria pigmentosa dell'*adulto* è molto più monomorfa e stabile, e compare di norma verso i 30-40 anni. Gli elementi sono di solito puntiformi o lenticolari, di colorito bruno-violaceo, a volte lievemente rilevati. Gli episodi di *flushing* sono eccezionali. Il decorso dell'affezione è cronico e le chiazze tendono a persistere per tutta la vita senza alcuna modificazione. In qualche caso si possono mettere in evidenza alterazioni che rivelano una diffusione sistemica della m.

Mastocitosi papulose

Abbiamo già osservato come in alcuni casi di m. le lesioni cutanee possano presentarsi lievemente infiltrate. Nella m. papulosa tale aspetto diviene preminente, e clinicamente si rilevano numerosi elementi papulosi di colorito che varia dal giallo-bruno a quello della cute normale.

Mastocitosi nodulari

La forma di m. più frequente dopo l'orticaria pigmentosa è il cosiddetto mastocitoma nodulare, individuato come entità clinica distinta solo nel 1954 da Drennan e Beare. Il mastocitoma nodulare è un'affezione tipica dell'infanzia e insorge di norma in epoca perinatale o nei primi mesi di vita. La lesione compare sotto forma di un nodulo rilevato, ben delimitato, di colorito rosa-giallastro, di consistenza duroelastica, di forma rotondeggiante od ovalare, che si estende lentamente raggiungendo 1-5 cm di diametro; la superficie è liscia o leggermente zigrinata «a buccia d'arancia» (fig. 3). La lesione si osserva più frequentemente al polso, ma tutte le zone cutanee possono essere colpite. Esistono casi con elementi «a placca», di maggiori dimensioni, a volte multipli, che rientrano nelle forme multinodulari. La manifestazione è di solito asintomatica; è però positivo, dopo confricazione locale, il segno di Darier.

Fig. 3. Mastocitoma nodulare.

La m. nodulare si può presentare raramente con numerosi elementi; le lesioni, distribuite su tutto l'ambito cutaneo, si possono associare alle chiazze eritemato-pigmentarie dell'orticaria pigmentosa e a manifestazioni bollose. Si possono osservare forme di passaggio verso le m. cutanee diffuse e le m. sistemiche.

Mastocitosi bollose

Nelle m. nodulari del lattante e del bambino, più raramente nell'orticaria pigmentosa classica, possono comparire manifestazioni bollose.

Le bolle compaiono in *poussées* sia sulla cute sana sia in corrispondenza di placche preesistenti; sono bolle chiare, penfigoidi, che regrediscono di norma in pochi giorni senza reliquati cicatriziali. La diagnosi è essenzialmente citologica.

Mastocitosi cutanee diffuse e cutaneo-viscerali (o sistemiche)

La *m. cutanea diffusa* è eccezionale. In questa forma la cute si presenta estesamente infiltrata, di colore bruno o avorio antico, di consistenza pastosa, disseminata di piccoli elementi papulosi che le conferiscono un aspetto granuloso. Possono essere presenti uno stato eritrodermico e un prurito generalizzato molto intenso. La m. cutanea diffusa è stata osservata sia nel bambino che nell'adulto e rappresenta, di solito, l'espressione cutanea di una m. sistemica ad evoluzione maligna.

Tra le *alterazioni sistemiche* ricordiamo in primo luogo l'interessamento del tessuto emopoietico; la mielobiopsia permette infatti di rilevare, in queste forme, l'infiltrazione del midollo osseo da parte delle mastcellule. Le lesioni ossee sono diagnosticabili con l'esame radiologico, che evidenzia quadri alternati di osteolisi (geodi a stampo,

osteoporosi cistica, osteomalacia) e di osteite condensante a tipo di osteopetrosi. Le turbe digestive sono relativamente frequenti e consistono in episodi di gastroenterite acuta con diarrea, a volta parossistica, nausea e vomito. Con maggiore frequenza rispetto alla norma può essere presente un'ulcera gastroduodenale. L'epatosplenomegalia e le poliadenopatie sono infine l'espressione di m. cutaneo-viscerali gravi a prognosi infausta.

Leucemia mastcellulare

La proliferazione sistemica dei mastociti può talora assumere un carattere francamente maligno, dando luogo all'infiltrazione del midollo osseo e alla presenza in circolo di cellule neoplastiche. Nel sangue periferico gli elementi nucleati sono aumentati di numero (fino a 50.000/mm³) e sono costituiti fino al 50% da mastcellule. Le manifestazioni cliniche della leucosi mastcellulare — che rappresenta probabilmente il più raro tipo di leucemia — sono analoghe a quelle delle forme mieloidi acute e subacute. Il decorso, spesso complicato da una grave anemia e da trombocitopenia, è rapidamente fatale.

Diagnosi

La diagnosi delle varie forme di m. cutanea è di norma agevole.

La diagnosi dell'orticaria pigmentosa si basa sul rilievo di chiazze eritemato-pigmentarie e del caratteristico dermografismo. Occorre differenziare l'orticaria pigmentosa dall'orticaria pigmentaria, dalle tossidermie pigmentarie ad elementi multipli e dalle melanodermie.

Più complessa può risultare la diagnosi delle m. nodulari. Tali forme debbono essere differenziate da tutti i processi granulomatosi e tumorali della cute e, in particolare nel bambino, dallo xantogranuloma giovanile e dagli xantomi.

La diagnosi clinica deve essere opportunamente integrata dalle analisi di laboratorio. Può essere praticato, a scopo orientativo, l'esame citodiagnostico delle lesioni bollose ovvero delle lesioni nodulari, utilizzando, in quest'ultimo caso, materiale ottenuto per raschiamento di un piccolo frammento del nodulo. Tale esame non può sostituire comunque l'esame istologico, che rappresenta l'indagine di base.

A scopo diagnostico possono essere espletate altre ricerche. L'escrezione urinaria di istamina è aumentata, in particolare, in caso di episodi di *flushing* generalizzato e dopo la somministrazione di farmaci istamino-liberatori. I livelli urinari di serotonina, di ac. 5-idrossi-3-indolacetico e di mucopolisaccaridi acidi non presentano invece valori patologici. Nei pazienti con m. cutanea è infine utile effettuare un completo studio ematologico e un esame radiografico dell'intero scheletro e dell'apparato gastroenterico.

Nella leucemia mastcellulare il riconoscimento delle cellule neoplastiche non presenta in genere difficoltà; tuttavia, in qualche caso, può porsi un problema di diagnosi differenziale nei confronti delle varie forme di leucemia mieloide.

Prognosi

La prognosi delle m. cutanee, nella maggioranza dei casi, è benigna. Nonostante l'inefficacia di ogni terapia, l'orticaria pigmentosa infantile, in oltre il 90% dei casi, evolve verso la risoluzione spontanea in epoca prepuberale. Per quanto riguarda il mastocitoma nodulare, la regressione avviene spontaneamente entro alcuni anni e, sempre, prima della pubertà. Le lesioni si appiattiscono progressivamente, perdono l'aspetto a buccia d'arancia e regrediscono, a volte con una pigmentazione transitoria. Al contrario, le m. cutanee dell'adulto sono definitive e con prognosi riservata, in quanto in una piccola percentuale di casi è possibile il viraggio verso una forma sistemica. La leucosi mastcellulare ha una prognosi infausta.

Terapia

Il trattamento delle m. cutanee è tuttora deludente; solo nelle m. infantili, in considerazione della regressione spontanea, non si rendono normalmente necessarie particolari terapie.

Nelle forme con prurito e con crisi vasomotorie può essere utile la somministrazione per via generale di antiistaminici e di cortisonici. È stata anche usata, in piccole dosi, una sostanza istamino-liberatrice, la reserpina, con lo scopo di mantenere i mastociti in stato di relativa degranulazione. Tale farmaco, somministrato *per os* alla dose di 0,25-1 mg/*die* (a seconda dell'età e del peso del paziente), avrebbe dato in alcuni casi qualche risultato, ma la sua efficacia rimane incerta e discussa. Nel mastocitoma nodulare si può ricorrere al trattamento locale con creme steroidee o all'escissione chirurgica, che diviene necessaria in caso di dubbio diagnostico.

Le m. cutanee dell'adulto si sono mostrate di norma resistenti ad ogni trattamento; alcuni AA. riferiscono di aver ottenuto un transitorio miglioramento della sintomatologia per mezzo della radioterapia. Nel trattamento dei sintomi cutanei, gastrointestinali e neurologici delle m. sistemiche dell'adulto, incoraggianti risultati sono stati recentemente ottenuti con la somministrazione per via orale di disodiocromoglicato, farmaco che inibisce, come è noto, la degranulazione dei mastociti. La reale utilità clinica di questo tipo di terapia, tuttavia, non si può ritenere per il momento sufficientemente dimostrata.

Nei casi di leucemia mastcellulare sono stati adottati diversi schemi polichemioterapici, a base soprattutto di ciclofosfamide e di mostarde azotate, con risultati incostanti e transitori.

Bibliografia

Asboe-Hansen G., Kaalund-Jorgensen O., *Acta Haematol.*, 1956, **16**, 273.
Asboe-Hansen G., Wegelius O., *Acta Derm. Venereol. (Stoskh.)*, 1957, **2**, 164.
Beare J. M., *Mastocytoses*, in Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J., *Textbook of Dermatology*, II, 1972, Blackwell, Oxford.
Bigelow E. L., *J. Pediatr.*, 1961, **58**, 49.
Caplan R. M., *Arch. Dermatol.*, 1963, **87**, 146.
Chargin L., Sachs P. M., *Arch. Dermatol.*, 1954, **69**, 345.
Degos R., *Dermatologie*, **I**, 1974, Flammarion, Paris, p. 119.
Degos R., *Rev. Prat.*, 1963, **13**, 601.
Demis D. J., *Ann. Intern. Med.*, 1963, **59**, 194.
Demis D. J., *Mastcell Disease (Urticaria pigmentosa)*, in *Clinical Dermatology*, **I**, 1977, Harper & Row, New York.
Drennan J. M., Beare T. M., *J. Pathol. Bacteriol.*, 1954, **68**, 345.
Dupré A., Christol B. *et al.*, *Ann. Dermatol. Vénéréol.*, 1977, **104**, 583.
Gigante D., Crespi M., Taccari E., *Le mastcellule*, 1969, Pensiero Scientifico, Roma.
Kuwahara H., Ogata A., Nakamura S., *Jpn. J. Clin. Dermatol.*, 1970, **24**, 1149.
Lever F. W., Schaumburg-Lever G., *Histopathology of the Skin*, 1975, Lippincott, Philadelphia.
Meneghini C. L., Hofmann M. F., *Arch. Klin. Exp. Dermatol.*, 1961, **213**, 624.
Nazzaro P., *Minerva Med.*, 1970, **61**, 13.
Nazzaro P., Fazio M., Gentili G., *Boll. Ist. Dermatol. S. Gallicano*, 1974, **9**, 141.
Pennacchio L., Mele G., *Minerva Med.*, 1970, **61**, 565.
Ribuffo A., *G. Ital. Dermatol.*, 1966, **107**, 279.
Schorr S., Sagher F., Liban E., *Acta Radiol. (Stockh.)*, 1956, **46**, 575.

Shager F., Even Paz Z., *Mastocytosis and the Mastcell*, 1957, Karger, Basel.
Shaw J. M., *Arch. Dermatol.*, 1968, **97**, 137.
Soter N. A. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1979, **301**, 465.

MARCELLO FAZIO

MASTODINIA

F. *mastodynie.* - I. *mastodynia.* - T. *Mastodynie*; *Mastalgie.* - S. *mastalgia.*

Per mastodinia s'intende il dolore uni- o bilaterale della mammella non associato a lesioni patologiche.

Il dolore è circoscritto alla regione mammaria, ma talora è riferito anche all'ascella e/o alla regione dorsale. Vanno ovviamente in primo luogo indagate tutte le possibili cause di dolore mammario (malattia cistica, adenomi, tumori, etc.). In una parte dei casi la m. può essere correlata ad una non dimostrabile alterazione infiammatoria e una terapia antiflogistica aspecifica può dimostrarsi utile anche in assenza di documentati segni di mastite. Altre volte, può trattarsi di un fenomeno legato alle variazioni del sistema vascolare in rapporto con il ciclo mestruale e il meccanismo patogenetico è in questi casi probabilmente un edema diffuso, tuttavia controllabile con una semplice e appropriata terapia medica. In terzo luogo, va considerata l'ipotesi di un'origine meccanica sia legata all'uso d'indumenti non adatti e troppo costrittivi, sia allo stiramento dei peduncoli vascolari e nervosi nella mastoptosi specie in donne obese. La pratica medica tuttavia insegna che gran parte delle m. hanno un'origine non identificabile e sono di volta in volta espressione di squilibri ormonali che sfuggono ai normali controlli, di somatizzazione di un'ansia non raramente legata al timore della comparsa di un tumore maligno. La terapia si giova, in questi casi ovviamente, di farmaci ansiolitici e, previa analisi delle cause remote e/o inconsce del malessere somatizzato, della psicoterapia.

ALBERTO COSTA

MASTOIDITI

F. *mastoïdites.* - I. *mastoiditides.* - T. *Warzenfortsatzentzündungen*; *Mastoiditiden.* - S. *mastoiditis.*

SOMMARIO

Definizione e generalità

Per mastoidite si intende un processo di infiammazione microbica di parte o di tutte le cellule mastoidee e dei sistemi ossei intercellulari (osteite).

Essa può essere sostenuta da diversi agenti, quali: streptococco, stafilococco, pneumococco, *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae*; a volte si sono riscontrati il bacillo difterico, l'enterococco e anche il bacillo di Koch; forme di m. ad andamento particolare si possono osservare nel corso del morbillo, della scarlattina, della varicella.

Possiamo avere m. *primitive*, nelle quali il processo mastoideo può rappresentare una localizzazione di malattie generali, quali, ad es., la febbre tifoide; oppure, molto più frequentemente, forme *secondarie* ad un processo otitico per diffusione di pus, attraverso l'*aditus*, all'antro e alle altre cellule mastoidee.

Grande importanza ha la costituzione morfologica delle diverse mastoidi, che possono essere eburnee, diploiche o pneumatiche: mentre nelle prime l'infezione trova un forte ostacolo alla sua diffusione nella scarsezza di cavità cellulari, nelle altre la diffusione è molto più rapida per la presenza di numerose cellule pneumatiche. Anche il substrato individuale influenza il decorso della m., la quale può presentare caratteri particolari, non solo in rapporto alla virulenza dei germi, ma anche per le condizioni generali del soggetto, come avviene negli artritici, nei diabetici, nei tubercolotici o nei pazienti affetti da malattie debilitanti.

Il processo infiammatorio mastoideo può essere acuto e decorrere come tale, oppure cronicizzare in un periodo di tempo più o meno lungo.

Mastoiditi acute

La m. *acuta* è caratterizzata da due stadi anatomopatologici. In un primo tempo il processo infiammatorio induce un edema dell'antro e delle cellule mastoidee, cui segue un essudato, dapprima sieroso, poi purulento; in un secondo tempo si forma la lesione ossea con distruzione dei setti intercellulari e diffusione alle diverse cellule: si possono così formare diversi tipi di m., a seconda dei gruppi pneumatici che vengono colpiti.

L'infezione, poi, può propagarsi all'esterno, sia tramite le zone necrotizzate che attraverso vie preformate. Queste possono essere interossee, come la sutura petrosquamosa, la scissura di Glasser e il canale petromastoideo, o transossee, come le zone cribrose retromeatiche, delle fosse temporali e digastriche.

Secondo Mouret i processi anatomopatologici che conducono all'esteriorizzazione della m. sono:

l'*empiema*, dovuto alla ritenzione purulenta nelle cellule mastoidee, con aumento della tensione endocellulare: questa pressione centrifuga produce usura ossea con osteite rarefacente, la quale si diffonde a macchia d'olio fino ad esteriorizzarsi;

il *flemmone* attraverso vie preformate, si ha quando i germi s'infiltrano lungo i vasi sanguigni, procedendo nei canali ossei e formando focolai di osteite rarefacente con zone reattive di osteite condensante;

la *necrosi* per trombosi vasale con formazione di sequestri, che si verifica spesso nelle otomastoiditi a livello della parete labirintica della cassa.

Nella *sintomatologia* della m. acuta si osservano segni obiettivi, soggettivi, funzionali, generali e radiologici.

Obiettivamente si distinguono forme franche e forme latenti. Nel primo caso si ha un'abbondante secrezione dal condotto uditivo, che può mancare quando l'otite media è assente o il timpano è imperforato: per lo più, però, coesiste l'obiettività dell'otite concomitante con timpano fortemente infiammato e perforato, e compare spesso l'abbassamento della parete posterosuperiore del condotto uditivo per edema reattivo. Inoltre si ha, fin dai primi giorni, un dolore profondo, più o meno accentuato alla pressione sull'antro; talora anche edema retroauricolare, mentre le linfoghiandole satelliti sono dolenti. L'empiema mastoideo si accompagna a spiccata sintomatologia generale, con febbre alta nell'empiema chiuso e nell'osteomielite, senso di prostrazione, dimagrimento e reazione meningea; inoltre si notano segni soggettivi, quali: un battito intrauricolare o localizzato alla metà del capo colpita, sincrono con il polso, e dolore spontaneo in sede mastoidea o irradiato alla regione temporale. Tra i segni funzionali si ha una sordità di trasmissione che, talvolta, presenta qualche carattere di quella di percezione.

Tale sintomatologia può essere diversa nelle forme latenti, che decorrono subdolamente e limitano la loro obiettività ad un dolore profondo, alla ricomparsa di un'otorrea che aveva ceduto in seguito alla cura della otite, al persistere di una modesta elevazione termica e, soprattutto, alla caduta della parete posteriore del condotto uditivo. Queste forme latenti sono di difficile diagnosi, perché decorrono, talora, in soggetti nei quali le scarse reazioni generali mascherano la reale entità del processo; in esse ha grande importanza per la diagnosi la radiografia, specie se eseguita con il metodo stratigrafico, che mostra opacità cellulari più o meno evidenti rispetto al lato sano, o addirittura quei segni di decalcificazione o di necrosi dei setti intercellulari che sono alla base del quadro di una fusione purulenta.

La sintomatologia della m. acuta è, inoltre, diversa a seconda che si tratti di soggetti anziani o di bambini. Nel vecchio essa decorre con febbricola e lieve dolore, in netto contrasto con la reale gravità delle lesioni osteitiche che si possono riscontrare; nel bambino, all'opposto, le reazioni sono assai vivaci con febbre alta, vivo dolore, irrequietezza; a volte si ha una reazione meningea di vicinanza e si associano disturbi gastrointestinali, deperimento generale e sindromi broncopolmonari: anche l'antrite del lattante, però, può avere un decorso subdolo e latente.

La m. può assumere decorsi clinici diversi. Talvolta si possono osservare i caratteri di una gravissima osteomielite che, nello spazio di pochi giorni, dà luogo a processi di rammollimento osseo rapido, con fatti settici generali: varie sono le specie microbiche che inducono queste forme d'infezione (streptococco, stafilococco, enterococco), nelle quali, peraltro, più che il tipo dei germi ha importanza la virulenza di questi. Anche le forme secondarie a malattie infettive presentano particolari caratteri: così, la m. scarlattinosa segue, di regola, l'otite, che presenta la massima frequenza nella 2ª settimana dopo la comparsa dell'esantema, e accanto ad una forma benigna ne esiste una grave, necrosante, che induce distruzioni rapide a tipo osteomielitico, con tendenza diffusiva agli organi vicini e alle ossa craniche. Più lievi sono la m. consecutiva a otite morbillosa e quella post-influenzale.

Mastoiditi croniche

Il processo può cronicizzarsi dando origine alla m. *cronica*, la quale può essere anche secondaria ad un'otite purulenta cronica per insufficiente drenaggio della secrezione all'esterno. Quando nel corso di un'otite, dopo 4-5 settimane, continua la secrezione di pus denso, abbondante e fetido, si deve sempre pensare, anche in assenza di alterazioni facilmente obiettivabili, ad una compartecipazione mastoidea. All'endoscopia si trova, in tali casi, un'obiettività manifesta a carico della membrana timpanica con i quadri dell'otite acuta mal drenata, oppure dell'otite cronica con ampie perforazioni, granulazioni o fistole. Non di rado si associa l'eliminazione di squame o blocchi epidermici che fanno pensare al colesteatoma: quest'ultimo proviene, in genere, dalla cassa timpanica e può indurre vaste distruzioni, che si estendono dalla cassa all'antro mastoideo con successiva invasione delle cavità mastoidee per distruzione delle trabecole di divisione; esso si associa di frequente a complicanze intracraniche e a paralisi del facciale.

La m. può dar luogo, come si è detto, ad un processo di esteriorizzazione, dovuto al fatto che la pressione dell'essudato purulento e la necrosi possono oltrepassare i gruppi cellulari mastoidei. Si formano così fistolizzazioni che si riscontrano con maggior frequenza nelle forme croniche, per la lenta usura delle pareti, ma si osservano anche in quelle acute, per osteiti od osteomieliti, con diffusione esocranica o endocranica.

Mastoiditi con diffusione esocranica

1. *Mastoiditi retroauricolari.* – Si hanno per esteriorizzazione dell'infezione antrale attraverso le zone cribrose, oppure per necrosi della corticale esterna dell'apofisi mastoidea. In essa si forma un ascesso sottoperiosteo a sede retroauricolare, accompagnato da arrossamento e tumefazione della cute, che talvolta è fistolizzata all'esterno: il padiglione appare spostato verso l'avanti e in fuori producendo una netta asimmetria tra le due parti del capo per l'appiattimento del solco retroauricolare della parte colpita. Nel bambino, invece, il padiglione appare spostato verso il basso e l'avanti per il fatto che l'antro è situato in posizione più alta e anteriore che non nell'adulto, non essendo la mastoide ancora sviluppata, cosicché sarebbe più proprio chiamare queste forme con il nome di antriti.

2. *Mastoiditi cervicali.* – Di esse si distinguono la forma di Bezold e quella di Mouret.

La prima è dovuta a usura delle cellule della punta con diffusione del processo sotto e lungo il muscolo sternocleidomastoideo. Clinicamente si ha una tumefazione che segue il decorso del muscolo, il quale appare infiltrato e dolente: la forma è caratteristica dell'adulto ed è assente nel bambino, nel quale non esistono le cellule della punta.

La m. di Mouret, o iugodigastrica, interviene, invece, per una carie o fistola interna e inferiore della punta della mastoide, soprattutto nei casi in cui siano sviluppate le cellule dell'incisura digastrica o quelle sottoantrali profonde. In questo caso il pus scende lungo la faccia interna del muscolo digastrico e si può diffondere, anteriormente, verso la faringe, e posteriormente, verso la regione occipitale.

3. *Mastoiditi a diffusione posteroinferiore.* – Sono legate all'usura delle cellule posteroinferiori limitanti il seno laterale: in esse si ha una tumefazione del margine posteroinferiore della mastoide che si estende verso la nuca. Talvolta la diffusione purulenta può spingersi attorno al seno sigmoide, specie quando il forame emissario mastoideo si trova in basso, oppure può farsi strada attraverso il tratto inferiore della sutura temporoccipitale (Citelli).

4. *Mastoiditi a diffusione faringea.* – Esse invadono gli spazi perifaringei e soprattutto lo spazio retrostiloideo, per diffusione dal gruppo cellulare iugodigastrico, dal pavimento dell'antro e dalle cellule peritubariche. Queste m. sono caratterizzate dalla presenza di disfagia dolorosa e da infiltrazione infiammatoria della parete faringea e del velo pendulo; talvolta la fusione purulenta giunge ad infiltrarsi tra i muscoli della nuca, specie fra il trapezio e lo splenio, e si può portare in vicinanza delle vertebre cervicali diffondendosi alla base cranica.

5. *Mastoiditi temporo-zigomatiche.* – Sono dovute alla diffusione del processo mastoideo verso le cellule della radice zigomatica o della squama del temporale. Sono caratterizzate da una tumefazione situata sopra il padiglione, o diffusa alla regione temporale per la formazione di ascessi sottoperiostei; si possono avere anche necrosi della squama del temporale; se l'infiltrazione segue la radice zigomatica, si associa edema della regione e della palpebra omolaterale.

6. *Mastoiditi estrinsecate nel condotto uditivo.* – Si

hanno per diffusione del processo purulento dell'antro mastoideo alle cellule superoanteriori della mastoide, e soprattutto alla parete posteriore del condotto uditivo, che si presenta fortemente edematoso e spesso fistolizzato, con secrezione purulenta che fuoriesce dagli sbocchi fistolosi, i quali appaiono ricoperti da granulazioni infiammatorie e pus.

Mastoiditi con diffusione endocranica

Oltre alle forme con estrinsecazione del processo purulento mastoideo verso l'esterno, si possono avere forme con diffusione verso l'endocranio e cioè:

a) verso la rocca petrosa con formazione di petrositi. In queste l'infezione può essere localizzata alle diverse cavità pneumatiche o diploiche della rocca, dando origine alle endopetrositi; oppure può propagarsi al labirinto, con formazione di labirintiti; o verso la superficie della rocca, inducendo le peripetrositi.

Nel primo caso si ha dolore persistente, profondo, lancinante, con senso di battito sincrono con il polso, talvolta senza reazione mastoidea, ma con profusa secrezione dalla cassa e con alta temperatura. Nelle peripetrositi, invece, l'infezione si può diffondere verso la punta della rocca inducendo il complesso sintomatologico della sindrome di Gradenigo (otorrea, nevralgia del trigemino, paralisi dell'oculomotore esterno); altre volte può essere causa di una sindrome gasseriana, sia isolata, con dolori nella zona innervata dalla I e II branca del trigemino e ipoestesia dal lato colpito, sia associata a dolori orbitari e iporeflessia corneale.

b) Verso le meningi, originando: ascessi extradurali e pachimeningiti a sintomatologia vaga e subdola; reazioni meningee sierose con cefalea, fotofobia e lieve reazione citologica del liquido cefalorachidiano; infine meningiti purulente o ascessi cerebrali e cerebellari.

c) Verso il seno laterale, con tromboflebiti che si possono estendere alla vena giugulare e si manifestano con sintomi generali (temperatura settica, tumore di milza, brividi, polso frequente) e locali (vivo dolore alla pressione lungo il decorso della vena, che si percepisce al tatto dura come un cordone; scomparsa del rumore di soffio venoso; edema in corrispondenza dello sbocco della vena emissaria mastoidea; e, infine, positività della prova di Queckenstedt).

Diagnosi e prognosi

La m. acuta presenta, nella sua forma classica, sintomi talmente evidenti che la diagnosi è facile; occorre però ricordare che un dolore in sede antrale si può avere anche nell'otite acuta semplice, per reazione infiammatoria di vicinanza dell'antro, che si risolve con la guarigione dell'otite primitiva. Il dolore sulla regione mastoidea, poi, si può riscontrare anche nella periostite, che può sorgere, ad es., per foruncolosi del condotto e limitarsi allo stadio congestivo, o giungere alla fusione purulenta con ascessi sottoperiostei che possono simulare la m.

Più difficile è la diagnosi di m. latente, nella quale grande importanza assume l'otorrea, che resta invariata per lungo tempo (oppure diminuisce in un primo periodo per poi riprendere) e che si associa a temperatura subfebbrile. Altro segno importante, se presente, è la sensazione di pulsazione sincrona con il polso (*segno di Luc*), in genere indice di ritenzione purulenta endomastoidea. Nella m. cronica la triade sintomatologica: dolore alla pressione, otorrea, febbre, si associa spesso ai sintomi di una concomitante otite cronica. Nella diagnosi di m. esteriorizzata, infine, si dovranno tener presenti tutte le altre cause patogenetiche degli ascessi cerviconucali, delle petrositi, delle meningiti e delle localizzazioni settiche endocraniche. Un importante contributo alla diagnosi della m. può essere dato infine dall'esame radiografico della mastoide e della rocca petrosa con le classiche proiezioni, tra le quali ricorderemo quella di Stenvers con raggi incidenti perpendicolarmente, quella di Schüller con raggi incidenti parallelamente, e quella di Mayer con raggi incidenti obliquamente di 45° sul grande asse della piramide. Si possono mettere in tal modo in evidenza le singole particolarità della cassa timpanica, dell'antro mastoideo e la struttura cellulare petromastoidea, con eventuali alterazioni patologiche in essa presenti.

L'usura dei setti ossei, che appaiono radiologicamente sfumati e indistinti per un processo di «decalcificazione», o la comparsa di lacune ossee rappresentano, naturalmente in assenza di precedenti flogosi della regione, segni indiscutibili di m.

Pure la stratigrafia delle mastoidi e del temporale può essere indicata accanto ai moderni mezzi di tecnica di microradiografia per le fini strutture otomastoidee.

La *prognosi* della m. è nettamente migliorata dopo l'avvento dei chemioterapici e degli antibiotici; però, non di rado, si presentano all'osservazione soggetti nei quali l'uso di antibiotici, specie se indiscriminato o insufficiente, non ha potuto impedire la formazione di processi purulenti mastoidei o paramastoidei: queste forme sono assai gravi in quanto alla realtà patologica corrisponde una scarsa sintomatologia, per l'azione di mascheramento dovuta agli antibiotici precedentemente usati.

Terapia medica

Nella *terapia* della m. dobbiamo distinguere il trattamento delle semplici reazioni mastoidee consecutive a otite purulenta acuta da quello dei processi osteitici od osteomielitici della mastoide. In quest'ultimo caso le cure mediche (terapia antibiotica) difficilmente riescono a vincere il processo e l'intervento chirurgico s'impone con la maggior rapidità possibile per evitare ulteriori diffusioni. Il trattamento medico della m. è lo stesso dell'otite che ne è alla base: poiché, in linea generale, in queste suppurazioni la flora batterica è polimicrobica, sarà bene eseguire un antibiogramma sulla secrezione purulenta auricolare onde accertare la particolare corrispondenza dell'antibiotico all'agente e/o agli agenti etiologici. Se tuttavia questo non è possibile al momento, l'antibiotico iniziale di scelta è la penicillina: penicillina G per via intramuscolare o endovenosa e a dosi variabili a seconda della gravità dell'infezione. Quando si disponga dell'antibiogramma si provvederà ad una terapia antibiotica mirata.

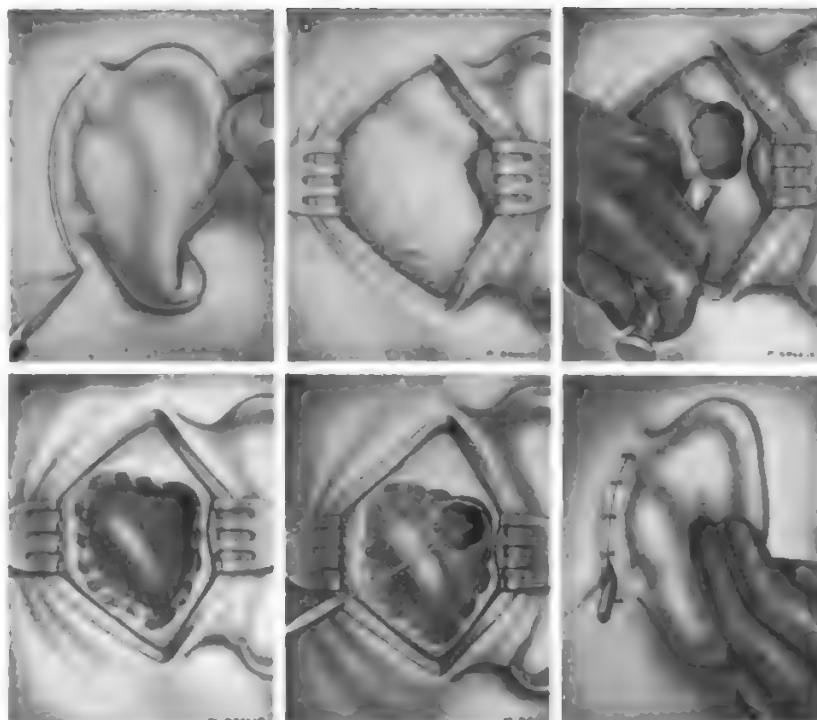
La terapia va continuata per almeno 2 settimane.

Terapia chirurgica

Interventi per mastoidite acuta

Tali interventi differiscono fra loro a seconda che siano diretti al trattamento di forme endomastoidee o esteriorizzate, e numerose sono le tecniche ideate, fra le quali riporteremo quelle di uso più corrente.

1) *Trapanazione classica della mastoide* (fig. 1). – L'intervento consiste in 4 tempi principali. Nel 1° si esegue l'incisione delle parti molli ca. 2-3 mm dietro il solco retroauricolare. A destra s'inizia l'incisione dall'alto e si prosegue in basso fino alla punta della mastoide; a sinistra, invece, l'incisione sarà fatta dal basso verso l'alto. Eseguita l'emostasi, si incide il periostio e lo si distacca, mettendo a nudo la superficie ossea, in modo da porre bene in evidenza la spina di Henle, il bordo posteriore del con-

Fig. 1. Mastoidectomia. *a*) L'incisione cutanea decorre a livello del solco retroauricolare dalla linea temporale alla punta della m. Essa deve interessare tutti i tessuti molli sino all'osso. *b*) Previa incisione e scollamento del periostio, viene esposta la superficie esterna della m. *c*) Mediante sgorbia viene aperta la regione antrale e sottoantrale superficiale. *d*) L'esplorazione della mastoide continua con l'apertura della zona apicale e di quella posteroinferiore e posterosuperiore. Si noti nella figura la salienza data dal seno laterale ricoperto dalla corticale interna. *e*) L'antro viene ampiamente aperto e se ne fa una accurata toletta. Viene quindi ricercato l'*aditus* utilizzando uno specillo. *f*) Applicazione del drenaggio e sutura dell'incisione cutanea. (*Da Filipo*).

dotto uditivo e il piano mastoideo fino al margine posteriore e alla punta.

Il 2° tempo consiste nell'apertura dell'antro e nella ricerca dell'*aditus*. Per questo si asporta la corticale esterna in corrispondenza della proiezione dell'antro stesso, iniziando in corrispondenza della cosiddetta *zona di attacco* che può presentare forma circolare, quadrata, o di un triangolo rettangolo avente un cateto verticale parallelo al bordo posteriore del condotto e distante da esso 2-3 mm, un cateto orizzontale situato un poco al disopra della linea che passa per il polo superiore del condotto uditivo, e l'ipotenusa formata da una linea immediatamente anteriore alla sutura petrosquamosa e che segue pressappoco la direzione della porzione discendente del seno laterale. La zona antrale corrisponde all'angolo retto del triangolo. Si fanno saltare i piani ossei superficiali e si continua a demolire in profondità fino a raggiungere l'antro, che si riconosce perché è una cavità pneumatica più ampia delle circostanti ed è situata a ca. 15 mm di profondità. Aperto l'antro, si va alla ricerca dell'*aditus* ponendo in esso uno specillo, la cui punta, diretta in basso e in avanti, penetra attraverso il piccolo canale osseo nella cassa.

Il 3° tempo consiste nell'apertura delle cellule mastoidee. Per questo, dopo accurato scucchiaiamento dell'antro, si procede alla ricerca dei focolai secondari di suppurazione, sia seguendo le vie preformate dalla lesione, sia aprendo progressivamente le cellule mastoidee, con inizio da quelle più vicine all'antro, per proseguire man mano verso le zigomatiche, le sottoantrali, le intersinusofacciali, e verso quelle dell'angolo petroso e della punta, in modo da completarne l'apertura.

Il 4° tempo consiste in un generoso raschiamento della cavità operatoria che ha lo scopo di rendere regolari le pareti. La ferita viene riempita di polvere sulfamidica oppure di garza imbevuta di antibiotici e quindi suturata lasciando un ampio drenaggio verso la punta.

2) *Antrotomia nel lattante.* – Nel lattante, o nei primissimi anni di vita, l'intervento si limita all'apertura dell'antro, e può essere eseguito senza anestesia o con anestesia locale minima, aggiungendo all'anestetico molta adrenalina, la quale si opporrebbe allo scatenamento della sindrome pallore-ipertermia. L'intervento deve essere rapido e l'incisione del solco retroauricolare alta. Come punto di repere si deve ricercare l'angolo posterosuperiore del condotto uditivo ricordando che l'antro è posto più in alto che nell'adulto. Se esiste una fistola, basterà seguirla e ingrandirla con un cucchiaio; se questa non esiste si dovrà aprire l'antro con estrema prudenza, specie verso il basso, per non ledere il facciale.

3) *Interventi per mastoiditi esteriorizzate.* – Tali interventi si eseguono, ad es., nella m. di Bezold, nella quale occorre aggiungere un drenaggio a livello della bozza suppurativa cervicale, dietro al bordo posteriore dello sternocleidomastoideo, per evitare i grossi vasi del collo. Nelle altre forme di m. esteriorizzata occorrerà procedere a modificazioni tecniche variabili a seconda dell'estrinsecazione purulenta, al fine di giungere all'apertura dei focolai colpiti.

Fra gli *incidenti postoperatori* della mastoidectomia occorre tenere presenti: la possibilità di emorragie ossee; la lesione del seno laterale, che si può avere soprattutto quando il seno è procidente e che può essere fermata rapidamente con un tamponamento stipato; la lesione della dura madre, che può essere causa di meningite o di ascesso encefalico; la lesione del canale semicircolare esterno, che però è assai rara; infine la lesione del facciale. Questo è il più grave degli accidenti e può avvenire nella porzione terminale del nervo durante la resezione della punta dell'apofisi mastoidea, oppure nella sua porzione verticale o in quella orizzontale durante un maldestro scucchiaiamento dell'*aditus*. Se la sezione del nervo è completa, la paralisi è immediata ed è mal curabile; se, invece, si ha soltanto una lesione o una compromissione del nervo, la paralisi può comparire dopo 1 o 2 giorni ed è curabile, spesso con *restitutio ad integrum*, per quanto, talvolta, possa residuare un deficit definitivo.

Interventi per mastoidite cronica

Nella m. cronica l'intervento sulle sole cellule mastoidee spesso non è sufficiente, data la diffusione delle lesioni, e allora, per giungere alla guarigione, occorre un intervento più radicale che permetta lo svuotamento totale della cavità dell'orecchio medio e della mastoide e la costituzione di una cavità unica con ampio drenaggio nel condotto. Naturalmente esistono anche interventi limitati che permettono l'ablazione di questo o quel focolaio di suppurazione cronica. Di essi descriveremo brevemente i più tipici.

1) *Svuotamento petromastoideo o intervento radicale.* L'intervento radicale può essere eseguito per via posteriore o attra-

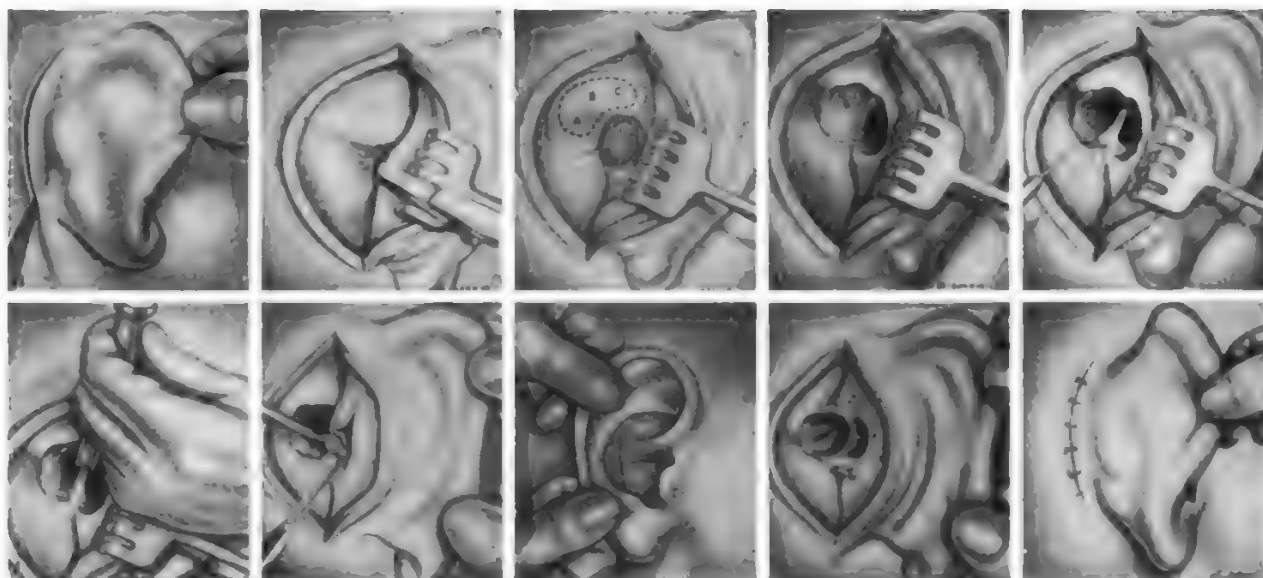



Fig. 2. Svuotamento petromastoideo totale. *a*) Taglio di Wilde. *b*) Dopo lo scollamento del periostio appare evidente la corticale mastoidea, con i suoi rilievi e con i suoi tipici punti di repere. La figura mostra inoltre lo scollamento delle parti molli del condotto uditivo. *c*) Rappresentazione schematica delle aree di proiezione di: antro (A); *aditus* (B); attico (C). *d*) Reperimento dell'antro. *e*) L'antro viene aperto ed allargato. Lo specillo mostra la comunicazione mediata dall'*aditus*, fra antro mastoideo e cassa del timpano. *f*) Demolizione della parete esterna dell'*aditus*. *g*) Incisione a T per la plastica del condotto. *h*) Incisione a T per la plastica del condotto vista dal meato acustico. *i*) Plastica del condotto. *l*) Sutura della cute. (*Da Filipo*).

verso il condotto uditivo. La *via posteriore* (fig. 2) è utilizzata in diverse tecniche fra le quali le più usate sono quelle di Schwartze, di Stacke e di Wolf.

Col metodo di Schwartze si va alla ricerca dell'antro, come nella mastoidectomia, e lo si apre. Si procede poi all'abbattimento della parete esterna dell'*aditus ad antrum*, procedendo verso la cassa timpanica; quindi, dopo aver resa regolare la cavità e averla svuotata del suo contenuto, si pratica l'estrazione degli ossicini e si esegue una plastica del condotto con incisione della sua parete posteriore per tutta la lunghezza in modo da permettere un'ampia comunicazione del condotto uditivo con la cavità timpanomastoidea. Si esegue infine la sutura della ferita retroauricolare.

Il metodo di Stacke è simile al precedente, ma retrogrado, cioè s'inizia dalla cassa, poi si abbatte la parete esterna dell'attico e si procede alla demolizione posteriormente aprendo l'*aditus* e poi l'antro.

Il metodo di Wolf consiste nell'aprire prima la parete posterosuperiore del condotto uditivo osseo, dopo di che a poco a poco si arriva ad aprire l'*aditus*, l'antro e infine la cassa.

Le tecniche di plastica del condotto uditivo, ideate nello svuotamento petromastoideo, sono numerose e, attraverso varie incisioni della sua parete posteriore, tendono tutte a trasformarlo in un lembo membranoso più o meno ampio, che viene adagiato sulla cavità ossea per favorirne la cicatrizzazione.

La *radicale attraverso il condotto* viene eseguita allargando, con incisioni di vario tipo, il meato uditivo e distruggendo, dopo aver distaccato lembi cutanei dalla parete superoposteriore del condotto osseo, la parete esterna dell'attico e successivamente l'*aditus* e l'antro. Ferreri, dopo un'incisione semicircolare sul fondo del condotto che si estende alla parete inferiore, determina come punto di repere il terzo interno del condotto uditivo; entra poi nell'*aditus*, che amplia, penetrando quindi largamente nell'antro e nelle cellule mastoidee periantrali; fa saltare il muro della loggetta, asporta gli ossicini e completa con una sgorbia larga e piatta la regolarizzazione dell'osso, tamponando successivamente con strisce di garza al vioformio ben stipate.

2) Interventi conservativi tra cui ricorderemo: la *trapanazione mastoidea allargata di Heath*, l'*atticotomia transmastoidea di Sourdille* e l'*antrotomia epitimpanica di Voss*, che possono essere indicate per suppurazioni localizzate che non abbisognino di uno svuotamento petromastoideo totale.

Gli *incidenti operatori* sono gli stessi della mastoidectomia: si hanno però con maggior facilità la lesione del canale semicircolare orizzontale e quella del nervo facciale. Possiamo ricordare inoltre: la pericondrite del padiglione, che può lasciare deformazioni permanenti; le fistole retroauricolari, che possono essere chiuse in un secondo tempo con diversi procedimenti chirurgici (Lallemand, Siebenmann, Winckler, etc.); e, infine, la stenosi del condotto, dovuta a cattive medicazioni o a plastiche del condotto mal riuscite.

Timpanoplastica

Attualmente, con l'avvento degli antibiotici, il trattamento chirurgico delle otomastoiditi purulente croniche è stato rivoluzionato da un nuovo tipo di intervento che tende alla cessazione dell'otorrea e alla chiusura della perforazione timpanica, conservando la funzione della cassa e mantenendo l'opposizione fisiologica di fase fra le due finestre ovale e rotonda. Tale intervento va sotto il nome di *timpanoplastica* ed è stato ideato da Wullstein e da Zöllner, che ne hanno descritto cinque modalità tecniche diverse, miranti a ricostruire il complesso timpanomastoideo più o meno distrutto dal processo patologico suppurativo.

Nelle otomastoiditi croniche l'intervento viene eseguito per lo più per via retroauricolare. Da questa regione viene asportato un lembo cutaneo libero, che è assottigliato per sostituire la membrana timpanica perforata o mancante e per ricoprire la breccia mastoidea: il lembo cutaneo si applica sui residui della catena degli ossicini, oppure direttamente sulla finestra ovale, lasciando liberi la finestra rotonda e l'orificio tubarico, in modo da ricostruire un sistema ossiculare più o meno ridotto: anche la breccia aperta nella mastoide viene ricoperta dal lembo cutaneo.

Di tali tecniche peraltro non descriveremo i dettagli, rimandando per essi alle numerose pubblicazioni specialistiche in merito (v. anche: ORECCHIO; OTITI).

In alcuni casi in cui l'infezione, più seria, sia diffusa dalla mastoide all'orecchio medio e sia quindi necessaria la rimozione completa di tutte le cellule mastoidee, si usa

associare la mastoidectomia alla timpanoplastica, sia con demolizione della parete posteriore del canale uditivo esterno sia mantenendo intatta quest'ultima.

V. anche: ORECCHIO; OTITI; PETROSITI.

Bibliografia

Aubry M., Pialoux P., Jost G., *Chirurgie cervico-faciale et oto-rhinolaryngologique*, 1966, Masson, Paris.
Berendes J., Link R., Zöllner F., *Otorinolaringologia - Orecchio*, V, 1972, P.U.G., Roma.
Filipo D., *Otorinolaringoiatria*, II, 1973, UTET, Torino.
Pallestrini E., *Manuale di otorinolaringoiatria*, 1963, Universo, Roma.
Wullstein H., *Ann. Otol.*, 1956, **65**, 1020.
Zöllner F., *Arch. Ohr. Nas. Kehlkopf. Heilk*, 1957, **1**, 171.

CARLO FELICE PORTA

MASTOPATIA FIBROCISTICA: V. MAMMELLA.

MASTURBAZIONE E ONANISMO

F. *masturbation et onanisme.* - I. *masturbation and onanism.* - T. *Masturbation und Onanie.* - S. *masturbación y onanismo.*

SOMMARIO

Definizione e cenni storici

Il termine masturbazione viene usato oggi sempre più spesso come sinonimo di autoerotismo e di onanismo. Mentre l'*autoerotismo* indica qualsiasi forma di soddisfazione sessuale ottenuta dal soggetto su sé stesso, cioè senza la partecipazione di altri, la m. *stricto sensu* ha un significato più specifico, riferendosi all'eccitamento genitale ottenuto *volutamente* sia per mezzo di toccamenti e di automanipolazioni (*manustupratio*, vizio solitario, ipsazione), sia per mezzo di oggetti portati a contatto degli organi sessuali o zone viciniori.

In questo senso non tutte le forme di autoerotismo sono propriamente masturbatorie, per es. non lo sono le fantasticherie sessuali o le gratificazioni (sessuali) ottenute mediante sollecitazioni di parti del corpo non direttamente attinenti a quelle urogenitali.

Anche il termine o. viene considerato impropriamente come equivalente a m., mentre esso si riferisce a una particolare interpretazione del peccato di Onan (Genesi, cap. 38, vers. 9), che praticò il *coitus interruptus* in contravvenzione a una legge divina.

In pratica, i tre termini (m., autoerotismo, o.) vengono usati come equivalenti, preferendosi tuttavia parlare di autoerotismo quando ci si riferisce al comportamento sessuale infantile precoce; di o. quando si vogliono indicare quelle pratiche (anche solo mentali - *Gedankenonanie* degli AA. tedeschi) che conducono all'orgasmo e, nell'uomo, all'emissione di sperma; di m. quando si vuole sottolineare la presenza dello stimolo fisico per il soddisfacimento (non sempre strettamente autoerotico, come ad es. nella m. reciproca e in quella di gruppo).

Henry Ey (1950) delimita tre forme: 1) la m. *autoerotica* a colorito sessuale scarso; da stimoli localizzati agli organi sessuali, senza fantasticherie erotiche. Corrisponde alla forma infantile che, come si è già scritto, non tutti considerano come o.; 2) la m. *con fantasmi di partner*, in cui il soggetto ricorre ad «immagini erotiche» per realizzare con la fantasia una situazione che si ravvicini il più possibile al coito; 3) la m. *con fantasmi narcisistici*, in cui il soggetto, per provocare o accrescere l'eccitazione sessuale, si avvale della propria «immagine» creata con la fantasia o percepita (ad es. con l'aiuto di uno specchio). Questa forma viene ravvicinata all'omosessualità.

Di tutti i capitoli della sessualità umana la m. costituisce comunque quello più discusso e frainteso (basti pensare al concetto di peccato *contro natura* e a quello di danno fisiologico connesso alla pratica della m.); il suo inquadramento dipende molto dallo «spirito del tempo» (Karpman, 1963).

Sino a pochi decenni or sono medici, psichiatri, teologi, pedagoghi, consideravano la m. come una pericolosa perversione, con conseguenze funeste per la salute. Garnier (1889), ad es., asseriva che «la mano omicida del masturbatore» provoca la congestione del midollo, la paralisi, la sincope, la follia (*insania ex masturbatione*). Negli eccessi masturbatori si individuava una delle cause della demenza precoce, scambiando cioè una manifestazione abbastanza frequente della malattia con la causa di questa. Ancor oggi non è raro sentir esprimere simili concetti da persone le più diverse e non è raro sentir dire che «ci si è rovinati con la m.» (Hare 1962).

Erb fu tra i primi neuropsichiatri a prendere netta posizione critica contro queste opinioni infondate, e tutti gli AA. contemporanei ne condividono il pensiero.

Oggi sappiamo che le pratiche autoerotiche sono universalmente diffuse e costituiscono una forma di attività sessuale molto più comune di quanto si ritenesse un tempo, anche non lontano, pur se, secondo i dati degli etnopsicologi, il giudizio su di esse è molto diverso nelle diverse culture (Jeffreys, 1951).

La masturbazione nell'età evolutiva

L'autoerotismo inizia in genere come attività spontanea nella prima infanzia, quando il bambino non è ancora giunto a un'immagine unitaria del proprio corpo, e l'eccitamento (sessuale?) viene in lui soddisfatto localmente, attraverso l'eccitazione di una zona erogena (orale, perineale, genitale), dalle labbra che baciano sé stesse al toccarsi i genitali. Non è agevole considerare ciò come una m. vera e propria in cui dovrebbe esser implicita l'esistenza di uno stimolo genitale cosciente e della sua soddisfazione. Si danno tuttavia casi in cui, malgrado la precocissima età (anche durante il primo anno di età), sembra potersi propriamente parlare di m. (Novelletto); in questi casi, l'atteggiamento dell'infante è tale da far sospettare, erroneamente, la presenza di epilessia che viene esclusa mediante l'EEG.

Particolare importanza, per la teoria psicoanalitica, assume un'indagine sull'autoerotismo effettuata su 170 bambini, poiché essa viene a confutare la tesi freudiana secondo cui l'autoerotismo si svilupperebbe, per così dire automaticamente e in larga misura indipendentemente dagli influssi ambientali (cfr. il narcisismo primario). Spitz ha invece potuto dimostrare che le attività autoerotiche (dondolarsi, giocare con i genitali o con le feci) si verificano soltanto quando esiste già un rapporto con l'oggetto, in particolare con la madre. Esse sono invece del tutto assenti quando i bambini non hanno alcun rapporto *emozionale* con l'ambiente e in particolare con la madre. I bambini amano giocare autoeroticamente con i loro genitali quando è buono il rapporto con la madre o con altre persone che hanno cura di loro. Se la madre, con rigorose misure educative, impedisce invece la presa di contatto con l'ambiente, i bambini preferibilmente si dondolano. Se l'atteggiamento della madre nei confronti del bambino denota oscillazioni di una certa intensità, i bambini preferibilmente giocano con le feci.

Comunque, sul piano propriamente psicologico si può dire che la m. rappresenta un fenomeno pressoché costante, quasi una tappa, nell'evoluzione sessuale dell'individuo (Sutherland, 1978), tanto che non manca chi (Mar-

cuse, 1930) considera come deviante dalla norma proprio quell'individuo che è giunto alla maturità sessuale senza masturbarsi.

Dopo i 3 anni di età le attività autoerotiche risentono notevolmente dei fattori educativi; in genere, specie nella nostra cultura, vi è una diffusa tendenza a reprimere, spesso in modo brusco e severo, le attività autoerotiche del bambino (Ferenczi). È noto da tempo che la incondizionata repressione dell'autoerotismo spontaneo può produrre conseguenze psicologiche negative. Oggi si consiglia, in genere, di distogliere con semplicità, ma senza severità, il bimbo dai propri giochi masturbatori, specie spiegandone l'aspetto di *cattiva educazione* (Bräutigam, 1973).

Può verificarsi il caso che certi bambini, in un dato periodo della loro educazione, si masturbino in modo inconsueto, senza che però la m. si accompagni ad una netta sintomatologia nevrotica che la renda chiaramente morbosa. Ciò che distingue tali m. da quelle nevrotiche dello stesso periodo di sviluppo è la derivabilità delle loro motivazioni dall'ambito della comprensibilità psicologica normale. Ciò significa che, ad un osservatore attento, sarà possibile cogliere, il più delle volte, nell'ambiente le cause determinanti del fenomeno: la nascita di un fratello, la carenza di attenzioni da parte dei genitori, il senso di solitudine, il bisogno inappagato di compagni di giuoco, etc. (Spitz, 1952).

Un bambino psicologicamente equilibrato, sano, attivo, vivente in un ambito privo di specifiche influenze nocive, dimostrerà per lo più una tendenza assai limitata alla m. Nei prepuberi vi sono tuttavia notevoli variazioni individuali a questo riguardo, legate soprattutto al modo di evolversi della psicosessualità. La pubertà è l'epoca in cui più frequentemente si verificano gli atti masturbatori, per lo più nella cornice dell'eccitamento irrequieto-pulsionale dell'umore puberale, dell'opposizione, della svogliatezza, con una particolare labilità vegetativa (disarmonia della prima fase puberale, di Giese).

Nell'età scolare e nell'adolescenza queste situazioni si moltiplicano; la scuola istituisce una problematica completamente nuova e irta di difficoltà: competizione, integrazione nel gruppo, trasferimento sugli insegnanti di immagini parentali, difficoltà insite nello studio stesso, nel processo di apprendimento, nel rendimento scolastico, nell'attesa di una valutazione che non sempre è adeguata. Nietzsche fu uno dei primi a sottolineare il fatto che gli scolari si masturbano per l'ansia degli esami, intesi come una vera e propria resa dei conti, con risonanza notevole nell'ambito familiare.

Nell'adolescenza, assistendosi ad una riorganizzazione delle proprie scale di valori, possono verificarsi disorientamenti subitanei, talvolta profondi, che provocano uno stato di insicurezza, di sfiducia nelle proprie capacità, di ribellione. È qui che la m. può assumere il doppio connotato di sfida, da un lato, e di rassicurazione, dall'altro (Callieri).

Spesso, in questi soggetti, il fenomeno della m. è rilevabile anche indirettamente, per una sequela di lamentele sul piano somatico, che di solito si esauriscono rapidamente, una volta superata la situazione di emergenza (eccitamento sessuale) che le aveva determinate. In riferimento a questa sintomatologia Ferenczi aveva parlato di «neurastenia di un giorno».

Oltre a questo aspetto, più propriamente biologico, bisogna tener conto anche del fatto che l'individuo, nell'adolescenza più che in ogni altra età, si trova maggiormente spinto, per la sua insicurezza, a conformarsi alle esigenze del suo gruppo, ma con una spiccata ricerca della propria individuazione anche sul piano somatico. Callieri e Frighi (1964) ritengono che soprattutto da qui derivi la spinta alla ricognizione tattile della propria genitalità.

Negli adolescenti le attività masturbatorie, quando siano più evidenti e intense, si manifestano spesso sotto forma di *gratificazione compensatoria* nei confronti di frustrazioni familiari o ambientali o di insufficienti socializzazioni; in tali casi la m. può assumere un vero e proprio aspetto di attività *regressiva*, cioè un ritorno (non sempre necessariamente nevrotico, cioè psicopatologico) a forme di gratificazione legate a periodi precedenti e più immaturi. La m. frequente si collega qui alla carenza affettiva e all'insoddisfazione per i rapporti interpersonali esistenti e porta con sé la tendenza a chiudersi in sé, anche se non sempre è così.

È qui che si adatta appieno, a mio parere, la nota definizione di H. Giese della m. come «forma sostitutiva autistica intesa come espressione di un atteggiamento egocentrico» della sessualità.

Da rilevare inoltre la costante tendenza all'appagamento delle curiosità sessuali, che si può attuare nell'ambito di piccoli gruppi di adolescenti e che può facilitare l'insorgenza della m. come *atto sociale riflesso*, perdendo il vecchio connotato di vizio solitario per acquistare invece dimensioni schiettamente sociopsicologiche.

Comunque, a parte il rischio autistico accennato da Giese, nell'adolescente la m. rappresenta la forma più comune di gratificazione sessuale: ne è causa principale il divario di anni che intercorre fra maturazione puberale e possibilità sociale di rapporti eterosessuali. Dopo la pubertà la manipolazione masturbatoria che porta (soprattutto nel maschio) fino all'orgasmo e all'eiaculazione si complica con fantasticherie relative a rapporti sessuali; nelle femmine è frequente la stimolazione genitale indiretta, ad es. mediante sfregamento vulvare; raro è, in entrambi i sessi, il ricorso a sollecitazioni più complesse o strumentali.

Stando al tanto discusso rapporto Kinsey, la m. si ha nel 90% degli uomini e nel 75% delle donne giovani; sono cifre la cui validità è difficile a dimostrarsi, ma certamente non lontane dal vero, per lo meno nella cultura occidentale degli anni cinquanta.

Aspetti psicopatologici della masturbazione

Nell'adulto l'atto masturbatorio è per lo più soppiantato dall'attività eterosessuale; tuttavia non raramente la m. persiste, con minore intensità, ancora per molti anni o anche per tutta la vita, e ciò sia per colmare esigenze sessuali non soddisfatte nell'attività di coppia, sia per condizionamento prematrimoniale alla m. che è difficile liquidare in entrambi i sessi e sia per situazioni specifiche di forzata astinenza eterosessuale (*faute de mieux*).

L'atto masturbatorio è chiaramente definibile nell'ambito della normalità psichica in rapporto al grado di consapevolezza (del suo carattere sostitutivo) e di controllo, e ciò sia nell'adolescente che nell'adulto. Quando invece l'atto masturbatorio da isolato diventa iterativo, e da liberamente attuato si fa abitudine compulsiva, è preferibile parlare di *comportamento* masturbatorio (anche se si accompagna ad un'attività sessuale diversa), più facilmente inquadrabile in ambiti psicologici e psicosessuali abnormi, anche se non si tratta di categorie diverse ma di passaggi graduali e sfumati.

Il rischio, che incombe sull'atto masturbatorio, del «suchtiges Erleben» (Gebsattel, in Giese, p. 393), dell'*addiction*, cioè di un'esperienza vissuta che diventa *tos-*

sicomaniaca, appetitiva, nel *comportamento* masturbatorio tende a farsi più esplicito. La facilitazione del piacere a *portata di mano* può tradursi nella «mania masturbatoria».

Il comportamento masturbatorio si può verificare anche in tutti quei casi in cui c'è una riduzione globale delle funzioni intellettive, sia per arresto del loro sviluppo (frenastenia) che per un loro deterioramento (demenze senili). Osserviamo che per il debole di mente la m. spesso può essere *mutua*, assumendo in tal caso un aspetto precipuamente *ludico* o di docile e *passiva* compiacenza verso individui aggressivi e autoritari, che si servono del frenastenico come di un mezzo per soddisfare i loro impulsi, oltre che sessuali, anche sadici.

Nella frenastenia e nelle demenze senili si tratta di un disturbo propriamente *sintomatico*, nel quadro di sindromi cerebrali organiche ben definite. È evidente, per lo più, in questi casi, specie in quelli più marcati, una *dissociazione tra l'attività meccanica manipolatoria e il piacere*; per cui si può considerare la m. come il risultato della dissoluzione di livelli superiori di controllo e di integrazione, come l'attuazione di un *meccanismo motorio preformato*, più o meno complesso, già pronto a manifestarsi. Ciò si può osservare anche, non raramente, in casi di psicosi organiche confusionali, in cui tutte le integrazioni superiori sono seriamente, anche se transitoriamente, compromesse.

Ben diverso, invece, è quel comportamento masturbatorio che potremmo definire *compulsivo*, per la sua caratteristica di iterazione *obbligata* e di *mancanza di sintonicità* con l'Io; tale comportamento si avvicina a quello proprio degli ossessivi. Infatti, come avviene per gli impulsi e le ideazioni anancastiche, anche questo comportamento masturbatorio è sentito come estraneo e rifiutato dal soggetto, che lo pratica in modo coatto. *In questi casi l'intenzione della consapevole ricerca del piacere appare in secondo piano.*

Accanto all'*atto* e al *comportamento* si può distinguere (Callieri e Frighi, 1964) una *impostazione psicologica* masturbatoria, riferentesi cioè alla personalità dell'individuo masturbatore, che si rivela immaturo, egocentrico, chiuso al rapporto duale, al darsi. Qui potremmo definire, con Karpman, la m. come il comportamento sessuale relativo alla fissazione nella fase narcisistica dello sviluppo, comportamento che rappresenta l'esperienza sessuale più soddisfacente nell'adulto narcisista.

Non è tanto l'atto masturbatorio che determina l'emergenza di impostazioni sessuali erronee, quanto è piuttosto l'impostazione psicologica abnorme che si concretizza nel comportamento masturbatorio, di volta in volta inquadrabile nelle varie tipologie nevrotiche e psicopatiche. Non esiste un quadro tipologico unitario del masturbatore nevrotico. Ammettendo tale figura, si ricadrebbe nel vecchio errore della insania masturbatoria, cioè del considerare una paradossale entità nosologica tutta riferita alla sola m. Al massimo potremmo attribuire alla m. un valore sindromico di riscontro più o meno frequente nelle varie malattie mentali.

Fra le psicosi, è in particolare nell'*ebefrenia* che la m. si riscontra con frequenza. Anzi, in passato, definendo i tratti della personalità del *masturbatore* (per es. Flemming, 1838; Lallemand, 1848), si finiva col descrivere proprio l'atimico o l'ebefrenico, o più in generale lo *schizoide*. Solo con Kraepelin si uscì dall'equivoco di scambiare un sintomo della malattia per la causa di essa (*Masturbantenwahn*).

Però per la m., più che lo schizofrenico *processuale acuto*, appaiono importanti il *difettuale*, con le sue bizzarrie, con il suo rigido separarsi dalla realtà esterna, con l'autismo, la tendenza all'astrazione e alle fantasticherie morbose, e il *deliroide sensitivo*. È in questi casi che la m. si rivela non soltanto come un comportamento *sindromico* ma anche come un'impostazione psicologica peculiare. Invece, nell'eccitamento maniacale, il comportamento masturbatorio, frequentemente rilevabile, conserva l'aspetto di un sintomo.

Nel quadro psicopatologico dell'*isteria* i tratti caratterologici che facilitano un'impostazione psicologica nel senso della m. sono agevolmente identificabili nell'esibizionismo, nell'egocentrismo narcisistico, nella tendenza alla *rêverie*, nella difficoltà della maturazione psicosessuale, con la conseguenza dell'impotenza nell'uomo e della frigidità nella donna. Spesso, in questi casi, nel rapporto sessuale la m. può costituire un mezzo per raggiungere l'orgasmo o addirittura il fine stesso della copula, alterando profondamente l'aspetto duale del matrimonio.

Nel *fobico ansioso* l'insicurezza di base ben si accorda con la limitazione del soddisfacimento dei propri bisogni istintuali al piacere autoerotico. In tali casi l'atto masturbatorio assume il significato di una rassicurazione della propria virilità, senza esporsi al pericolo di aperture, anche contaminanti, verso l'altro sesso.

Accenniamo, di passaggio, al suggestivo confronto con la situazione del fobico che ha paura di «uscire in campo», «di mettersi allo scoperto».

Nell'ansioso, inoltre, è molto importante la certezza di non perdere il controllo (come può avvenire nel rapporto sessuale), per cui l'atto masturbatorio, che conserva per il paziente un margine di sicurezza, diviene un mezzo più invitante e meno pericoloso. Ciò risulta ancor più evidente in presenza di una tematica patofobica.

La caratterologia dell'*anancastico* si presta in modo particolare a facilitare l'attività masturbatoria. Da un lato, lo sviluppo dello scrupolo (con il mordente dei sentimenti di colpevolezza), dall'altro la coazione iterativa (con l'urgenza della sua dinamica) sospingono inesorabilmente il nevrotico ossessivo verso la m. Questa, infatti, con il suo carattere di atto sessuale non risolutivo, non finito, non completo, lascia sempre una disposizione di attesa al suo ripetersi e, con il senso di amara insoddisfazione e di colpa vergognosa, ben si presta alla ruminazione ossessiva degli scrupoli. Ciò, si badi bene, a prescindere dal connotato di peccato nel senso moralteologico.

Nell'anancastico acquistano inoltre importante rilievo le fantasie che accompagnano l'atto masturbatorio. Nella loro tematica queste fantasie spesso dimostrano come la m. possa rappresentare una sorta di *difesa* da impulsi sessuali pregenitali e quindi legati a manifestazioni perverse più primitive e complesse.

È proprio nel campo delle *perversioni sessuali* che ci si imbatte negli aspetti più evidentemente patologici della m.

Premettiamo anzitutto che appare opportuno preferire al termine «perversione» quello di *parafilia*. Con tale termine intendiamo designare ogni forma di sessualità che devia dalla norma (omosessualità, travestitismo, feticismo, etc.). La m. può apparire nelle più diverse parafilie, ma può anche, di per sé sola, informare tutta un'impostazione parafilica. Come tutte le altre parafilie è antibiologica di per sé, cioè è priva di uno scopo biologico *stricto sensu*, inteso in termini di procreazione. Nelle varie parafilie la m. va intesa come un'aggiunta che serve a condurre alla detensione dell'eccitamento sessuale che accompagna l'attività parafilica. Infatti, quasi sempre, la parafilia è preceduta, accompagnata o seguita da m.

Lo psicopatico masturbatore, meglio, il parafilico masturbatore, appare perfettamente normale al di fuori della sua vita sessuale. Nei casi estremi, tutta la sua vita può essere indirizzata principalmente a soddisfare il suo impulso sessuale. La caratteristica patologica rilevabile in questi soggetti è solo quella della parafilia stessa, per cui si ha un abnorme psichico *monosintomatico*.

Come in tutte le psicopatie, il sintomo (cioè la m.) può essere vissuto senza che il paziente ne percepisca la morbosità.

Naturalmente la parafilia esclusivamente masturbatoria è di riscontro più raro di quelle in cui la m. è associata ad altre forme di perversione (Karpman, 1963).

Frequente è l'associazione fra *voyeurismo* e m.; qui la m. può manifestarsi come una forma di esibizionismo compulsivo.

Il *feticismo*, che è sovente da intendere come una forma altamente simbolizzata di m., può presentarsi anche sotto forma di feticismo anatomico o *parzialismo*, intendendo con tale termine l'interesse erotico esclusivo o predominante per una parte del corpo umano. È ovvio qui il legame profondo con l'erotismo legato alla m. e la facilitazione masturbatoria di fantasie feticiste.

La forma parafilica più comune cui si accompagna la m. è l'*omosessualità*. In questi casi le fantasie che accompagnano la m. possono essere indicative del ruolo attivo o passivo assunto inconsciamente. Ricordiamo qui ancora una volta gli stretti legami tra m. e omosessualità, per cui la tematica delle fantasie masturbatorie è molto spesso omosessuale; e, d'altra parte, l'atto masturbatorio può costituire una valida difesa contro l'*omosessualità* latente.

Restando nell'ambito delle varianti psicologiche (non psicopatologiche), possiamo ricollegarci a quelle *situazioni di carenza* che, ad individui non particolarmente sensibili ad ideali etico-religiosi, offrono la m. semplicemente come un piacere sostitutivo.

È difficile che i soggetti di cui si è sopra esemplificato ricorrano al medico. Più spesso essi cercano di risolvere le loro difficoltà nell'ambito del consigliere spirituale o del confessore, anche perché in questo periodo si può assistere a più ampie aperture, o anche a chiusure definitive, verso un'impostazione religiosa o etica della propria vita. Primo compito dell'educatore e del consigliere è quello di sceverare questi casi da quelli schiettamente morbosi, per i quali il ricorso allo psichiatra s'impone.

Nei casi in cui il giovane conduca una vita sana e attiva, abbia esatte conoscenze sulla psicologia e sulla fisiologia della sessualità e mantenga equilibrati rapporti sociali, la m. non costituisce mai un problema.

Da quanto detto, risulta che solo in determinati casi si può parlare di *terapia* di queste manifestazioni.

Ovviamente l'aspetto rigorosamente «morale» o «religioso» della m. non è di stretta competenza medica, ma in psicoterapia si è costretti ad affrontarlo: l'atteggiamento dello psicoterapeuta dipenderà dal metodo che egli applica. Per gli psicoanalisti freudiani, minacce e divieti contro la m. (nei limiti delle manifestazioni considerate psicofisiologicamente «normali») sono molto dannosi (favorirebbero l'insorgenza del *complesso di castrazione*). Secondo l'indirizzo di psicoterapia medica, queste pratiche non vengono consigliate (tranne eccezioni), ma in genere «sdrammatizzate» anche nel loro significato «morale».

Quando la m. rappresenta anzitutto un sintomo di una determinata malattia, la cura s'identifica ovviamente con quella dell'affezione in causa. Nelle elaborazioni nevrotiche della m. è indicata genericamente la psicoterapia.

Bibliografia

Braütigam W., *Onanie*, in *Lexicon der Psychiatrie*, 1973, Springer, Berlin.
Callieri B., Frighi L., *Sessuologia*, 1964, **5**, 92.
Callieri B., *L'autoerotismo*, in Massone A. ed., *Elementi di medicina e psicologia pastorale*, 1965, Oari, Varese.
Dublineau J., *Rev. Neuropsychiatr. Infant.*, 1959, **7**, 1.
Ey H., *Études psychiatriques*, II, 1950, Desclée, Paris.
Ferenczi S., *Contributions to Psychoanalysis. On Onanism*, 1916, Badger, Boston, p. 271.
Garnier P., *Anomalies sexuelles apparentes et cachées*, 1889, Garnier, Paris.
Giese H., *Psychopathologie der Sexualität*, 1962, Enke, Stuttgart.
Hare E. M., *J. Ment. Sci.*, 1962, **108**, 1.
Jeffreys M. D. W., *Int. J. Sexuol.*, 1951, **5**, 61.
Karpman B., *The Sexual Offender and His Offenses*, 1963, Julian, New York.
Kinsey A. C. *et al.*, *Sexual Behavior in the Human Male*, 1953, Saunders, Philadelphia.
Marcuse M., *Onanie*, in *Birnbaum Handwörterbuch der medizinischen Psychologie*, 1930, Thieme, Stuttgart.
Novelletto A., *Infanzia Anormale*, 1959, **35**, 838.
Spitz R., *Psychoanal. Q.*, 1952, **21**, 490.
Sutherland I. D., *Development in Psycho-analysis: Object Relations Theory*, in Forrest A., Affleck I., Zealley A. eds., *Companion to Psychiatric Studies*, 1978, Churchill, Edinburgh, p. 17.
Tausk V., *Psychoanal. Study.*, 1951, **6**, 61.

BRUNO CALLIERI

MASUDA, MALATTIA DI

Sin.: retinopatia sierosa centrale; retinopatia angiospastica centrale; corioretinite sierosa centrale; retinite di Masuda; distacco essudativo maculare idiopatico.

La retinopatia sierosa centrale o malattia di Masuda è un processo essudativo autolimitantesi ma recidivante, localizzato all'area retinica maculare, ad etiologia sconosciuta. Monolaterale nel 40-60% dei casi, colpisce più frequentemente soggetti sani di sesso maschile (58-70% dei casi nella nostra esperienza) con una maggiore incidenza tra i 20 e i 45 anni.

Sintomatologia

I *sintomi soggettivi* sono vari e in alcuni casi assenti o di poca importanza. Nelle forme classiche, si ha un annebbiamento visivo con scotoma positivo centrale, micropsia e metamorfopsia.

La metamorfopsia e lo scotoma centrale, se relativo, si evidenziano bene con il *test del reticolo di Amsler* e spesso scompaiono con una lente positiva di 1 o 2 diottrie. L'edema maculare, infatti, provoca un'ipermetropia transitoria. Caratteristica è la diminuzione dell'acutezza visiva alle basse illuminazioni.

All'*esame oftalmoscopico* nella fase acuta si mette in evidenza un'esagerazione del riflesso anulare perimaculare con rigonfiamento ed edema dell'area centrale, che appare di colore rosso-scuro con piccole granulazioni bianco-giallastre nel suo contesto (fig. 1). Con la luce rossopriva si possono apprezzare anche fini emorragie puntiformi. Il riflesso foveolare è distorto o assente.

L'edema maculare è ben delimitato rispetto alla retina circostante normale, ma spesso può interessare anche l'area perimaculare e l'area tra papilla ottica e macula. Pur perdurando anche per molti mesi esso può risolversi completamente oppure lasciare delle fini aree di atrofia e alterazioni del pigmento retinico, rilevabili oftalmoscopicamente come piccole granulazioni bianco-giallastre simili

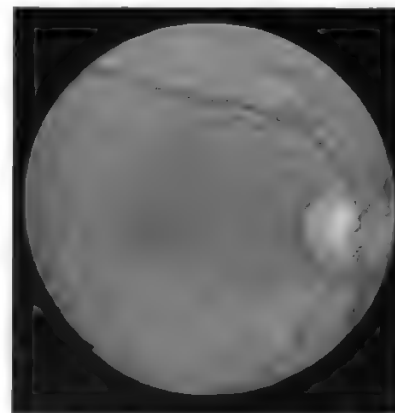
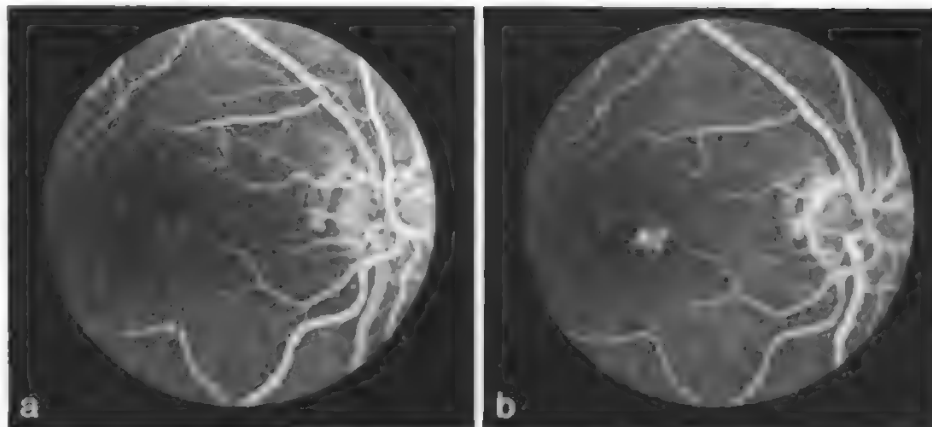



Fig. 1. M. di M.: retinite sierosa centrale.

Fig. 2. Retinite sierosa centrale a focolai multipli. Fluorangiografia retinica. *a*) Tempo artero-venoso precoce: focolai di iperfluorescenza in sede maculare (inizio di filtrazione dell'essudato coroideale attraverso l'epitelio pigmentato retinico). *b*) Tempo venoso: i focolai di iperfluorescenza aumentano di intensità ed estensione e tendono alla confluenza (accumulo di essudato sotto il neuroepitelio retinico).

alle *drusen*. Nei casi meno favorevoli l'edema può persistere a lungo dando luogo ad una maculopatia cistoide o a un foro maculare lamellare.

La partecipazione della coroide al processo essudativo è evidenziata dalla presenza di liquido tra retina ed epitelio pigmentato retinico (distacco dell'epitelio pigmentato) e dalla precoce comparsa di disturbi pigmentari nell'area maculare.

Importante ai fini diagnostici e terapeutici è la *fluorangiografia retinica* (v. ANGIOGRAFIA RETINICA A FLUORESCENZA; FLUORESCEINOGRAFIA). Con tale esame si evidenziano all'interno dell'area edematosa, che presenta una fluorescenza di fondo meno intensa, una o più chiazze fluorescenti derivanti verosimilmente dalla coroide. Tali perdite di colorante sono di due tipi: le prime si manifestano durante la fase arteriosa dell'angiogramma e aumentano di dimensioni e d'intensità con tendenza alla confluenza nei tempi angiografici successivi, mentre le seconde, pur comparendo anch'esse nella fase arteriosa, sono piccole, granulose a contorni netti con fluorescenza stazionaria o decrescente nei tempi tardivi, rappresentando aree di depigmentazione dell'epitelio pigmentato retinico (fig. 2). Dopo la risoluzione dell'episodio acuto si ha la scomparsa del *leakage* fluoresceinico (punto di perdita del colorante), ma possono restare le perdite di secondo tipo, indicative di lesioni atrofiche.

I *reperti istologici*, seppure rari, confermano l'interessamento della coroide, il distacco essudativo localizzato della retina dall'epitelio pigmentato e le alterazioni della membrana di Bruch. Sia nelle fasi acute che negli esiti sono inoltre presenti lesioni degenerative della retina foveolare, che si associano a segni di disorganizzazione e rimaneggiamento dell'epitelio pigmentato retinico.

Etiologia

Nonostante i numerosi studi e le numerose ipotesi etiopatogenetiche formulate dal 1914, anno in cui Masuda descrisse il caratteristico quadro di retinite sierosa centrale, l'etiologia della malattia rimane tuttora sconosciuta.

Scartata la patogenesi infettiva, in modo particolare quella luetica, postulata nei primi decenni del secolo e mai dimostrata, i meccanismi patogenetici maggiormente invocati sono attualmente quello allergico e quello vasomotorio.

L'edema maculare è stato infatti interpretato come equivalente di vescicole orticariformi e manifestazioni di tipo allergico sono state in alcuni casi descritte anche in altre regioni corporee. In realtà, ad eccezione di una positività della intradermoreazione alla tubercolina (peraltro di tipo ritardato), non sono mai stati riportati reperti immunologici significativi e pertanto la malattia dovrebbe, eventualmente, essere espressione di un'allergia locale.

Per quanto riguarda la teoria vasomotoria, la dimostrazione oftalmoscopica di uno spasmo nelle arteriole perimaculari e di un rallentamento della circolazione centrale hanno fatto ipotizzare un'analogia tra retinopatia sierosa centrale e altre condizioni, caratterizzate da uno spasmo vascolare.

Da sottolineare, però, che la fluorangiografia retinica ha recentemente messo in evidenza che la m. di M. è una malattia della coroide e non un'affezione secondaria ad angiospasmo dei vasi retinici, angiospasmo non evidenziabile con tale tecnica di esame.

Data l'importanza, come fattori scatenanti la malattia, degli stress e delle emozioni, la retinite sierosa centrale è stata inoltre da alcuni AA. considerata una malattia psicosomatica.

La particolare situazione emodinamica della regione maculare, che fa della macula un *locus minoris resistentiae*, potrebbe spiegare perché la maggior parte degli attacchi insorgano in corso di stress acuti.

Prognosi e terapia

La *prognosi* della m. di M. è buona in quanto la guarigione, in poche settimane o in alcuni mesi, è la regola; ma il ripetersi di recidive ad intervalli di mesi o di anni, può portare ad un deficit permanente della visione centrale per l'instaurarsi di lesioni cicatriziali irreversibili.

L'interessamento del secondo occhio viene riportato con frequenze variabili. In realtà, con metodi elettrofisiologici e fluorangiografici è possibile evidenziare quasi sempre, se non nella totalità dei casi, un interessamento pregresso della macula controlaterale.

Mentre sono rari i casi acuti bilaterali, il quadro di più frequente riscontro è rappresentato da un episodio iniziale attivo in un occhio e da esiti cicatriziali nell'altro.

Non sembra ci sia una stretta relazione tra acutezza visiva finale, età del paziente e durata dell'attacco acuto, ma le lesioni cicatriziali sono più frequenti nei casi che durano più di tre mesi e nei pazienti più anziani, per il sovrapporsi di alterazioni degenerative maculari presenili e senili.

Secondo Lyons non vi sarebbe, inoltre, alcuna relazione tra risultati funzionali finali e tipo di trattamento instaurato (cortisonici, fotocoagulazione, nessuna terapia).

La terapia conservativa della m. di M. non è sempre soddisfacente ed è difficilmente valutabile nella sua efficacia data la tendenza della malattia alla risoluzione spontanea.

La *terapia medica* si basa essenzialmente sull'uso di diuretici e di agenti osmotici (glicerolo orale 50%, mannitolo 20% per via endovenosa), di cortisonici per via retrobulbare e, soprattutto, sistemica, di vasodilatatori. Non sempre però gli steroidi provocano un miglioramento dell'edema retinico maculare; sono stati infatti

descritti alcuni casi di sviluppo di una retinopatia sierosa centrale in corso di trattamenti cortisonici sistemici instaurati per altre ragioni.

Recentemente, dopo che con l'aiuto dell'angiografia a fluorescenza si è chiarito il meccanismo di produzione del distacco sieroso centrale del neuroepitelio, è stato proposto il *trattamento fotocoagulativo* delle aree di *leakage* evidenziate con tale esame. Naturalmente la fotocoagulazione (con argon laser o xenon) non deve essere usata indiscriminatamente, ma soltanto nei casi che durano da più di 4 settimane con marcata diminuzione dell'acutezza visiva (quando si hanno segni di degenerazione cistica della macula) e nelle recidive subentranti. Il trattamento fotocoagulativo può essere diretto (direttamente sul *leakage*), oppure indiretto (cioè sui bordi del trasudato, nei *leakages* molto vicini alla macula). Si ottiene in tal modo una guarigione in tempi più brevi, le recidive sono meno frequenti e quindi si rende minore il pericolo di lesioni irreversibili.

Bibliografia

Duke Elder S., *System of Ophthalmology*, X, 1967, Kimpton, London.
Lyons D. E., *Trans. Ophthalmol. Soc. UK*, 1977, **97**, 214.
Sorsby A., *Diseases of the Fundus Oculi*, 1975, Butterworths, London.
Wessing A., *Trans. Acad. Ophthalmol. Otol.*, 1973, **77**, 275.

PAOLA PIVETTI PEZZI

MATÉ

Sin.: tè del Paraguay. - F. *maté*. - I. *maté*. - T. *Mate*. - S. *mate*.

Droga costituita dalle foglie e dai rami giovani di una pianta, *Ilex paraguayensis*, della famiglia delle *Aquifoliaceae*, oriunda dell'America meridionale e molto diffusa nei tropici.

Delle sostanze farmacologicamente più importanti in essa contenute va ricordata, quale principio attivo di maggior rilievo, la *caffeina* (v.), ritrovabile in quantità oscillanti dallo 0,13 all'1,85%; oltre a questa si riscontra, in non rilevante misura, l'ac. tannico.

Il maté è usato soprattutto nell'America del Sud, sotto forma di infuso, come bevanda stimolante e nervina, dato il suo contenuto in caffeina.

RED.

MATERIA

F. *matière*. - I. *matter*. - T. *Materie*. - S. *materia*.

SOMMARIO

Premessa storica

In Occidente le prime speculazioni sul significato del concetto di materia, motivate dal desiderio di ridurre la molteplicità e l'apparente disordine della natura a semplicità e intelligibilità, risalgono ai filosofi greci. Empedocle giunse a concepire gli oggetti materiali quale risultato della composizione, in diverse proporzioni, delle quattro sostanze primordiali terra, acqua, aria e fuoco; queste idee vennero poi elaborate in grande dettaglio da Aristotele, che fornì un'interpretazione teleologica dei cambiamenti cui vediamo essere sottoposti i corpi materiali, basata su tendenze naturali, proprie delle sostanze primordiali dalla cui miscela i corpi stessi risultano formati. A questa linea di pensiero si contrappose quella di Leucippo, successivamente elaborata nei dettagli logici da Democrito di Abdera. Secondo Democrito la m. è costituita da entità indivisibili, gli atomi, che egli assume essere identici da un punto di vista qualitativo e distinguibili fra loro solo per le caratteristiche geometriche di forma e dimensione. Guidati dall'idea che un sistema filosofico deve in qualche misura aiutare l'uomo a liberarsi dalle paure della superstizione, Epicuro e Lucrezio incorporarono l'atomismo di Democrito in un sistema etico, uno schema morale e religioso in cui la natura, liberata dai presagi e dai tabù delle religioni organizzate, viene accettata in tutta la sua maestà e bellezza. La scuola epicurea pensa a una m. costituita da atomi permanenti e indistruttibili, dalla cui combinazione e dai cui movimenti viene a prodursi l'infinita varietà delle cose.

Gassendi, nel 1649, pubblica un trattato che raccoglie gran parte della dottrina atomistica epicurea, mondata però da tutti i suoi connotati ateo-materialistici: gli atomi non sono più eterni, ma creati da Dio.

La graduale transizione dall'alchimia alla chimica, avvenuta nei secc. XVII e XVIII, comportò una più profonda riflessione sul significato scientifico connesso al riconoscimento e all'identificazione delle sostanze materiali. Le aumentate capacità a riconoscere e a classificare le sostanze, con l'abbandono dell'idea di poter trasformare in oro gli altri metalli, portarono ben presto a riconoscere che l'antica idea aristotelica dei 4 elementi primordiali non forniva alcun reale aiuto alla sistematizzazione della conoscenza chimica e allo stabilirsi di connessioni e interrelazioni fra le sostanze materiali che subivano trasformazioni. Quando, nel 1787, lo sviluppo delle tecnologie chimico-fisiche permise a Lavoisier di dimostrare, in diverse reazioni chimiche, la legge di conservazione della massa, quest'ultima quantità divenne l'oggetto di studio per qualsiasi ulteriore ipotesi sulla stabilità e immutabilità della m.

La nozione moderna di atomo e di molecola, avente una fisionomia scientifica, ha cominciato a presentare la propria consistenza solo dopo il 1800. Confermando la vecchia teoria di Boyle (1661), i chimici dimostrarono che le molecole sono costituite da atomi e che questi ultimi esistono sotto diversi tipi: una reazione chimica non muta né il tipo né il numero degli atomi costituenti le sostanze presenti; essa può portare a modificare solo le combinazioni reciproche, trasformando le molecole delle sostanze reagenti in quelle delle sostanze prodotte nella reazione stessa. A questa fase hanno portato contributi fondamentali Dalton e Avogadro, il quale, nel 1811, aveva enunciato il famoso principio per cui, nell'unità di volume dei gas perfetti, è presente, a parità di temperatura e pressione, sempre lo stesso numero di molecole.

Nei primi anni del sec. XIX si era delineata abbastanza nettamente, su basi scientifiche, la struttura corpuscolare della m.; più chiaramente per i gas, meno per i liquidi e i solidi. A costituire la teoria atomica moderna mancava ancora, però, un'altra idea fondamentale: che il calore non fosse una particolare sostanza (calorico) ma fosse legato al moto più o meno intenso delle molecole. Quest'ultima idea venne precisata in forma matematica e sviluppata soprattutto nel caso dei gas perfetti, dando origine alla teoria cinetica dei gas, che si sviluppò rapidamente nella seconda metà dell'800 (Clausius, Maxwell, Boltzmann), ed è oggi una delle costruzioni più complete della fisica teorica. Per mezzo della teoria cinetica dei gas, le proprietà elastiche e termiche dei gas si possono dedurre dalle leggi puramente meccaniche del moto molecolare: la teoria dei gas diviene, quindi, un capitolo della meccanica.

La scoperta delle leggi dell'elettrolisi portò Faraday ad accrescere le conoscenze sulla m., ponendo indirettamente in luce il ruolo svolto dalle forze elettriche nella costituzione dei legami atomici e rendendo possibile la scoperta del quanto elementare d'elettricità, chiamato da Stoney (1890) elettrone.

Nel 1869 il chimico russo Mendelejeff scoprì che le proprietà atomiche non risultavano distribuite a caso poiché, disponendo gli elementi in ordine di p. a. crescente (salvo poche eccezioni), trovava delle successioni di elementi (periodi) caratterizzati da

proprietà fisiche e chimiche analoghe. Oggi si sa che l'ordine di successione nella tabella di Mendelejeff, nota anche con il nome di sistema periodico degli elementi, non è a rigore quello dei p. a. crescenti, bensì quello dei n. a. crescenti.

Nel 1885, Balmer, studiando le lunghezze d'onda λ delle 4 righe spettroscopiche visibili emesse dall'idrogeno, aveva trovato che tutte erano deducibili dalla formula generale

$$\frac{1}{\lambda} = R\left(\frac{1}{n^2} - \frac{1}{m^2}\right) \qquad (1)$$

con n = 2, m = 3, 4, 5 e 6 e $R = 1{,}097 \cdot 10^5\ cm^{-1}$. La formula si rivelò poi molto più generale, essendo in grado di fornire anche i valori delle lunghezze d'onda emesse nell'infrarosso e nell'ultravioletto ponendo, rispettivamente, n = 3 e 4 o n = 1 ed m uguale ai numeri interi maggiori del valore di n fissato. I risultati della spettroscopia furono i primi a gettare seri dubbi sull'indivisibilità degli atomi e sulla loro mancanza di propria struttura interna. Nel 1895, Röntgen scopriva i raggi X, la cui natura rimase controversa per ca. 20 anni. Solo nel 1913 si stabilì inequivocabilmente che i raggi X altro non erano che radiazione elettromagnetica caratterizzata da lunghezze d'onda dello stesso ordine di grandezza delle distanze interatomiche nei cristalli (10^{-8} cm). La radioattività dell'uranio fu scoperta da Becquerel nel 1896, mentre si deve al lavoro di Maria e Pierre Curie l'isolamento di diversi altri elementi radioattivi. Rutherford e Villard stabilirono che la radiazione emessa dalle sostanze radioattive è di tre tipi distinti, caratterizzati da una diversa capacità di attraversare spessori di m.: la componente meno penetrante, le particelle α, costituite da atomi di elio cui siano stati sottratti 2 elettroni; i raggi β, coincidenti con gli elettroni, e i raggi γ, la componente più penetrante, della stessa natura dei raggi X ma con lunghezze d'onda generalmente inferiori. Il risultato più carico di conseguenze, anche dal punto di vista di principio, fu la scoperta, effettuata nel 1902 da Rutherford e Soddy, che la radioattività è sempre associata ad una naturale trasformazione degli elementi: l'atomo aveva così non solo perso l'indivisibilità ma anche la sua caratteristica di immutabilità.

Nella fisica del sec. XIX aveva assunto un ruolo di fondamentale importanza un'altra grandezza, l'energia, cui nell'evolversi dei sistemi spetta un ruolo essenziale, non meno importante di quello della m. Si deve ad Einstein la soluzione, nella sua teoria della relatività ristretta, del problema relativo alla determinazione dei rapporti intercorrenti fra m. ed energia: m. ed energia risultano equivalenti attraverso la celebre formula $E = mc^2$, in cui c è la velocità della luce.

Le difficoltà che restavano all'inizio di questo secolo per la comprensione della struttura della m. erano per la maggior parte legate allo sviluppo di un adeguato modello atomico e alle conseguenze della scoperta dei raggi X e della radioattività. Vi erano, in realtà, anche difficoltà connesse a fenomeni che avrebbero dovuto essere spiegabili mediante la fisica teorica classica, ma che in effetti non lo erano: tali erano la distribuzione spettrale della radiazione termica emessa da un corpo nero, i calori specifici a bassa temperatura dei solidi, e l'esistenza di solo 5 gradi di libertà nel moto, a temperature ordinarie, di una molecola biatomica libera.

Nel 1900, Planck diede inizio all'interpretazione del secondo gruppo di difficoltà, riuscendo a spiegare lo spettro del corpo nero con l'ipotesi che l'emissione o l'assorbimento di radiazione da parte della m. avvenissero per quanti discreti, ciascuno dei quali dotato di un'energia uguale alla frequenza della radiazione moltiplicata per una costante universale, h (detta costante di Planck). L'ipotesi dei quanti venne in seguito usata da Einstein per interpretare alcuni fatti sperimentali dell'effetto fotoelettrico. In tal modo venne chiaramente a stabilirsi il carattere dualistico della radiazione, che alcune volte si comporta come un fenomeno ondulatorio e altre volte come un flusso di quanti corpuscolari.

Circa nello stesso periodo divenne evidente che, non solo nel caso della radiazione elettromagnetica, ma anche per i parametri misurabili dei sistemi atomici, si presentavano soltanto valori discreti: ciò fu dimostrato dalle teorie di Einstein e Debye sui calori specifici dei solidi, dalla classificazione di Ritz delle righe spettrali, dall'esperimento di Franck e Hertz sulle perdite discrete di energia da parte di elettroni nelle collisioni con atomi e, alquanto più tardi, dall'esperienza di Stern e Gerlach, che dimostrò che la componente del momento magnetico di un atomo lungo la direzione di un campo magnetico esterno assumeva soltanto valori discreti.

La fisica teorica del primo quarto di questo secolo contiene, quindi, due importanti deduzioni, ignote alla fisica anteriormente al 1900: il carattere dualistico onda-corpuscolo per la radiazione elettromagnetica e l'esistenza di valori discreti, quantizzati, per le grandezze fisiche.

Una terza ipotesi teorica fu proposta, nel 1924, da de Broglie, che suggerì che anche la m. potesse avere un carattere dualistico corpuscolo-onda, supponendo l'esistenza di una relazione fra la lunghezza d'onda dell'onda associata alla m. e la quantità di moto della particella materiale in studio. Fino a quel tempo ogni esperimento aveva mostrato che la m. era composta di particelle newtoniane discrete; nel 1927, Davisson e Germer e, nel 1928, Thomson osservarono invece, indipendentemente, la diffrazione di elettroni da parte dei cristalli, confermando così l'ipotesi essenziale di de Broglie.

Con i lavori di Planck sulla radiazione del corpo nero e con quelli di Einstein e Debye ebbe inizio quella che oggi è chiamata la teoria quantistica della struttura della m.

Secondo il punto di vista moderno tre particelle elementari risultano essere gli ultimi costituenti della m.: l'elettrone, il protone e il neutrone. Varie combinazioni di neutroni e protoni portano alla formazione delle poche centinaia di nuclei atomici distinti oggi conosciuti. Ogni protone presenta una carica elettrica positiva, pari a $1{,}6 \cdot 10^{-19}$ C, e una massa di ca. 10^{-24} g. La massa del neutrone è praticamente identica a quella del protone, mentre la sua carica elettrica è nulla. Gli elettroni presentano una carica uguale a quella che caratterizza i protoni, ma di segno opposto, mentre la loro massa è ca. 1/2000 di quella del protone.

Dirac, col suo lavoro sugli stati ad energia negativa dell'elettrone, ha, per primo, portato al concetto di antimateria. L'antimateria è costituita da particelle elementari aventi la stessa massa e carica di quelle che costituiscono la m. ordinaria, ma con carica elettrica di segno opposto: si parla, in questo caso, di positrone, di antiprotone e di antineutrone. Nel caso di particelle neutre è il momento magnetico a possedere segno opposto a quello che caratterizza la particella. Tutte le antiparticelle, eccetto il positrone che è presente nella radioattività artificiale indotta in diversi radioisotopi, vengono prodotte solo in collisioni ad altissima energia, quali quelle ottenibili con le moderne macchine acceleratrici. L'antimateria, se non viene in contatto con la m. ordinaria, presenta lo stesso grado di stabilità di quest'ultima; ciò ha fatto ipotizzare l'esistenza di un antiuniverso, costituito da antigalassie, antistelle e antipianeti. Se però un antiprotone si avvicina a più di 10^{-13} cm da un protone, anche per solo 10^{-23} sec, la coppia protone-antiprotone si annichila e le loro masse si trasformano in energia. Un grammo di antimateria, annichilandosi sulla Terra con un grammo di m., porterebbe al rilascio di un'energia pari a ca. 50 milioni di kilowattora. Nei processi elementari di annichilazione l'energia rilasciata non viene però emessa sotto forma di fotoni, cioè di quanti della radiazione elettromagnetica, ma sotto forma di nuove particelle, note con il nome di mesoni π (pioni). Secondo la teoria di Yukawa, del 1935, i pioni devono essere considerati i quanti del campo di forza nucleare, così come i fotoni sono i quanti del campo elettromagnetico.

Struttura atomica e nucleare della materia

All'inizio del secolo si era venuta accumulando una numerosa serie di dati sperimentali in aiuto all'idea che tutti gli elementi chimici fossero costituiti da atomi; ma la natura di queste particelle rimaneva sostanzialmente ignota.

L'unico dato su cui si era praticamente certi era che gli atomi dovessero contenere elettroni e che questi, e quindi le forze elettriche, dovessero svolgere un ruolo di fondamentale importanza nella loro struttura. Dato però che, in generale, gli atomi si presentano come elettricamente neutri, si era costretti ad ipotizzare l'esistenza di cariche positive che facessero equilibrio agli elettroni. Nel 1898, J. J. Thomson propose un modello in cui l'atomo era costituito da una nube diffusa di carica positiva, nella quale erano immersi gli elettroni. A questo modello se ne contrapponeva un altro, con una concezione molto diversa, quella dell'atomo analogo ad un sistema solare, con la carica positiva al centro, avente le funzioni del Sole e gli elettroni quelle dei pianeti. In realtà questo secondo modello non presentava minori difficoltà concettuali di quello di Thomson, tanto che non sembrava vi fossero chiare ragioni per far prevalere una concezione sull'altra. Tale idea fu ripresa, con successo, da Rutherford nel 1911. Rutherford fu spinto ad un'analisi più approfondita del modello solare sulla base dei risultati ottenuti nel 1908 da Geiger e Marsden, in una serie di importanti esperimenti sui processi di diffusione delle particelle α da parte degli atomi. Rutherford analizzò i risultati ottenuti da Geiger e Marsden, giungendo alla conclusione che questi si accordavano perfettamente con quelli che si dovevano attendere nel caso in cui l'atomo fosse concepito come un sistema solare nel cui Sole risultasse concentrata la quasi totalità della massa dell'atomo. Questo portò all'abbandono del modello di Thomson, a favore di quello che prese il nome di modello nucleare dell'atomo, o atomo di Rutherford. Secondo il modello di Rutherford, valido tutt'oggi nella sua concezione, la massa dell'atomo è praticamente tutta concentrata in un nucleo molto piccolo rispetto all'atomo stesso; le sue dimensioni sono dell'ordine di 10^{-13} cm, mentre quelle dell'atomo risultano dell'ordine di 10^{-8} cm, cioè 100.000 volte più grandi. Attorno al nucleo, distribuiti nel volume dell'atomo, ruotano gli elettroni. Se indichiamo con Z il numero di elettroni caratteristici di un dato atomo (Z prende il nome di n. a.) e con e la carica dell'elettrone, Ze sarà la carica positiva trasportata dal nucleo, in modo che l'atomo stesso risulti elettricamente neutro. Osserviamo che, poiché le dimensioni dell'elettrone sono dello stesso ordine di grandezza di quelle del nucleo, dobbiamo concludere che l'atomo è in gran parte caratterizzato da enormi spazi vuoti, anche più di quanto non lo sia il sistema solare. Un sistema atomico di questo tipo non può, naturalmente, essere statico, altrimenti sarebbe instabile. Bisogna, quindi, pensare ad un equilibrio dinamico: gli elettroni circolano attorno al nucleo perché la forza centrifuga che tenderebbe a farli sfuggire verso l'esterno viene equilibrata dalla forza attrattiva coulombiana del nucleo.

Anche il modello di Rutherford urta, però, contro difficoltà che, nell'ambito della fisica classica, sono insormontabili. Per la teoria classica dell'elettromagnetismo, un elettrone che circola su un'orbita equivale ad una corrente oscillante, cioè, in pratica, ad un'antenna che irradia un'onda elettromagnetica ed emette, pertanto, energia. Poiché l'energia posseduta dall'elettrone è, invece, limitata, esso dovrebbe finire per perderla tutta e cadere sul nucleo. L'elettrone, irraggiando energia, spiralizzerebbe verso il nucleo entro tempi dell'ordine di 10^{-8} sec.

L'interpretazione teorica delle regolarità che si presentavano nello spettro dell'atomo di idrogeno (tipica la serie di Balmer) è stata data, nel 1913, da Bohr ed ha rappresentato, nella storia della fisica, il primo tentativo, coronato da successo, di costruire una meccanica atomica che fosse adatta al modello dell'atomo di Rutherford.

Per spiegare l'emissione di radiazione caratteristica da parte degli atomi, Bohr propose due ipotesi fondamentali, che costituirono una rivoluzione nel modo di pensare di quel periodo. La prima ipotesi consisté nell'affermare che un elettrone non può descrivere, intorno al nucleo, qualsiasi tipo di orbita ma soltanto certe particolari orbite, in numero discreto. Le orbite possibili devono soddisfare ad opportune condizioni, che prendono il nome di «condizioni quantiche». Poiché ad ogni orbita corrisponde un valore di energia, anche questa assume valori discreti. Inoltre, in aperta contraddizione con la teoria classica di Maxwell, per quanto il moto dell'elettrone intorno al nucleo sia accelerato, Bohr ipotizza che non si ha emissione di onde elettromagnetiche quando l'elettrone si muove in una di queste orbite discrete. La seconda ipotesi riguarda la possibilità di assorbimento o di emissione di radiazione da parte di un atomo, e afferma che la radiazione viene emessa o assorbita in seguito ad una transizione di elettroni da un livello di energia ad un altro. Questo tipo di transizione viene chiamata salto quantico. Ad es., se per un elettrone in seno ad un atomo sono permessi due valori dell'energia E_1 ed E_2, e il secondo risulta maggiore del primo, si può avere assorbimento di radiazione o emissione sotto forma di fotoni tali che $h\nu = E_2 - E_1$, essendo ν la frequenza della radiazione emessa.

Per assegnare una condizione di quantizzazione atta ad individuare le varie orbite discrete richieste dal suo modello, Bohr postulò che dovesse risultare quantizzato, di un elettrone orbitante attorno al nucleo, il momento della quantità di moto (o momento angolare). Secondo Bohr, il momento angolare L dell'elettrone, in un atomo, è sempre multiplo di $\frac{h}{2\pi}$ per cui:

$$L = n\frac{h}{2\pi} = n\hbar \qquad (2)$$

essendo n un numero intero che prende il nome di numero quantico principale.

Poiché la quantità $h/2\pi$ compare molto spesso in fisica atomica, le si è attribuito un proprio simbolo, $\hbar$, che si legge «h tagliata» ed è uguale a $1{,}0546 \cdot 10^{-27}$ erg · sec $= 6583 \cdot 10^{-16}$ eV · sec). Questo numero quantico ha un significato fisico ben preciso e sta ad indicare che, per ogni valore di n, l'elettrone che si trova in una data orbita ha un ben definito valore di energia.

Bohr introdusse la seguente denominazione per le varie orbite, corrispondenti a vari valori di n:

n =	1	2	3	4	5	6	7
strato =	K	L	M	N	O	P	Q

Le varie orbite, corrispondenti a diversi valori di n, si chiamano strati. Pertanto si parlerà di strato K per n = 1, di strato L per n = 2 e così via.

Gli n valori dei livelli di energia sopra considerati non consentono, specialmente per gli elementi diversi dall'idrogeno, di rappresentare in maniera completa tutti i dettagli dello spettro. Uno spettroscopio di buon potere risolutivo mostra che alcune righe degli spettri sono realmente righe semplici, altre invece possono esser risolte in righe multiple, corrispondenti a deboli variazioni di frequenza. Si osserva, inoltre, che per influenza di un campo magnetico sulla sorgente luminosa si può provocare una scissione delle righe dello spettro.

Sommerfeld, nel tentativo di chiarire gli spettri, apportò una modifica al modello dell'atomo di Bohr, introducendo ulteriori traiettorie possibili per l'elettrone nell'atomo. Mentre Bohr ammetteva soltanto traiettorie circolari, Sommerfeld ammise anche la possibilità di traiettorie ellittiche, riuscendo a spiegare, almeno in parte, la complessità degli spettri osservati sperimentalmente.

La teoria di Sommerfeld precisa per un dato valore dell'ener-

gia, o strato, individuato dal numero quantico principale, qual è la forma dell'orbita ellittica e quante sono le orbite ellittiche possibili.

Per fare questo bisogna introdurre un nuovo numero quantico, che prende il nome di numero quantico secondario o numero quantico azimutale l; esso può assumere, per uno strato a numero quantico principale n, i seguenti valori:

$$l = 0, 1, 2, \ldots, n - 1$$

corrispondenti a sottostrati di elettroni che si indicano con le lettere s, p, d, f, g,...

Una volta noti i valori dei numeri quantici n ed l, sono definite anche le forme delle diverse ellissi possibili. Infatti, se si indicano con b e con a rispettivamente l'asse minore e l'asse maggiore dell'elisse, vale l'espressione:

$$\frac{b}{a} = \frac{l+1}{n} \tag{3}$$

Per $l = n - 1$ si ha $b = a$, cioè la traiettoria è un cerchio.

I lavori effettuati da Zeeman (1896) e Stark (1910) sull'effetto dell'azione di campi magnetici ed elettrici sugli spettri atomici di emissione portarono però alla conclusione che non tutti i piani passanti per il nucleo sono permessi per lo sviluppo delle orbite elettroniche, poiché si verifica l'esistenza di una quantizzazione delle giaciture possibili (quantizzazione spaziale).

In conseguenza di queste osservazioni, ciascuna delle orbite definite dal numero secondario l può suddividersi in $2l + 1$ orbite elementari, estremamente vicine, le cui caratteristiche si definiscono in funzione di un parametro m, detto numero quantico magnetico, che può assumere i $2l + 1$ valori compresi fra $-l$ ed l, compreso lo zero.

Così, ad es., per $n = 2$, quando l assume il valore 0, m assume un solo valore, uguale allo zero; quando $l = 1$, m assume i tre valori $-1, 0, +1$.

Per dare un quadro completo del modello dell'atomo di Bohr-Rutherford, si deve aggiungere che alcune ulteriori complicazioni degli spettri di righe spinsero a ritenere che gli elettroni, oltre ad essere animati da un moto orbitale intorno al nucleo, fossero animati anche da un moto di rotazione su sé stessi, proprio come i pianeti. L'ipotesi dell'elettrone ruotante fu formulata nel 1925 da Uhlenbeck e Goudsmit e porta ad assegnare a queste particelle un numero quantico di *spin* (parola inglese che indica la rotazione su sé stesso) che può assumere il valore $+1/2$, se la rotazione dell'elettrone ha lo stesso senso della rotazione nell'orbita, e $-1/2$ nel caso contrario.

Per individuare completamente gli elettroni all'interno di un atomo è necessario conoscere quattro numeri quantici, precisamente n, l, m, s. Ciascuno di questi ha un proprio significato fisico: il primo numero quantico n, denominato numero quantico principale, dà una misura dell'energia dell'elettrone nell'orbita; il secondo, l, detto numero quantico secondario, dice quanto vale il momento della quantità di moto dell'elettrone nel suo moto orbitale; il terzo, m, detto numero quantico magnetico, precisa il piano di giacitura dell'orbita, e infine il quarto, lo *spin*, dà delle informazioni sul moto di precessione.

Un importante principio, dovuto a Pauli, permette di stabilire il numero di elettroni che si possono trovare in uno strato, in un sottostrato e in un'orbita elementare. Secondo questo principio, che viene detto di esclusione, nella nuvola elettronica che circonda il nucleo di un atomo non si possono avere due elettroni caratterizzati dagli stessi quattro numeri quantici.

L'impenetrabilità della m., che si manifesta nel fatto che i liquidi e i solidi sono poco compressibili, può anche essere considerata una conseguenza del principio di Pauli. Infatti, se due nuclei appartenenti a due atomi potessero avvicinarsi l'uno all'altro, lasciando gli elettroni intorno ad essi indisturbati, alla fine i nuclei verrebbero a coincidere, e più di un elettrone appartenente originariamente ad atomi diversi si verrebbe a trovare nella stessa orbita, cioè ad avere gli stessi numeri quantici. In effetti la repulsione esistente tra due atomi che si avvicinano deriva dall'aumento di energia degli elettroni, causato dalla tendenza che essi hanno di evitare l'uno l'orbita dell'altro, per ottemperare al principio di esclusione di Pauli.

Come si è già avuto modo di dire in precedenza, esistono in natura sostanze che spontaneamente emettono particelle α e β, cioè nuclei di elio ed elettroni. Questa fondamentale osservazione, collegata con l'idea, ormai acquisita, che i fenomeni radioattivi presentano la propria sede direttamente nel nucleo atomico, portò a formulare l'idea che anche il nucleo non fosse l'ultimo costituente della m., ma fosse anch'esso costituito da particelle elementari più semplici. Già nel 1816 Prout suggeriva che tutti i p. a., A, dovessero essere espressi mediante numeri interi, tutti multipli interi del p. a. dell'idrogeno. L'idea che sta alla base di questa conclusione era che tutti i possibili elementi della tavola di Mendelejeff dovessero essere costituiti da un numero più o meno grande di atomi di idrogeno, che veniva riguardato come il mattone con cui erano poi costruiti tutti gli elementi esistenti in natura. L'ipotesi di Prout fu però abbastanza presto scartata, perché una strumentazione più raffinata mostrò ben presto l'esistenza di sostanze i cui p. a. erano descritti da numeri frazionari.

L'idea che tutti gli elementi fossero costituiti dall'aggregarsi di un numero più o meno grande di atomi di una sostanza base ricevette nuovo impulso nei primi anni di questo secolo, quando lo studio approfondito degli elementi radioattivi portò alla scoperta dell'isotopia (v. ISOTOPI). Si trovò che molte specie atomiche presentavano masse diverse pur appartenendo allo stesso elemento, con uguale n. a. e, quindi, identiche proprietà chimiche: queste diverse specie di uno stesso elemento prendono il nome di isotopi dell'elemento stesso. Per es., nel caso del piombo, si riuscirono ad isolare ben sette isotopi, di cui quattro risultarono radioattivi (a masse rispettivamente 210, 211, 212, 214) mentre gli altri tre (a masse 206, 207 e 208) risultarono stabili. I nuclei di tutti questi isotopi presentano lo stesso valore di carica, hanno cioè lo stesso n. a., e sono completamente indistinguibili dal punto di vista delle loro proprietà chimiche. Tutti i differenti isotopi di un elemento presentano lo stesso numero di elettroni esterni, descriventi le stesse orbite attorno al nucleo, e si distinguono uno dall'altro solo per le loro masse atomiche. L'osservazione che tutte le masse atomiche degli isotopi di un elemento erano molto bene espresse da numeri molto vicini ai numeri interi, portò Aston a formulare la sua regola del numero intero. Questa regola, che in realtà altro non è che una formulazione modificata dell'ipotesi di Prout, impone che tutti i p. a. debbano essere esprimibili con numeri molto vicini a quelli interi, e spiega l'esistenza di p. a. frazionari come causati dalla presenza di due o più isotopi, ognuno dei quali presenta invece dei valori di A interi. Molti elementi, infatti, si trovano in natura sotto forma di miscele di isotopi; per es., il cloro è in effetti sempre un miscuglio di due suoi isotopi i cui p. a. soddisfano molto bene la regola di Aston, poiché valgono 34,98 e 36,98 rispettivamente, cioè ca. 35 e 37.

Mettendo insieme la regola del numero intero e le proprietà del nucleo dell'atomo di idrogeno, si giunse alla conclusione che tutti i nuclei atomici sono costituiti da nuclei di idrogeno, e al nucleo dell'atomo di idrogeno, per indicare con maggiore forza la sua importanza come costituente fondamentale di tutti gli atomi, si dette un nome speciale, quello di protone.

La scoperta dell'esistenza del neutrone, effettuata da

Chadwick nel 1932, servì ad eliminare l'*impasse* in cui si erano venuti a trovare i fisici nucleari quando era stata verificata, sia teoricamente che sperimentalmente, l'impossibilità da parte degli elettroni di agire come costituenti elementari del nucleo insieme ai protoni. Poiché infatti la massa dei neutroni coincide praticamente con quella del protone, non vi era più il problema di annullare le cariche in più contenute nel nucleo e trasportate dai protoni che lo costituivano; se Z erano gli elettroni costituenti la nuvola elettronica dell'atomo, e quindi se Z era il n. a. dell'elemento in studio, bastava supporre che il nucleo contenesse solo Z protoni, per raggiungere il valore di carica desiderato. Il valore della massa si ottiene, da questo punto di vista, aggiungendo agli Z protoni un numero di neutroni sufficienti a riportare il numero di massa A al valore desiderato. Ne consegue abbastanza direttamente che il numero di neutroni coincide esattamente con la differenza A—Z fra il numero di massa e quello atomico, mentre quest'ultimo rappresenta anche il numero di protoni contenuti nel nucleo. Il protone e il neutrone, per tenere conto del ruolo da questi svolto come costituenti il nucleo atomico, vengono molte volte indicati con il nome generico di nucleoni.

L'idea che l'intero universo fisico consista di una miriade di poche particelle fondamentali che stabiliscono la sua evoluzione tramite le loro mutue interazioni, si perde nella notte dei tempi. Oggi, pur essendo tutti profondamente convinti della giustezza di questa ipotesi, si è ancora ben lontani dall'avere una chiara e completa conoscenza di queste particelle elementari e delle ragioni del loro comportamento.

L'esistenza delle particelle elementari è stata ipotizzata nello sforzo, tipico dell'uomo, di porre ordine nella diversità della natura, e anche il loro generico nome suggerisce il ruolo che si vuole loro affidare di ultime e indivisibili entità costituenti la mutevole realtà che ci circonda. Sfortunatamente, però, per l'esigenza di ordine e di semplicità, troppe particelle elementari sono state scoperte, e sebbene di queste solo un numero relativamente basso risulta essere stabile quando sono libere nello spazio, tutte, in qualche modo, contribuiscono a costituire la struttura e il comportamento della m.

Spiegato completamente il decadimento β con l'ipotesi dell'esistenza di una nuova particella, il neutrino, si suppose per un certo tempo di avere esaurito le particelle elementari, che risultavano quindi essere il protone, il neutrone, l'elettrone, il neutrino, il fotone e le rispettive antiparticelle. In realtà non è stato così. Gli studi sempre più perfezionati e gli esperimenti effettuati con macchine acceleratrici ad energie sempre più elevate hanno portato ad un costante aumento del loro numero. Gell-Mann e Zweig, nel 1963, hanno proposto, indipendentemente, che tutte le particelle possano essere intese come costituite da tre «oggetti» subnucleari; Gell-Mann ha chiamato questi ipotetici oggetti *quarks*, con un vocabolo, dal significato incerto, usato da James Joyce nel suo romanzo «*Finnegans Wake*» («La veglia dei Finnegan»). I barioni sarebbero formati ciascuno da tre *quarks*, i mesoni da un *quark* e un *antiquark*. La proprietà più strana ipotizzata per i *quarks* è la loro carica, che dovrebbe essere frazionaria, rispettivamente pari a $+ 2/3$, $- 1/3$ e $- 1/3$ di quella elettronica.

Sebbene siano stati ideati molti esperimenti per rivelare i *quarks*, non si sono ancora avuti risultati inoppugnabilmente positivi. Se esistono, i *quarks* devono essere legati fra loro con energie di legame enormi, tanto da essere necessarie energie altissime per rimuoverli dalle «particelle elementari» note.

Molecole e cristalli

I corpi puri e le mescolanze si presentano in tre stati fisici: solido, liquido e gassoso. Le proprietà dei gas s'interpretano considerando ogni corpo puro gassoso come costituito da un insieme di particelle, tutte identiche, chiamate molecole. La molecola è formata da atomi uniti da legami chimici; la molecola di un corpo puro gassoso è la più piccola parte di m. che possa esistere allo stato libero senza perdere le proprietà caratteristiche del corpo. Le molecole sono raggruppamenti di atomi le cui energie d'interazione risultano forti (legami chimici [v.]), tanto che per romperli è necessario l'apporto esterno di energia (temperatura elevata, radiazioni, etc.). A causa della libertà totale di spostamento delle molecole e del loro volume trascurabile (covolume), un gas non presenta né forma propria né volume definito, se non quelli del recipiente che lo contiene. Quando si raffredda un gas, al disopra di una certa pressione, si forma un liquido. Le molecole risultano molto vicine fra loro e legate da interazioni tra le cariche elettriche (nuclei ed elettroni) possedute da ciascuna molecola. Queste forze intermolecolari sono ancora molto deboli rispetto all'energia dei legami chimici. L'agitazione termica è tale che le molecole possiedono ancora una certa libertà di movimento: il loro volume risulta quindi definito, ma facilmente deformabile. Questo disordine rende molto complesso lo studio della fisica dello stato liquido. Nello stato solido l'energia dovuta all'agitazione termica è inferiore a quella delle forze intramolecolari. Le molecole sono disposte le une rispetto alle altre a distanze d'equilibrio definite e l'ordine non è turbato, almeno nel suo insieme, dall'agitazione termica. Si riscontrano così, tra i corpi solidi, varie strutture, le più semplici delle quali sono strutture cristalline tridimensionali (v. CRISTALLINO STATO). Gli atomi, gli ioni o le molecole vi sono disposti regolarmente in piani, detti piani reticolari. La disposizione dei piani reticolari definisce un reticolo cristallino i cui nodi sono occupati da atomi, ioni o molecole. Le distanze tra piani reticolari vengono determinate per mezzo della diffrazione dei raggi X, la cui lunghezza d'onda è proprio dell'ordine di grandezza delle distanze da misurare. La determinazione della struttura cristallina dei solidi è stata anche effettuata servendosi della diffrazione degli elettroni e di quella dei neutroni.

I corpi solidi non cristallini si dicono appartenere allo stato amorfo, un tipico esempio essendo fornito dal vetro. Oggi si è portati ad ammettere che tutti i corpi puri, allo stato solido, abbiano struttura cristallina e che i corpi amorfi come il vetro, per quanto considerati come solidi per gli effetti pratici, siano realmente liquidi sopraffusi, con coefficiente di attrito interno elevatissimo. I corpi amorfi e a struttura microcristallina disordinata sono isotropi, al contrario dei corpi monocristallini, che risultano essere anisotropi nella stragrande maggioranza delle loro proprietà macroscopiche.

In particolari condizioni, anche sulla Terra si realizzano, sia pure per tempi brevi, stati di equilibrio corrispondenti a temperature enormemente più grandi di quelle implicitamente assunte nella precedente discussione sui diversi stati di aggregazione. Questi stessi stati di equilibrio sono invece sempre realizzati sul Sole e sulle altre stelle, su cui vengono raggiunte temperature anche di milioni di gradi. In queste situazioni non ha più senso parlare dei legami molecolari e dei legami che tengono uniti gli elettroni ai nuclei, a costituire gli atomi. In questo caso la m. si presenta sotto forma di plasma, definito da Langmuir come «...un miscuglio di cariche di segno

opposto, all'incirca numericamente uguali, con grande mobilità di almeno una delle due specie».

Il plasma è considerato come il quarto stato di aggregazione della m.: più del 99,9% della materia che costituisce l'universo si trova sulle stelle in questo stato di aggregazione. Sulla Terra devono essere considerati plasmi naturali il fuoco, il fulmine e le aurore boreali.

La teoria dell'ottetto, proposta nel 1916 da Lewis, fonda sugli elettroni atomici l'interpretazione dei legami chimici. Secondo Lewis gli atomi che si associano in molecole hanno una configurazione elettronica stabile formata da 2 (il caso dell'idrogeno) o 8 elettroni periferici, che permette loro di raggiungere la configurazione di un gas raro. La regola dell'ottetto presenta, comunque, numerose eccezioni, soprattutto per composti formati da atomi situati nei periodi superiori o uguali a $n = 3$ nel sistema periodico degli elementi. Una spiegazione più generale del legame chimico è stata ottenuta applicando i risultati della meccanica ondulatoria allo studio della stabilità delle molecole.

Quando due atomi A e B sono a grande distanza l'uno dall'altro, si instaura fra loro un'attrazione molto debole, dovuta alle interazioni elettrostatiche che si esercitano fra le diverse cariche. Quando si avvicinano a una certa distanza, le loro nuvole elettroniche si sovrappongono e, se è possibile lo scambio degli elettroni fra i due atomi e l'accoppiamento dei loro *spin*, si raggiunge la stabilizzazione del sistema e la formazione di un legame chimico.

Quando due atomi di uno stesso elemento si combinano si ha una ridistribuzione degli elettroni che porta a completare l'ottetto esterno e prende origine una struttura simmetrica ed elettricamente neutra: il composto che ne risulta si dice non polare. Se gli atomi differiscono nelle loro affinità per gli elettroni e per la loro diversa grandezza e struttura, gli elettroni si addenseranno attorno ad un atomo piuttosto che ad un altro; la disposizione delle cariche elettriche non sarà più uniformemente distribuita nelle molecole e prenderà origine un legame covalente polare. Se poi la differenza nell'affinità elettronica è talmente grande da determinare il distacco di uno o più elettroni da un atomo e trasferimento ad un altro, prenderà origine un legame eteropolare o coulombiano e il composto risulterà ionico.

Caratteristiche interessanti presentano composti formati dall'idrogeno combinato con atomi di elementi fortemente elettronegativi quali il fluoro, l'ossigeno e l'azoto. In questi particolari composti gli atomi sono più o meno polarizzati per un particolare tipo di forze d'attrazione che agisce tra le molecole stesse e che prende il nome di legame a idrogeno (v.). Le molecole vengono ad essere reciprocamente legate mediante un atomo d'idrogeno che si trova ad essere unito a due atomi contigui del secondo elemento. Il legame a idrogeno è più debole del legame ionico e di quello covalente, ma risulta più intenso delle ordinarie forze di van der Waals. Poiché il legame a idrogeno è di natura elettrostatica, solo gli atomi fortemente elettronegativi quali il fluoro, l'ossigeno e l'azoto possono formarlo. L'acqua è una tipica sostanza le cui proprietà sono caratterizzate dal legame a idrogeno.

Dallo studio chimico-fisico dei gas risulta che tutte le molecole neutre esercitano tra loro deboli forze di attrazione, dovute alla mutua interazione, che vengono chiamate forze di van der Waals. Queste interazioni assicurano la coesione dei liquidi e dei solidi e sono in parte modificate alla fusione e all'ebollizione. Per concludere, resta da menzionare un ultimo tipo di legame, responsabile delle strutture metalliche. Il modello utilizzato per rappresentare il legame metallico comprende un reticolo regolare di ioni positivi, paragonati a sfere tangenti, immersi nella nube dei loro elettroni di valenza delocalizzati in tutto il cristallo. Il legame metallico è meno rigido del legame covalente: i metalli potranno quindi essere deformati sotto l'azione di forze esterne e ciò spiega le loro caratteristiche proprietà di duttilità e malleabilità. I metalli sono eccellenti conduttori di elettricità; una debole differenza di potenziale provoca una corrente di elettroni relativamente intensa, tanto da provocare un riscaldamento del metallo (effetto Joule). Sono stati proposti diversi modelli per descrivere il legame metallico e interpretare la grande mobilità degli elettroni. Fondamentale è il modello detto a bande, proposto da Bloch nel 1928.

V. anche: AMORFO STATO (I, 1554); CRISTALLINO STATO (IV, 1524); ELEMENTI CHIMICI (V, 871); ENERGIA (V, 2140); GASSOSO STATO (VI, 2173); ISOTOPI (VIII, 576); LEGAMI CHIMICI (VIII, 1309); LIQUIDO STATO (VIII, 2165); MECCANICA QUANTISTICA; SOLIDO STATO.

Bibliografia

Châtelet F., *Storia della filosofia*, 1975, Rizzoli, Milano.
O'Connor R. F., *Chemical Principles and Their Biological Implications*, 1974, Hamilton, Santa Barbara.
Toraldo di Francia G., *L'indagine del mondo fisico*, 1976, Einaudi, Torino.

MARTINO GRANDOLFO

MATERIALI IMPIANTABILI

F. *matériaux implantables.* - I. *implantation materials.* - T. *Einpflanzungsstoffe.* - S. *materiales de implantación.*

SOMMARIO

Generalità

Per materiale impiantabile s'intende ogni materiale da costruzione in senso lato che possa essere incorporato in un organismo vivente allo scopo di adempiere a una funzione di riparazione, sostituzione o miglioramento di organi o tessuti, deficitari o mancanti.

L'impianto di un materiale differisce essenzialmente da un trapianto o da un innesto (etero-, omo- o autoinnesto), che operano sostituzioni con materiale biologico vivente, e che perciò si propongono di ottenere funzioni anche vitali.

Una parziale comunanza di problemi vi è invece tra materiali da impianto e materiali usati per circuiti e organi di applicazione extracorporea, almeno per la parte di essi che svolge la sua funzione a contatto col sangue o con liquidi biologici.

Esistono inoltre diverse coincidenze tra i problemi generali posti dai m. i. e quelli creati dalla preparazione dei contenitori di alimenti e farmaci, o dalla costruzione di presidi medici, per i quali sorgono questioni relative alla tossicità per cessione di sostanze, e in qualche caso all'azione che essi possono avere nel contatto intimo con tessuti od organi (attrezzi chirurgici, siringhe, contraccettivi, cateteri, etc.).

I m. i. differiscono invece sostanzialmente dai farmaci di base macromolecolare, che sono in genere solubili ed entrano in un'interazione chimica o chimicofisica diretta con gli ambienti biologici. Non si può tuttavia escludere che un m. i. sia atto ad incorporare e trattenere in superficie un farmaco (in senso proprio o improprio) in modo tale che questo per alcuni aspetti sia da considerare parte integrante del materiale stesso (pellicole idrofile innestate su materiali idrofobi, strati protettivi di materiale antisettico, anticoagulante, antiflogistico, etc.).

Il concetto di m. i. è fondato su quello di materiale da costruzione sviluppatosi nella tecnica. Per materiale, infatti, s'intende in generale qualunque sostanza o miscela di sostanze dotata di proprietà meccaniche, fisiche e chimiche tali da consentire alla costruzione o manufatto di svolgere adeguatamente, e con appropriato margine di affidabilità, la funzione prevista, resistendo a tutte le sollecitazioni meccaniche (sforzi), fisiche (solventi, radiazioni, temperatura, etc.) e chimiche (agenti corrosivi, degradanti, etc.), sia connesse con la funzione stessa, sia provenienti dall'ambiente. La resistenza meccanica,

grande o modesta che sia, è in genere il requisito essenziale di un materiale, che deve essere mantenuto al livello desiderato attraverso la difesa rappresentata dalla resistenza fisica e chimica. Il concetto di resistenza è così legato non solo all'intensità delle sollecitazioni tollerabili, ma anche alla durata del materiale nel regime completo di sollecitazioni cui è sottoposto. In tal senso è chiaro che il giudizio sulla resistenza è sempre relativo, in quanto nessun materiale può o deve resistere indefinitamente, ma è sufficiente che esso adempia ad un compromesso giudicabile soddisfacente in pratica nella risoluzione di uno specifico problema.

Queste considerazioni, del tutto generali, assumono il loro più ampio significato nel caso dei m. i., i quali devono assolvere alla loro funzione negli ambienti biologici, la cui aggressività chimica e chimicofisica è multiforme, e comunque eccezionale, rispetto a quella che si verifica nei più normali o diffusi impieghi tecnici.

La natura e i tipi di m. i. sono in genere selezionati partendo dalla considerazione dei materiali messi a disposizione dalla tecnica. Questa ha da tempo trovato soluzioni ottimali in tre tipi di sostanze, che costituiscono le tre categorie in cui possono essere classificati i materiali: metallici, inorganici e organici. I primi devono la loro resistenza all'intenso legame, del tipo definito «metallico», che tiene assieme gli atomi costituenti. I secondi (cementi, conglomerati, vetri inorganici, materiali ceramici, refrattari, rocce, etc.) sfruttano aggregazioni atomiche dovute a legami di valenza primaria del tipo essenzialmente «eteropolare» (elettrostatico), avente tuttavia una percentuale rilevante di legame «covalente» (quantomeccanico), che limita la solubilità in ambienti acquosi o comunque polari. Nel caso più frequente i materiali inorganici utilizzano classi di composti di una certa complessità e versatilità messi a disposizione dalla chimica inorganica, contenenti in proporzioni rilevanti silicio e ossigeno (silice, silicati). I materiali organici, invece, trovano la loro base nella stabilità dei legami tra atomi di carbonio, o tra questi e atomi di pochi altri elementi (azoto, ossigeno, solfo, etc.), di tipo sostanzialmente covalente, caratteristici dei composti della chimica organica. Essi costituiscono manufatti oggi assai noti nella pratica, quali materie plastiche, vetri organici, gomme, fibre, filamenti, film, vernici, rivestimenti protettivi, tessuti, fibridi (carte, feltri, tessuti-non-tessuti e altri).

I materiali metallici sono di natura non molecolare (essenzialmente aggregati di tipo cristallino); i materiali organici sono invece tutti di natura molecolare, mentre quelli inorganici presentano, a seconda della composizione chimica, l'uno o l'altro dei due tipi di aggregazioni atomiche. In tutti i casi in cui vi è la molecolarità, la resistenza meccanica diviene una proprietà apprezzabile o rilevante, e perciò la sostanza diviene un materiale, solo se la dimensione delle molecole è pure rilevante, in quanto i legami tra molecole (di valenza secondaria, di van der Waals, di idrogeno, etc.) sono di energia molto inferiore a quella dei legami di valenza primaria nell'interno di ogni molecola. Conseguentemente tutti i materiali organici, e alcune classi di quelli inorganici, sono di costituzione «macromolecolare», cioè sono composti da grosse molecole, di dimensioni 10^2-10^4 volte quelle delle più comuni molecole o anche superiori. In alcuni casi, anzi, di materiale organico, quando questo ha già assunto la forma di manufatto, è possibile effettuare un'ulteriore reazione tra macromolecole (reticolazione), che porta la struttura del manufatto ad un'unica macromolecola, avente le dimensioni del manufatto stesso (strutture «reticolate» o «tridimensionali»).

I composti macromolecolari vengono in genere sintetizzati con una reazione di «polimerizzazione», che unisce in grosse molecole di prodotto numerose molecole, di normale dimensione, di un adatto composto di partenza; per questo il prodotto è denominato «polimero» e il reagente «monomero» (oppure «copolimero» se il reagente è una miscela di monomeri; v. in proposito la voce POLIMERI).

Nonostante il notevole numero di materiali messi a disposizione dalla tecnica, come m. i. hanno potuto finora essere utilizzati con successo solo alcuni materiali metallici e un lievemente maggior numero di materiali organici. La severa selezione è dovuta principalmente alla resistenza chimica negli ambienti biologici, ma anche ad un complesso di altri fattori che verranno qui di seguito brevemente illustrati. Con l'aumento continuo delle conoscenze nel campo dei materiali, diviene sempre più operante la realizzazione di nuovi m. i. mediante la sintesi «progettata» di strutture molecolari complesse che si adattino ai molteplici aspetti della funzione da espletare. Questa via è particolarmente applicabile ai materiali organici. La descrizione della costituzione chimica e della sintesi di questi ultimi è reperibile nella voce POLIMERI.

L'uso di m. i. è già molto esteso in chirurgia. Si possono ricordare alcune delle ricostruzioni o sostituzioni più importanti: mascella, articolazione temporomandibolare, gomito, ginocchio, articolazione dell'anca, ricostruzioni ossee in genere, ossa delle dita, dell'orecchio medio, denti, palato, cartilagini di vario tipo, cornea, ricostruzione interna della mammella, vene e arterie, valvole cardiache, correzione di parte di sostanza della parete addominale, dei setti cardiaci, etc.

In fase sperimentale di realizzazione sono ad es.: sangue artificiale, muscoli, cuore intratoracico, fegato, intestino, membrane di vario tipo. Per applicazioni extracorporee sono già stati realizzati cuore, polmone e rene artificiali.

Materiali metallici

Impianti metallici sono menzionati in chirurgia fin dal sec. XVI; la loro utilità in questo senso è ancora attuale ed è da prevedere che anche in futuro essi manterranno un ruolo molto importante. È infatti indubbio che i metalli costituiscono un soddisfacente materiale da impianto nei casi in cui è indispensabile una particolare resistenza meccanica associata ad inerzia chimica e a tolleranza biologica. I metalli hanno tuttavia alcuni aspetti negativi e frequentemente inducono l'operatore a tentare o a effettuare la loro sostituzione con altri materiali. Il principale fattore negativo è la generale diversificazione delle proprietà di un metallo da quelle dei tessuti in cui un impianto è più spesso inserito. L'alto peso specifico, le peculiari proprietà elettriche e di superficie, la molto bassa deformabilità sotto sforzo, sono tutti aspetti che contrastano con le caratteristiche generali dell'ambiente biologico, anche in quei casi in cui il ruolo dell'impianto appare prevalentemente meccanico e l'innesto metallico è praticamente il più interessante. Nella realizzazione, ad es., di un'articolazione artificiale, il metallo ha caratteristiche di attrito completamente diverse da quelle dell'articolazione biologica, che è tipicamente fondata sul sostegno idrodinamico del liquido sinoviale; e anche proponendosi di mantenere quest'ultimo ai fini di un meccanismo di lubrificazione, non vi è garanzia, per ragioni di porosità e di adesione, che l'interazione del liquido biologico con la superficie del metallo possa risolvere soddisfacentemente il problema.

Sull'uso dei metalli in chirurgia vi è in compenso, at-

tualmente, una maggiore esperienza rispetto all'uso di altri materiali. In conclusione, i metalli o le leghe usabili sono ormai confinati in categorie assai ristrette, che non lasciano intravvedere generali possibilità di prossimi sviluppi.

Per un m. i. metallico i requisiti che, principalmente, devono essere soddisfatti sono i seguenti: *a*) un'ottima resistenza alla corrosione; *b*) tolleranza da parte dei tessuti e assenza di tossicità; *c*) proprietà meccaniche e progetto appropriati; *d*) alta resistenza all'abrasione e all'usura; *e*) omogeneità strutturale e assenza di difetti importanti.

La resistenza alla corrosione è una proprietà primaria, in quanto l'ambiente salino dei liquidi biologici è tra quelli più favorevoli ad un attacco, lento o veloce, dei metalli. Le prove di resistenza più attendibili sono quelle fatte direttamente su animali, in quanto sono difficili la simulazione o l'ottenimento *in vitro*, sotto questo riguardo, di tutte le proprietà di un liquido biologico e non risultano sufficienti le pur larghe conoscenze tecniche di questi materiali. L'osservazione del progredire della corrosione *in vivo* può esser fatta attraverso il rilevamento della curva caratteristica tensione-corrente di opportuni circuiti elettrici che hanno come componente l'innesto metallico. È da ricordare che la resistenza alla corrosione può essere fortemente diminuita da un intenso regime di sforzi meccanici del materiale.

La tolleranza da parte di un tessuto può essere messa in relazione con le proprietà della capsula o membrana da cui risulta avvolto il pezzo metallico dopo un certo periodo d'impianto. Se tale membrana è sottile e semplice, ciò significa che vi è ridotta corrosione e che non vi sono state particolari manifestazioni di intolleranza dovute ad azione chimica, fisica o meccanica verso il tessuto ospite.

La resistenza meccanica deve essere in generale prevista per azioni superiori a quelle che possono apparire ad una prima osservazione. Le articolazioni di una gamba, ad es., sono soggette a movimenti accelerati e decelerati, tali da provocare, ad es., in 1 km di cammino, un insieme di almeno 1000 inversioni; anche gli urti assorbiti dalle articolazioni sono assai rilevanti, in quanto le forze che agiscono sull'articolazione possono concentrarsi ed equivalere in certi casi a 6-8 volte il peso del corpo. Altri innesti, quali chiodi, placche, spini e fili, che fissano ossa in attesa della saldatura naturale, non devono in generale sopportare sforzi particolari, ma dev'essere prevista la loro capacità di superare certi sovraccarichi che possono sopravvenire, in casi particolari, anche in una convalescenza. I fili per sutura devono essere resistenti, ma completamente flessibili e adattabili ad operazioni di cucitura o a fissazioni per accoppiamento e torcitura. Ugualmente, certe placche da sagomare su frammenti ossei dovrebbero esser composte da metalli trattati in modo da possedere la massima malleabilità consentita dalla loro possibile struttura microscopica.

Particolarmente importante è la corretta progettazione di innesti che debbano resistere a notevoli sforzi; la loro forma deve essere tale da convogliare gli sforzi nel modo più semplice, ma anche con la massima diffusione, evitando che si creino concentrazioni spesso dolorose al paziente o comunque tali da creare risentimenti nelle cavità ossee che li ospitano. Il problema è stato parzialmente risolto accoppiando la protesi all'osso mediante opportuni adesivi di conveniente materiale organico, che determinino una corretta superficie di contatto; indipendentemente da questo, tuttavia, la protesi metallica deve avere una geometria funzionale dal punto di vista ingegneristico, esattamente come la devono avere le strutture portanti di un ponte, di una diga o di un edificio, con relative forme e modanature. Di grande importanza sono pure le proprietà meccaniche del materiale «a fatica», esaminate con prove ripetute ciclicamente per un rilevante numero di volte, fino alla rottura o, meglio, fino alla deformazione alla quale viene persa l'elasticità e intervengono deformazioni plastiche permanenti (snervamento); in questi casi, strutture cristalline e difetti esercitano un ruolo critico, per cui la resistenza, paragonata a quella di uno sforzo statico, è in generale molto minore. Per le prove, lo sforzo ripetuto deve essere applicato non ad un provino standard, ma ad una protesi campione già sagomata, e nel modo più adatto a riprodurre il regime di sforzi che essa si troverà a dover fronteggiare nell'organismo. Devono essere così costruite macchine apposite, che simulino i movimenti della marcia, dell'uso di un braccio, di un particolare piegamento dello scheletro osseo o comunque di un dato tipo di funzione.

La resistenza all'abrasione e all'usura deve essere accuratamente sperimentata in tutti i casi in cui si abbia sfregamento di due parti tra loro, quali le articolazioni artificiali, i contatti vite-placca o chiodo-placca e anche i contatti con tessuti che abbiano una qualche consistenza. Non deve essere, ad es., dimenticato, nell'analogia col mondo vegetale, che le radici di certe piante, costituite da tessuto, possono incidere, perforare o fessurare rocce di grande resistenza. La migliore prestazione di una protesi con movimenti frizionali deve essere raggiunta attraverso una corretta combinazione del tipo di metallo, della finitura della superficie, della durezza e della lubrificazione. In vari casi è stato sperimentato, con parziale successo, l'accoppiamento di una parte metallica con una parte in materia plastica (ad es. per l'articolazione dell'anca); l'inconveniente può tuttavia derivare dalla formazione, nel tempo, di particelle abrase, che si liberano interferendo con le superfici.

Varie considerazioni, tra quelle ora fatte, fanno comprendere l'importanza della struttura, della compattezza e dell'omogeneità del materiale. Ogni difetto, vacuolo o inclusione estranea, di massa o superficiale, può essere un punto di partenza di rotture a fatica o zona di attacco a processi di corrosione. Tutto ciò vale sia per il materiale in sé, sia per i trattamenti usati nel dare forma alla protesi.

Della grande varietà di metalli o leghe teoricamente applicabili in chirurgia, solo i seguenti materiali si sono dimostrati in pratica di soddisfacenti prestazioni: *a*) leghe a base di cobalto e cromo (del tipo da fusione o lavorato); *b*) acciai (lavorati); *c*) titanio (lavorato); *d*) tantalio (lavorato).

La prima classe di leghe può avere varia composizione, di cui due esempi importanti sono riportati nella tab. I insieme ad alcune caratteristiche meccaniche. Alcuni tipi sono noti commercialmente col nome di *Vitallium* (Howmet Corp., Medical Division) e sono tra i più interessanti.

La resistenza meccanica è notevolmente superiore quando il metallo è lavorato anziché formato per fusione; l'aumento è strettamente dipendente dai tipi di trattamento applicati nella lavorazione (battitura, trafilatura, fucinatura, etc.). L'alta resistenza alla corrosione di queste leghe è spiegabile nei seguenti termini: l'impianto viene subito attaccato superficialmente dall'ambiente biologico e si osserva che alcune fini particelle si disperdono, senza danno, in uno stretto intorno di tessuto; una rapida polarizzazione riduce però la corrente elettrica autogenerata, e la conseguente corrosione viene contenuta notevolmente, in quanto la polarizzazione provoca la formazione di un film gelatinoso che fa da barriera all'afflusso di ioni e agenti corrosivi; su questo film il tessuto circostante elabora poi una membrana d'incapsulamento che rallenta ulteriormente i fenomeni di attacco.

Tra gli acciai, i più importanti per la chirurgia sono quelli detti inossidabili, tra cui si sono maggiormente affermati i tipi AISI 316, 316 L, 317 (prossimi a quelli indicati da norme statunitensi ASTM). Si tratta di acciai speciali al nichel-cromo, di grado austenitico, di cui alcune composizioni tipiche sono indicate nella tab. II. Le caratteristiche meccaniche possono essere molto elevate, in relazione ai trattamenti di lavorazione applicati, e la formatura in protesi può avvenire con i normali procedimenti di lavorazione dei metalli. In questo senso l'uso degli acciai si presenta vantaggioso, ma le proprietà di resistenza alla corrosione sono più limitate rispetto a quelle dei metalli più rari e loro leghe. È ad es. noto che negli acciai inossidabili vi è una sensibile tendenza ad una

TAB. I. COMPOSIZIONE E PROPRIETÀ DI ALCUNE LEGHE A BASE DI COBALTO E CROMO

		Leghe da fusione	Leghe lavorate
Cromo	%	25,5-30	19-21
Tungsteno	%	—	14-16
Molibdeno	%	5-7	—
Carbonio	%	0,35 (max)	0,15 (max)
Manganese	%	1,0 (max)	2,0 (max)
Silicio	%	1,0 (max)	1,0 (max)
Ferro	%	2,0 (max)	3,0 (max)
Nichel	%	3,75	9-11
Cobalto	%	resto	resto
Resistenza a trazione	kg/mm²	70 (min)	90-180
Carico snervamento	kg/mm²	46 (min)	30-135
Allungamento a rottura	%	8 (min)	10-50
Riduzione di sezione	%	8 (min)	—
Durezza	Rock. C	28-34	50
Modulo di elasticità	kg/mm²	22.000	23.000

corrosione a crepe o ad alveoli quando nell'ambiente si determinano gradienti di concentrazione di ossigeno in concomitanza con apprezzabili quantità di ioni cloro. Nelle esperienze cliniche si sono osservati casi di notevole corrosione accanto ad altri in cui la protesi si è mantenuta praticamente intatta, e la differenza è dovuta all'intervento di fattori specifici che non sono facilmente individuabili. La caduta di pH dell'ambiente (ad es. da 7,35 a 5,3-5,6) in situazioni di infezione o di trauma può facilitare, in presenza di ioni cloro, la riduzione del sottile film di ossidi che superficialmente protegge gli acciai inossidabili; il verificarsi o meno dell'attacco potrebbe dipendere dalla durata di questo stato patologico, normalmente di tipo postoperatorio.

L'uso del titanio non legato, in chirurgia, è spesso riferito ad una maggior leggerezza di questo metallo, a parità di resistenza, rispetto agli altri citati, anche se il suo uso è in genere piuttosto limitato. Innesti di titanio danno facilmente una colorazione nerastra ai tessuti che circondano l'impianto, verosimilmente per dispersione di minute particelle, ma il fenomeno non appare dannoso e la tolleranza biologica si presenta piuttosto buona. Il titanio è anzi da ritenere più resistente alla corrosione degli altri metalli o leghe usati.

Nella tab. III vi è un confronto tra le proprietà meccaniche medie dei tre tipi di materiali metallici sopra descritti, e precisamente delle leghe a base di cobalto e cromo, dell'acciaio inossidabile e del titanio.

Più interessante dell'uso del titanio è ritenuto quello del tantalio, soprattutto per l'ottima resistenza di questo metallo alla corrosione in ambienti contenenti ioni cloro. Si tratta però di metallo raro, che viene in genere limitato nell'uso a fili per sutura, reti, placche per chirurgia cranica.

TAB. II. COMPOSIZIONI TIPICHE DI ACCIAI INOSSIDABILI USATI IN CHIRURGIA

Elemento	Composizione: % in peso			
	ASTM (*)	AISI 316	AISI 316 L	AISI 317
Cromo	17-20	16-18	16-18	18-20
Nichel	10-14	10-14	10-14	11-15
Molibdeno	2-4	2-3	2-3	3-4
Manganese (max)	2,0	2,0	2,0	2,0
Carbonio (max)	0,08	0,08	0,03	0,08
Silicio (max)	0,75	1,0	1,0	1,0
Fosforo (max)	0,030	0,045	0,045	0,045
Solfo (max)	0,030	0,030	0,030	0,030

(*) Norma statunitense ASTM F 55-66 e F 56-66.

TAB. III. CONFRONTO TRA PROPRIETÀ MECCANICHE MEDIE DI ALCUNI TIPI DI MATERIALI METALLICI USATI IN CHIRURGIA

Proprietà	Leghe a base cobalto-cromo	Acciaio inossidabile (c)	Titanio
Resistenza a rottura (kg/mm²)	75 (a) 110-120 (b)	100	70
Allungamento a rottura (%)	8-12 (a) 20-45 (b)	30	20
Carico snervamento (kg/mm²)	50 (a) 50-95 (b)	80	50
Limite durata a fatica (kg/mm²)	32 (a) 26-40 (b)	35	30
Durezza (Rock. C)	30 (a) 20-60 (b)	30	20

(a) da fusione, (b) lavorato, (c) AISI 316.

Materiali organici

Il primo impianto di materiale organico artificiale (celluloide) vien fatto risalire al 1890, ma lo sviluppo più significativo si è avuto solo dal 1950 in poi, quando, con la II guerra mondiale, lo sviluppo industriale delle materie plastiche (v. POLIMERI) e delle gomme sintetiche ha realizzato il suo più vistoso incremento. D'altra parte, in natura diversi tipi di polimeri organici sono i costituenti di tutti i tessuti viventi, sia come materiali da supporto, sia come ingredienti indispensabili alle funzioni genetiche, ricostruttive e vitali. Al contrario dei metalli, l'uso dei materiali organici in medicina e chirurgia poteva quindi apparire già fondamentalmente come un avvicinamento alle soluzioni naturali. Un passo di questo tipo è tuttavia molto lungo da percorrere, anche se apparentemente chiaro nel suo aspetto metodologico. In realtà si è dimostrato che un materiale estraneo ma inerte può essere più facilmente tollerato di uno «biosimile», contro il quale si scatenano le maggiori reazioni immunitarie. L'orientamento immediato dei chirurghi è stato perciò essenzialmente verso materiali «biostabili», per gli impianti desiderati di lunga durata, e verso materiali «biodegradabili», per impianti provvisori che debbano sopperire a carenze temporanee durante il processo naturale ricostruttivo postoperatorio (ad es. suturanti, adesivi per ossa e tessuti). L'unico ulteriore passo che si presenta possibile oggi è quello che intende combinare le proprietà di supporto e costruzione con quelle di un'attività farmacologica moderata verso l'ambiente che circonda l'impianto. In questo senso si può parlare di materiali «bioreattivi», che intendono favorire processi benigni di adattamento all'ambiente mediante opportune modifiche chimiche, in genere superficiali, di un materiale o di un manufatto, sia biostabile che biodegradabile.

L'uso di materiali organici in chirurgia è preferito rispetto a quello dei metalli: sono in genere più facilmente plasmabili e hanno un comportamento meccanico di deformabilità, durezza e cedibilità che maggiormente si avvicina a quello dei tessuti naturali. Occorre però osservare che essi hanno anche diverse proprietà che esigono laboriosi adattamenti. Un materiale organico ha sempre meno inerzia chimica di un metallo e in generale esercita un'azione sull'ambiente. I prodotti commerciali non sono quasi mai adeguati se usati tali e quali, ma contengono additivi o residui che sono in genere tossici o cancerogeni (antiossidanti, plastificanti, cariche diverse, coloranti, residui di monomero, di catalizzatori e di ingredienti diversi della polimerizzazione e della successiva lavorazione). È però possibile la preparazione degli stessi materiali in uno stato purificato o atossico per uso biomedico; tuttavia un tale materiale può di nuovo inquinarsi o alterarsi parzialmente nella preparazione del manufatto: le lavorazioni meccaniche lasciano tracce di oli e di particelle di utensili in superficie. Lo stampaggio e l'estrusione, ad es., sono metodi meno inquinanti, ma non si sottraggono ad una parziale degradazione del materiale; la polimerizzazione o la formatura in posto necessitano la presenza di monomeri e comunque d'ingredienti in genere nocivi, e in generale comportano effetti termici rilevanti.

Gli inconvenienti accennati sono naturalmente più o meno gravi a seconda della natura chimica del materiale; tuttavia è importante tenere presente il fatto che le proprietà finali del manufatto sono in generale fortemente influenzate dalle variabili scelte sia per la preparazione della materia prima, sia per tutti i successivi trattamenti o lavorazioni. Non ultimi i fenomeni di orientamento molecolare, che possono essere indotti nella formatura e che possono portare a variazioni sostanziali (ad es. in fibre, film o schiume) di proprietà meccaniche, con riflessi importanti anche sulle proprietà di resistenza fisica o chimica all'ambiente.

Vi sono infine anche problemi di sterilizzazione, praticamente inesistenti nel caso dei metalli. La migliore sterilizzazione è quella effettuata col vapore, ma raramente un materiale organico la può sopportare senza subire un rammollimento e una perdita di forma. La sterilizzazione chimica (ad es. con ossido di etilene) rischia in generale di modificare la struttura, con formazione di nuove funzioni chimiche, o di far assorbire agenti nocivi che possono provocare reazioni diverse sui tessuti. Lo stesso può dirsi per la sterilizzazione con radiazioni di alta energia, aventi forte effetto degradante.

Pertanto, le caratteristiche principali di un materiale organico impiantabile ideale sono essenzialmente le seguenti: *a*) deve poter essere ottenuto allo stato puro e in

tali condizioni poter espletare la funzione desiderata; *b*) deve poter essere facilmente lavorato e formato, senza alterazioni delle sue proprietà sostanziali; *c*) deve poter essere sterilizzato senza cambiamento di forma o di proprietà; *d*) non deve avere azione nociva sui tessuti; *e*) non deve subire, per il tempo desiderato, alterazioni da parte dei tessuti che possano comprometterne le proprietà utili.

Particolarmente interessante è l'esame delle caratteristiche che deve avere un materiale organico nei confronti dell'ambiente biologico a contatto o circostante. In ogni caso esso non deve essere cancerogeno, né indurre infiammazioni, e neppure modificare l'intorno provocando fragilità o invecchiamento di cellule. Inoltre non deve indurre reazioni tossiche, o allergiche, o di ipersensibilità, che alterino l'equilibrio generale e la configurazione dei tessuti. Se il materiale è a contatto col sangue, esso non deve in particolare interferire col normale meccanismo di coagulazione, e perciò non deve provocare trombi, né emolisi, né anormali formazioni di neointime.

Bisogna dire che in nessun caso si è fino ad oggi reperito un materiale organico che abbia pienamente soddisfatto questi requisiti, ma si è sempre dovuto ricorrere a compromessi più o meno gravosi. La situazione però migliorerà certamente col progredire delle ricerche e delle conoscenze.

Gli effetti dell'ambiente biologico sui materiali organici possono essere molteplici. È da ricordare che un materiale organico è già di per sé soggetto a processi di alterazione nel tempo, in senso sia fisico che chimico, più o meno veloci a seconda della sua composizione e del tipo di lavorazione subita. Col tempo è perciò da aspettarsi che si verifichino indurimento, infragilimento, fissurazioni, rotture parziali, disintegrazione progressiva, così come importanti alterazioni superficiali, quali la mineralizzazione dei pori e la formazione di nuove funzioni chimiche, con relative conseguenze sull'ambiente circostante.

TAB. IV. COMPORTAMENTI QUALITATIVI DI ALCUNI MATERIALI ORGANICI IN AMBIENTI BIOLOGICI

Materiale	Effetti qualitativi
Policaprolattame	Lieve assorbimento di acqua in diverse settimane
Poliesametilenadipamide	Perdita di resistenza a trazione, degradazione
Poliuretani (*)	Degradazione, rammollimento, perdita di resistenza a trazione
Polietilentereftalato	Assenza di sensibile degradazione, leggera variazione di proprietà a trazione
Poliacrilonitrile	Assenza di sensibile degradazione, perdita di resistenza a trazione
Polietilene	Assenza di sensibile degradazione, leggera variazione di proprietà a trazione
Polimetilmetacrilato	Assenza di sensibile degradazione
Politetrafluoroetilene	Assenza di sensibile degradazione
Alcol polivinilico	Erosione della spugna, contrazione, mineralizzazione
Polisiliconi	Assenza di sensibile degradazione

(*) Solo poliuretani con proprietà elastomeriche.

TAB. V. VARIAZIONE DI PROPRIETÀ MECCANICHE DI ALCUNI MATERIALI ORGANICI (FILM) DOPO 17 MESI D'IMPIANTO

Materiale	Resistenza a trazione (kg/mm²)	Allungamento a rottura (%)
Polietilene:		
iniziale	1,90	780
dopo impianto	1,35	...
Politetrafluoroetilene (teflon):		
iniziale	2,05	320
dopo impianto	2,60	250
Polietilentereftalato (mylar):		
iniziale	12,50	100
dopo impianto	12,60	100
Poliamide 6,6 (nylon):		
iniziale	6,55	550
dopo impianto	3,65	140
Polisilicone (silastic):		
iniziale	0,67	800
dopo impianto	0,65	890

Nella tab. IV sono sommariamente indicati i comportamenti qualitativi di alcuni materiali organici in ambienti biologici, e nella tab. V le variazioni di resistenza meccanica di alcuni di essi dopo un tempo prefissato d'impianto.

Tra le azioni chimiche sono ovviamente in primo piano quelle enzimatiche, ad opera di enzimi specifici sulle funzioni caratteristiche del materiale, soprattutto mediante reazioni di ossidazione e di idrolisi. La maggiore o minore facilità di attacco può essere messa in relazione con la possibilità di avvicinamento degli enzimi al substrato, ed eventualmente di penetrazione. In questo senso è da prevedere che un'idrofilicità del materiale favorisca questi processi, mentre l'idrofobicità li impedisca; così un materiale cristallino dovrebbe essere meno attaccabile di uno amorfo. La previsione appare confermata dai dati della tab. IV, nella quale si osserva una maggiore degradazione nei poliuretani rispetto alle poliamidi, e in queste rispetto al polietilentereftalato e al politetrafluoroetilene. L'idrofilicità non è tuttavia una proprietà esclusiva agli effetti della degradazione, poiché altri fattori, quali la geometria molecolare e la contemporanea presenza di certe funzioni chimiche, nelle vicinanze del luogo di attacco, possono ulteriormente favorire e impedire l'azione enzimatica.

La degradazione comporta tra l'altro la rottura delle macromolecole che compongono il materiale, e questo è il principale fattore che sta alla base del decadimento delle proprietà meccaniche. Tale rottura può avvenire in punti diversi, e creare così tronconi di macromolecole, oppure può attaccare in alcuni punti e propagarsi «smagliando» le catene molecolari, con produzione *in loco* di monomero o di altre sostanze, con effetti negativi sull'ambiente e sul tessuto ospite. Il primo tipo di degradazione evita invece di mettere in circolo sostanze estranee, perché i tronconi delle macromolecole possono venir trattenuti, e se, ad es., la struttura macromolecolare è reticolata, compromette molto lentamente le proprietà meccaniche e di funzionamento; mentre il secondo tipo di degradazione provoca assai presto reazioni anomale dell'ambiente, anche se in un primo tempo altera di poco alcune proprietà meccaniche più vistose.

Come l'ambiente può avere effetti diversi sul materiale, così anche il materiale può esercitare degli effetti nocivi sull'ambiente. L'effetto più nocivo e comprensibile è quello, già accennato, della cessione di sostanze di basso p. m., che difficilmente sono prive di effetti tossici o flogistici. È invece ormai ben documentato che un polimero «puro» non dà in sé una risposta tossica, e ciò è in accordo con la sua natura macromolecolare, purché naturalmente non vi sia solubilità del materiale stesso. Si

può ugualmente affermare che con permanenze relativamente brevi nell'organismo i materiali puri non esercitano particolari effetti, mentre con permanenze lunghe si possono osservare in certi casi manifestazioni assai vistose con una risposta di tipo tossico. La variabilità della casistica dipende naturalmente dal materiale specifico, ma anche dal luogo particolare d'impianto, dalle dimensioni di questo, dal grado di afflusso del sangue, dagli effetti traumatici della procedura chirurgica e infine anche dalla specie animale su cui l'impianto è fatto. Ciò spiega i risultati contraddittori che spesso si ottengono anche in sperimentazioni sistematiche.

Come effetto dell'impianto, nell'uomo si ha essenzialmente la formazione del granuloma da corpi estranei (v.); questo può seguire un decorso benigno che consente la tolleranza del materiale, oppure può portare ad una pesante incapsulazione, con irritazione del tessuto, e in qualche caso a manifestazioni simili a tumori; tuttavia mai a sarcoma. Con impianti di polietilene è stato osservato qualche caso di struttura cellulare precancerosa. Negli animali, invece, è diffusa la formazione di sarcomi; questa dipende più dal tipo di animale e dal tipo d'impianto, che dalla natura del materiale. Molto importanti risultano, a tali effetti, la forma e la superficie dell'impianto: la massima produzione di tumori si ha nell'impianto di film di polimero di una certa dimensione.

Tra gli effetti dei materiali organici sull'ambiente biologico, particolare interesse rivestono quelli che si esplicano a contatto col sangue. Tra questi vi è in primo luogo l'alterazione dei fattori di coagulazione, e cioè la trombogenicità. È indubbio che la natura del materiale influenza la velocità di coagulazione del sangue a diretto contatto. Nella tab. VI è confrontato l'effetto in questo senso di vari materiali esaminati in condizioni sperimentali molto simili.

Si osserva che il solfato di condroitina è quello a contatto del quale si ha la minor velocità di coagulazione; lo stesso si verifica a contatto di sostanze tipo eparina, che sono dei polisaccaridi solfonati, di noto potere anticoagulante. L'osservazione importante, più generale, è che i rivestimenti naturali interni di arterie e vasi contengono mucopolisaccaridi fortemente ionizzati, tali da disseminare di cariche negative la superficie, e che cariche essenzialmente negative caratterizzano pure il fibrinogeno, le piastrine e apparentemente anche il fattore di Hagemann. In tal modo le pareti a carica anionica diffusa, tuttavia con distribuzioni delle cariche da meglio precisare, hanno

TAB. VI. TEMPO NECESSARIO PER LA FORMAZIONE DI UNA QUANTITÀ FISSA DI COAGULO SU ALCUNI MATERIALI ORGANICI POSTI A CONTATTO COL SANGUE (PROVE INTRAVASCOLARI IN VENA CAVA SUPERIORE DI CANE)

Materiale	Tempo (min)
Destrano	3,6
Nylon	3,6
Vetro	4,5
Polistirolo	6,0
Dacron	7,5
Polietilene	9,0
Poliuretano	11,0
Vetro siliconato	15,5
Teflon	15,5
Silastic	26,0
Polivinilpirrolidone	32,5
Condroitinsolfato	43,0

comportamento antitrombogenico. In questo senso sono stati realizzati protesi o materiali antitrombogenici, la cui superficie è preparata in modo da legare eparina e formare uno strato protettivo con questa (ad es. superfici su cui è legato cloruro di benzalconio, o comunque gruppi ammonici quaternari, oppure funzioni aminiche terziarie intervallate da gruppi amidici).

Una certa importanza si ritiene debba avere il cosiddetto «potenziale Z» della superficie del materiale a contatto del sangue, cioè quel potenziale elettrico creato da strati di ioni attirati verso la parete, che stazionano ai margini della corrente sanguigna. Tuttavia si è anche osservato che i materiali organici a contatto del sangue hanno potenziale Z tendente a zero, e ciò non spiegherebbe le differenze di comportamento. È d'altra parte da tener presente che molte proprietà di superficie possono essere tipiche non tanto del materiale in sé, quanto dell'insieme delle sostanze, anche di natura macromolecolare (ad es. proteine), che esso può adsorbire dall'ambiente, mutevoli a seconda degli ambienti e delle modalità del contatto. Ugualmente non sono state trovate relazioni sicure tra bagnabilità della superficie e potere coagulante (quale la relazione che andava in passato sotto la denominazione di «regola di Lambert»). Si è tuttavia osservato che i materiali idrofobici, aventi vari vantaggi, non possono essere impiegati in protesi vascolari al di sotto di un certo diametro (2-3 mm).

Nel caso di protesi cardiovascolari si è potuto stabilire che superfici lisce portano all'occlusione di vasi e valvole, o comunque alla formazione di trombi che possono essere pericolosi per il possibile distacco. Ricorrendo a superfici ruvide o porose, si formano trombi impregnanti che restano molto più ancorati e regolati nella loro sostituzione con tessuto fibroso; essi possono arrivare anche ad un interessante regime di spessore, con invasione di tessuti organizzati e talvolta formazione di endotelio per deposito di cellule da parte del sangue. I migliori risultati in questo senso sono stati ottenuti con protesi di tessuto a maglia, di feltro e di «velour». Superfici lisce possono essere usate per parti in forte movimento, che in tal caso si conservano pulite, o anche per tubi (di teflon o silastic) con forti flussi sanguigni nei quali può formarsi un sottile strato di trombo che tende a stabilizzarsi.

Oltre alla coagulazione vi possono essere altri effetti nel contatto col sangue: emolisi, danni cellulari o denaturazione di plasma proteico, effetti secondari di allergia o ipersensibilità, reazioni tossiche, variazioni di proprietà delle piastrine (distruzione, adesività), e altri ancora. L'emolisi appare in prevalenza come una distruzione di globuli rossi per azioni meccaniche di una certa rilevanza (ad es. pompaggio), ma vi è anche una interazione tra globuli rossi e parete, eventualmente non come vera e propria distruzione, ma come danno subletale, che porta a successivo deterioramento.

I materiali organici attualmente più usati sono essenzialmente quelli menzionati nelle tabb. IV e V. Diversi altri, già introdotti nella tecnica, sono potenziali candidati all'uso biomedico; per questi, tuttavia, si esigono ulteriori sperimentazioni e in generale miglioramenti strutturali, opportuni anche per i materiali già diffusamente usati.

Bibliografia

Gregor H. P., *Biomedical Applications of Polimers*, 1975, Plenum, New York.
Hastings G. W., *Angew. Chem.*, 1970, 9, 332.
Mark H. F., *Synthetic Polymers in the Medical Sciences*, in IUPAC, *Macromolecular Chemistry, 4 (Main Lectures of Brussels. Symposium, June 1967)*, 1968, Butterworths, London.

Park J. B., *Biomaterials. An introduction*, 1979, Plenum, New York.
Rembaum A., Shen M. eds., *Biomedical Polymers*, 1971, Dekker, New York.
Wesolowski S. A., *Evaluation of Tissue and Prosthetic Vascular Grafts*, 1962, Thomas, Springfield.
Weyer E. M., Levine S. N. eds., *Materials in Biomedical Engineering*, in *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1968, **146**, 1.

FERDINANDO DANUSSO

MATERIE PLASTICHE: v. POLIMERI; v. anche: MATERIALI IMPIANTABILI.

MATRIMONIO

F. *mariage*. - I. *marriage*; *matrimony*. - T. *Ehe*; *Ehebund*. - S. *matrimonio*.

SOMMARIO

Generalità

Il matrimonio, secondo la definizione del giurista romano Modestino, può intendersi come: *maris et foeminae conjunctio, omnis vitae consortium, divini et humani iuris communicatio*.

Il m. è per la Chiesa un sacramento e da questa ebbe una legislazione propria che venne definitivamente stabilita nel Concilio di Trento. In seguito le Chiese protestanti e le nuove correnti politiche di pensiero nate dalla rivoluzione francese fecero sì che lo Stato, considerando il m. un contratto e non un sacramento, lo facesse rientrare nel proprio ambito; per cui si ebbero in Italia: *a*) un *m. civile*, e *b*) un *m. religioso*.

Questa situazione è cessata in Italia con il Concordato dell'11 febbraio 1929, il cui art. 34 riconosce al sacramento del m., disciplinato dal diritto canonico, effetti civili; il sacerdote ricorda agli sposi, durante la celebrazione del rito, alcune obbligazioni civili che essi assumono, al che segue la trascrizione dell'atto nei registri dello stato civile. Lo Stato e la Chiesa, inoltre, hanno promulgato leggi particolari per evitare contrasti fra le rispettive legislazioni. Ai due precedentemente enumerati si è aggiunto dunque, in Italia, il *m. concordatario*. Come scrive lo Jemolo, si può intendere per m.: «Il vincolo monogamico di due persone di sesso diverso, riconosciuto dal diritto statale come fonte di diritto e di obbligazioni, non solo tra coloro che lo contraggono, ma pure tra essi e quelli che nascano dalla loro unione, generatore quindi di un gruppo familiare; vincolo che prende vita dal consenso delle parti, che non può essere sostituito da alcun altro consenso, non quindi da quello di chi esercita su di loro la patria potestà; vincolo che presuppone dunque nei contraenti la capacità di intendere e di volere in relazione agli oggetti del vincolo e da cui sono pertanto esclusi gli impuberi; vincolo non a termine, in cui è essenziale il dover durare quanto la vita e in cui la dissoluzione, allorché sia ammessa, potrà soltanto essere frutto di una volontà manifestata dopo che il vincolo aveva preso vita, non mai al sorgere del vincolo».

Matrimonio civile

Per l'ammissione al vincolo matrimoniale bisogna esserne giudicati capaci; se c'è negozio giuridico cui la stessa natura abbia imposto limiti ferrei circa le condizioni di capacità, questo è certamente il m. Inoltre a tali condizioni si aggiungono quei requisiti di capacità che i legislatori hanno ritenuto necessari a contrarre il vincolo come oggi esso è inteso.

L'elemento sostanziale, che la natura stessa pone alla base del rapporto coniugale, è la diversità di sesso. Da ciò la delicatezza che assume una diagnosi in questa materia, in pratica non sempre facile e qualche volta impossibile, dato che molteplici sono le malformazioni genitali dovute a una imperfetta differenziazione sessuale (v. ERMAFRODITISMO E PSEUDOERMAFRODITISMO).

Il medico, quando si trovi a risolvere un caso di sesso dubbio ai fini del m., deve tenere conto, oltre che dei caratteri delle gonadi, delle possibilità copulative dell'individuo, dei suoi caratteri psichici e dei rapporti tra quelle e questi. E, prima di assegnare definitivamente il sesso al soggetto in questione, dovrà, eseguiti gli esami all'uopo prescritti, cercare non solo di correggere alcuni caratteri intersessuali dell'individuo, ma anche di rafforzare quei caratteri corrispondenti alle sue tendenze sessuali e alle sue capacità copulative.

Altra condizione indispensabile perché i cittadini possano essere ritenuti capaci di contrarre m. è l'osservanza di determinate disposizioni legislative contemplate dal codice civile, che al riguardo ha subito modifiche profonde a seguito della legge 1° dicembre 1970, n. 898 (*disciplina dei casi di scioglimento del m.*) e della legge 19 maggio 1975, n. 151 (*riforma del diritto di famiglia*).

L'art. 84 del codice civile, nella sua nuova formulazione, dispone che i minori di età non possono contrarre m. Pertanto condizione necessaria per contrarre m. è, per entrambi i sessi, il compimento del 18° anno di età; tuttavia tale limite, ove esistano gravi motivi, può essere abbassato dal tribunale a 16 anni, una volta accertata la maturità psicofisica dell'interessato e la fondatezza delle ragioni addotte.

La norma precedentemente vigente consentiva invece di contrarre m. all'uomo che aveva compiuto i 16 anni e alla donna che aveva compiuto i 14, previo assenso dell'esercente la patria potestà o la tutela; l'età minima poteva essere inoltre ridotta a 14 anni per l'uomo e a 12 per la donna, ottenuta dispensa dal Capo dello Stato.

Tenuto conto che, a tenore dell'art. 390 del codice civile, il minore è di diritto emancipato col m., è evidente che al di sotto dell'età stabilita, opportunamente elevata dal legislatore, gli individui non sono ritenuti idonei a comprendere e ad attuare i complessi obblighi derivanti dal m. nei riguardi della famiglia e soprattutto rispetto all'educazione della prole. L'accertamento della maturità psicofisica costituisce un non facile compito medicolegale, dovendo il relativo giudizio non soltanto riferirsi all'idoneità somatica ma anche alla maturità psichica.

In considerazione, appunto, delle facoltà psichiche che l'individuo deve possedere, si determina, come logica conseguenza, un'altra *causa di impedimento* al m., così sancita dall'art. 85 del codice civile: «Non può contrarre matrimonio l'interdetto per infermità di mente.

Se l'istanza di interdizione è soltanto promossa, il pubblico ministero può chiedere che si sospenda la celebrazione del matrimonio; in tal caso la celebrazione non può aver luogo finché la sentenza che ha pronunciato sull'istanza non sia passata in giudicato».

La legge civile considera il m. indissolubile dal momento stesso in cui esso viene legalmente celebrato, salvo i casi di scioglimento previsti dalla legge 1° dicembre 1970, n. 898.

In determinati casi la legge civile ammette la possibilità di riconoscere la nullità del m.; a questo riguardo è bene precisare che esiste una sostanziale differenza tra scioglimento e annullamento, in quanto la causa dello scio-

mento è successiva alla celebrazione del coniugio, mentre la causa di nullità preesiste all'atto stesso o nasce con esso.

Le cause di *nullità* del vincolo matrimoniale nel diritto civile, che hanno basi biologiche e, quindi, rivestono interesse medicolegale, sono: la *mancanza dell'età richiesta* dalla legge (art. 84 del codice civile), l'*incapacità di intendere o di volere* (art. 120 del codice civile), il *vizio di consenso* e l'*errore* (art. 122 del codice civile).

La *mancanza dell'età*, dato che quest'ultima è una condizione permittente il m., rende il medesimo nullo. Al medico può quindi essere richiesto di accertare l'età di un individuo, nel caso, ad es., che siano andati distrutti i registri dello stato civile; per tale accertamento egli si baserà sullo sviluppo somatico raggiunto dal periziando, con particolare riguardo al grado di ossificazione dello scheletro (caratteri dei nuclei di ossificazione, delle cartilagini epifisarie e costali, del sistema dentario) (v. IDENTIFICAZIONE).

Per quanto riguarda l'*incapacità di intendere o di volere*, occorre tener presente che l'art. 120 del codice civile, nella sua nuova dizione, stabilisce: «Il matrimonio può essere impugnato da quello dei coniugi che, quantunque non interdetto, provi di essere stato incapace di intendere o di volere, per qualunque causa, anche transitoria, al momento della celebrazione del matrimonio.

L'azione non può essere proposta se vi è stata coabitazione per un anno dopo che il coniuge incapace ha recuperato la pienezza delle facoltà mentali».

Per capacità d'intendere si suole designare la capacità di discernere rettamente — secondo le finalità del diritto e secondo il pensiero corrente in un determinato contesto sociale — le conseguenze morali e giuridiche della condotta propria e degli altri; la seconda locuzione — capacità di volere — sta a significare il libero autodeterminarsi, commissivo od omissivo, del soggetto in vista di uno scopo (v. CAPACITÀ CIVILE). Pertanto queste due capacità, difficilmente differenziabili nel concreto, fanno capo sostanzialmente l'una alla sfera intellettiva, l'altra a quella volitiva e, ai fini dell'articolo di legge su riportato, non è necessario che siano entrambe abolite, essendo sufficiente l'abolizione di una sola, anche se transitoria. Sarà compito del medico, quindi, stabilire se al momento della celebrazione del m. il soggetto presentasse disturbi della sfera intellettiva, della sfera volitiva, o di entrambe, di grado tale da integrare la figura giuridica dell'art. 120 del codice civile.

Altre cause di nullità del m. sono contemplate nell'art. 122 del codice civile, il cui primo comma prevede che «il matrimonio può essere impugnato da quello dei coniugi il cui consenso è stato estorto con violenza o determinato da timore di eccezionale gravità derivante da cause esterne allo sposo».

Il medico legale può essere chiamato a giudicare del reale valore della violenza esercitata nei confronti di chi l'ha subita, poiché, secondo la norma, la violenza è tale quando fa temere un danno ingiusto e notevole a persona capace di rendersi conto dell'entità del danno minacciato e della probabilità che esso si verifichi. Nell'esprimere il suo giudizio il medico dovrà considerare il sesso, l'età, il livello culturale, la condizione sociale del soggetto passivo e il suo stato psichico, messi in rapporto con quelli del soggetto attivo, nonché le circostanze in cui la violenza è stata esercitata.

Il consenso è parimenti non valido allorché sia stato prestato per timore di gravità eccezionale e derivante da cause esterne allo sposo, quali ad es. circostanze di fatto determinate da situazioni politiche o sociali.

In base al secondo comma dell'art. 122 del codice civile «il matrimonio può altresì essere impugnato da quello dei coniugi il cui consenso è stato dato per effetto di errore sull'identità della persona o di errore essenziale su qualità personali dell'altro coniuge». Il legislatore ha precisato che l'errore sulle qualità personali è di carattere essenziale qualora, tenute presenti le condizioni dell'altro coniuge, si accerti che lo stesso non avrebbe prestato il suo consenso se le avesse esattamente conosciute, sempre che l'errore riguardi alcuni casi tassativi, tra i quali di maggiore interesse medicolegale è «l'esistenza di una malattia fisica o psichica o di un'anomalia o deviazione sessuale, tali da impedire lo svolgimento della vita coniugale». È opportuno segnalare che ai fini della norma citata acquistano valore soltanto quei fenomeni che costituiscono «malattia fisica o psichica» e non già altri disturbi, ancorché peggiorativi dello stato di salute, eterogenei rispetto alla nozione di «malattia», pur se tali da impedire lo svolgimento della vita coniugale, come è il caso di talune alterazioni della personalità. I fenomeni considerati (malattia fisica o psichica, anomalie e deviazioni sessuali) devono essere di grado tale da impedire la vita coniugale, con un preciso riferimento al rapporto inerente alla specifica coppia.

Tra le anomalie e deviazioni sessuali, oltre ai casi di sesso dubbio di cui già si è parlato, va annoverata l'*impotenza*, in precedenza prevista isolatamente come causa di nullità del m. dall'abrogato art. 123 del codice civile. È da precisare che, come noto, l'impotenza sessuale si distingue in *impotentia coeundi* e *impotentia generandi seu concipiendi*, che possono verificarsi sia nell'uomo sia nella donna; in questa, poi, si possono riscontrare un'impotenza *gestandi* e una *partoriendi*. S'intende per impotenza al coito l'incapacità al congiungimento carnale perfetto, incapacità che può essere assoluta o relativa, permanente o transitoria, e le cui cause possono risultare di natura fisiologica o morbosa. Nell'uomo l'impotenza al coito può essere dovuta ad alterazioni anatomiche, malformative o patologiche delle parti copulative (impotenza strumentale) o a disturbi funzionali legati sia ad alterazioni organiche extragenitali, sia a fattori psichici. Anche nella donna l'impotenza al coito si distingue in strumentale e funzionale: la prima dipende soprattutto da alterazioni della vagina che è l'organo copulatore; la seconda è spesso legata al vaginismo che, come noto, consiste in un'abnorme ipersensibilità della vulva e del canale vaginale che, in seguito a uno stimolo anche minimo, si contraggono spasmodicamente impedendo la penetrazione del pene.

Il giudizio medicolegale di impotenza al coito è in genere semplice e facile nei casi di impotenza strumentale (nell'uomo l'ipoplasia grave del pene, l'epispadia, l'ipospadia, l'elefantiasi del pene o dello scroto, etc.; nella donna talune imperfezioni imeneali, la grave ipoplasia vaginale, etc.) e relativamente sicuro in quelli di impotenza funzionale per cause organiche extragenitali, mentre è delicato e complesso nei casi di impotenza psichica sostenuta da deficienze, pervertimenti o inversioni dell'istinto sessuale. Va segnalato ancora che è anche valida agli effetti dell'annullamento del m. l'impotenza al coito relativa alla coppia, la quale può essere dovuta sia a fattori anatomici, per sproporzione degli organi copulatori, sia a fattori funzionali, per pervertimenti dell'istinto sessuale.

Per quanto si riferisce all'*impotentia generandi*, cioè all'incapacità di generare, nella nuova formulazione della legge essa può costituire causa di nullità del m. qualora siano soddisfatte le condizioni previste nell'art. 122 del

codice civile. In tal modo il legislatore ha sanato l'insufficiente dizione dell'abrogato art. 123 del codice civile, che stabiliva l'ammissibilità dell'impotenza di generare come causa di nullità del m. solo nel caso in cui uno dei due coniugi mancasse di organi necessari per la generazione, intendendo la mancanza anatomica e non l'insufficienza funzionale.

L'azione per l'impugnazione del m., a norma dell'attuale art. 122 del codice civile, «non può essere proposta se vi è stata coabitazione per un anno dopo che siano cessate la violenza o le cause che hanno determinato il timore ovvero sia stato scoperto l'errore».

Quanto ai casi di *scioglimento* del m., introdotti nel diritto italiano dalla legge 1° dicembre 1970, n. 898, riveste interesse medicolegale l'ipotesi contemplata dall'art. 3, n. 2, lettera *f*, circa la *non consumazione del m.* Questa evenienza, che può essere determinata anche per volontà di uno o di entrambi i coniugi, si verifica allorché non sia avvenuta tra gli sposi la copula, intesa come penetrazione con modalità fisiologiche del pene validamente eretto in vagina, non essendo necessario ai fini dell'ipotesi citata il completamento dell'atto consistente nell'effusione, nella vagina stessa, di liquido seminale. L'accertamento peritale deve generalmente basarsi sull'esame dell'imene, onde determinare se sia o meno avvenuta la copula.

Matrimonio religioso

Secondo la terminologia canonistica il *matrimonium ratum*, suddiviso in *ratum et non consummatum* e *ratum et consummatum*, è quello dei battezzati. *Matrimonium legitimum* è il termine che di solito si riserva per indicare il m. validamente celebrato fra non battezzati; per estensione tale termine può anche comprendere tutti i m. validi indistintamente.

Il Sommo Pontefice può dichiarare nullo il *matrimonium ratum et consummatum* che risulti viziato o manchevole in quello che il diritto canonico ha stabilito come suo fine.

Il diritto canonico ammette l'esistenza di cause di nullità del m. e tali cause vengono indicate con la denominazione di *impedimenti dirimenti*.

Detti impedimenti vengono divisi in 3 categorie: 1) dirimenti *ex parte personae*; 2) vizi di consenso; 3) vizi di forma.

Soltanto le prime due categorie hanno riflessi medici, e, nella prima, soprattutto l'impotenza.

I primi chiari accenni all'impotenza, quale impedimento dirimente il m., risalgono ai primi secoli della storia della Chiesa. Per accertare l'impedimento di impotenza dapprima ci si basò sul giuramento del coniuge e di alcuni suoi parenti, poi si passò alla visita della donna per poter constatare se fosse o non fosse avvenuta la deflorazione dopo 3 anni di coabitazione. Alla fine del sec. XIV venne introdotta la prova del congresso carnale in forma segreta o ufficiale, a seconda che una sola matrona giurata dovesse giacere con gli sposi per più notti, oppure che un giurì di matrone dovesse osservare i coniugi. Contro questa prova, inconcludente e inopportuna, si levarono molte voci di protesta, per cui nel 1677 essa fu abolita.

Il codice canonico in vigore al can. 1068 prescrive: «L'impotenza antecedente al matrimonio e perpetua, sia da parte dell'uomo che della donna, sia conosciuta o no dall'altro coniuge, sia assoluta che relativa, dirime il matrimonio *ipso iure naturae*. La sterilità non dirime il matrimonio, né l'impedisce». Impotente è colui che è inetto alla copula (*ineptitudo ad erectionem et penetrationem penis et ad effusionem veri seminis in vagina mulieris: actio humana*).

Di qui nascono alcuni problemi centrali.

Riguardo all'uomo: nella dottrina alcuni negano potersi dire *verum semen* quello privo di spermatozoi; altri (ed è la dottrina prevalente) ammettono essere anche questo *verum semen* purché elaborato nei testicoli. Tutti riconoscono non essere *verum semen* nel senso canonistico il solo liquido prostatico.

Riguardo alla donna: come si deve considerare l'incapacità funzionale degli organi postvaginali (donna ovariectomizzata, etc.)? L'opinione prevalente della dottrina è che, purché l'*actio humana* non risulti impedita (difetti funzionali o costituzionali della vagina che impediscono la copula), il difetto degli organi postvaginali non ha importanza per la validità del m., in quanto essi *non attinent ad copulam sed ad generationem* (*actio naturae*).

A differenza del codice civile, il *Codex Juris Canonici* non elenca specificamente in un capitolo le cause per cui si può domandare la nullità del m., onde, per stabilire quali siano, a termini del diritto canonico, i singoli *capita nullitatis* occorre di necessità risalire alla ricerca e all'esame di quelle varie condizioni e requisiti di forma o di sostanza necessari per contrarre m., la cui assenza costituisce ostacolo legale alla sua valida celebrazione, e pone quindi in essere altrettante correlative *causae nullitatis*.

Tali condizioni e requisiti, fin dai tempi più antichi, sono stati formulati dalla Chiesa sotto forma di divieti alla celebrazione del m. e designati col nome tecnico di *impedimenta*. Prima del *Codex*, il concetto degli *impedimenta matrimonii* abbracciava tutte le condizioni, legali e di fatto, necessarie per poter contrarre m., sia che riguardassero i requisiti di capacità personale dei contraenti, sia che fossero attinenti alle condizioni di prestazione del consenso, sia infine che riflettessero gli elementi di forma della celebrazione. Il *Codex* ha limitato il termine impedimenti soltanto agli *impedimenta ex parte personae* (includendovi però anche i cosiddetti requisiti di capacità personale dei contraenti) e ha trattato a parte i vizi di consenso e i difetti di forma.

Dei primi, cioè degli impedimenti propriamente detti, costituiscono causa di nullità solo quelli dirimenti (cann. 1067-1090) e di questi ha specifico riflesso medico diretto, come si è detto, soprattutto l'impotenza.

Come detto sopra i primi cenni all'impotenza, quale impedimento dirimente il m., risalgono ai primordi della storia della Chiesa. Tuttavia si notano incertezze iniziali sulla nozione del suo fondamento e del suo valore giuridico: per alcuni canonisti l'impotenza era causa di scioglimento del vincolo (influsso del diritto romano); per Pietro Lombardo (sec. XII) più che un'incapacità personale del contraente l'impotenza era uno speciale caso di errore di qualità simile all'*error servitutis*, che valeva nei limiti in cui era ignorata. Ma la dottrina via via chiaritasi e consolidatasi è quella accolta dal *Codex*, il quale al can. 1068 sancisce che l'impotenza antecedente al m. e perpetua, da parte sia dell'uomo sia della donna, sia assoluta sia relativa, dirime il m. in virtù dello stesso diritto naturale (§ 1). Al contrario, non dirime né impedisce il m. la sterilità (§ 3).

Su questa distinzione tra *impotentia coeundi* e *sterilitas* e, soprattutto, sul criterio distintivo dell'una dall'altra, è basata tutta la dottrina canonistica in materia. L'*impotentia coeundi* infatti consiste «nell'incapacità fisica, dovuta a un qualsiasi difetto organico o funzionale, di compiere un congresso carnale, non solo fisiologicamente completo, ma intrinsecamente idoneo alla generazione; un congresso carnale, cioè, che in sé e per sé, considerato

nella sua *natura et modus* di amplesso sessuale, risulti idoneo a mettere in moto il processo generativo, indipendentemente dal fatto che poi questo non si verifichi effettivamente o addirittura non abbia la possibilità di verificarsi»; la *sterilitas* viceversa consiste «nell'incapacità fisica, dovuta a un qualsiasi difetto organico o funzionale, di far profluire effettivamente o potenzialmente la procreazione da questo congresso carnale di per sé stesso idoneo e ordinato a tale scopo».

Da ciò si deduce che, da una parte, tale concetto d'impotenza è più ampio di quello fisiologico, o di quello accolto in altre legislazioni, o di come è inteso nel *communis sensus loquendi*, nelle quali accezioni è impotente solo chi non sia in grado di compiere l'atto meccanico e materiale della congiunzione sessuale, mentre qui si richiedono una *copula perfecta*, consistente nell'erezione e penetrazione dell'asta virile nella vagina, seguita dall'eiaculazione di *verum semen* entro la medesima: caso tipico, nella storia del diritto canonico, fu quello degli *eunuchi et spadones utroque testiculo carentes*, i quali, benché in grado di congiungersi carnalmente con una donna, furono dichiarati *impotentes et inhabiles ad matrimonium* (breve di Sisto V, *Cum frequenter*, 27 giugno 1877). Tale, secondo i canonisti, è la cosiddetta *actio humana* della copula, cioè azione imputabile alla volontà dei coniugi, e contrapposta all'*actio naturae*, cioè all'operazione e agli effetti che non dipendono per sé da questa volontà. Perciò costituiscono impedimento dirimente d'impotenza tutte le cause che impediscono lo svolgersi dell'*actio humana*, e cioè: 1) nell'uomo, le cause che rendono impossibile la penetrazione del membro virile (per difetto di conformazione dell'organo, per fenomeni di psicoastenia o d'isterismo), non importando se, ciò nonostante, si verifichi fecondazione derivante da *copula imperfecta* per apposizione di seme *ad os vaginae*, o che impediscono la emissione dell'elaborato testicolare entro la vagina (per es. impervietà delle vie spermatiche, ipospadia) o ne provocano l'assenza; 2) nella donna, l'inidoneità della vagina a ricevere la penetrazione del membro virile, mentre non si attendono difetti o malformazioni degli altri organi postvaginali, in quanto non impediscono il compiersi della copula.

D'altra parte, la nozione di sterilità non è comprensiva di tutti i casi d'impotenza generativa, ma viene circoscritta a quelle specifiche forme d'incapacità alla generazione che risultassero *extraneae, accidentales et posteriores* all'atto copulativo, cioè in sostanza alle sole forme d'impotenza generativa degli organi sessuali non partecipanti, e quindi estranei, alla realizzazione del congresso carnale; rientrano perciò nella sterilità il caso della difettosa composizione chimica e morfologica del seme (ad es. azoospermia), e i difetti interni, postvaginali, degli organi genitali femminili (ad es. *mulier excisa*).

Per quanto riguarda le *causae nullitatis* derivanti dai vizi di consenso, rinviamo a quanto esposto sopra in merito all'art. 122 del codice civile, relativamente al vizio di consenso e all'errore di persona; tuttavia è da precisare che, contrariamente al codice civile (art. 108), il *Codex Juris Canonici* ammette la possibilità dell'apposizione di condizioni prima del matrimonio (cann. 1081 e 1093).

In materia di certificazione prematrimoniale il nostro sistema legislativo non tiene in alcuna considerazione lo stato di salute fisica e pertanto è concesso il m. anche a chi sia affetto da malattie contagiose oppure ritenute dalla scienza sicuramente trasmissibili ai discendenti.

È sperabile che uno sviluppo sempre maggiore della educazione morale e intellettuale, per quel che riguarda la conoscenza dei problemi biologici, aumenti sempre più il numero degli individui che sentano, quale obbligo di coscienza, di sottoporsi alla visita prematrimoniale.

Bibliografia

Carrara M., Romanese R. *et al.*, *Manuale di medicina legale*, 1940, UTET, Torino.
Chiodi V. *et al.*, *Manuale di medicina legale*, 1976, Vallardi, Milano.
Dalla Volta A., *Trattato di medicina legale*, 1938, Soc. Ed. Libraria, Milano.
D'Avak P. A., *Cause di nullità e di divorzio nel diritto matrimoniale canonico*, 1952, Cya, Firenze.
Gerin C., *Medicina legale e delle assicurazioni*, 1977, 8 ed., Schirru, Roma.
Jemolo A. C., *Il matrimonio nel diritto canonico*, 1941, Vallardi, Milano, p. 75.
Pellegrini R., *La pratica medico-legale per i giuristi*, 1948, Cedam, Padova.
Wernz F. X., Vidal P., *Jus matrimoniale in Jus canonicum*, 1946, 3 ed., Universitas Gregoriana, Roma.

FERDINANDO ANTONIOTTI

Psicologia e matrimonio

L'importanza della psicologia per il m. consiste nel fatto che una relazione continuata — quale quella di due individui di sesso opposto che hanno contratto una relazione sotto il segno sociale del m. — è plausibile soltanto come una continuazione del processo psicologico di sviluppo in cui i soggetti hanno già superato determinati livelli di maturazione fondamentali.

La relazione coniugale trova i suoi significati psicologici nella giusta collocazione lungo i processi di realizzazione degli individui a partire dalla nascita. In questo senso bisogna intendere il m. come *fase* specifica all'interno della dinamica psicologica individuale.

Le condizioni di quella parte dell'esistenza interindividuale, che va sotto il nome di vita coniugale, sono dettate dalle esperienze emozionali maturate da ciascun individuo, in modo tale che esse la precedono e determinano fin nelle sue forme più recondite. A questo tipo di conoscenza ha contribuito non poco il lavoro di Sigmund Freud.

Secondo una prospettiva psicoanalitica, come pure nella stessa psicologia, la *conditio sine qua non* di una riuscita relazione coniugale è rappresentata dall'avvenuta maturazione dell'Io. Il che presuppone che l'individuo che si accoppia in maniera duratura abbia realizzato pienamente ogni tappa del suo sviluppo dall'infanzia alla adolescenza.

A questo punto però la relazione coniugale, proprio per il suo carattere di *esperienza interpersonale*, ci suggerisce di non vagliare la maturità dei soggetti in questione secondo l'ottica della psicologia individuale: non soltanto occorre considerare la coppia come qualcosa di diverso da una semplice operazione additiva — l'interazione tra due persone somiglia piuttosto ad una combinazione chimica di elementi diversi, che fondendosi danno luogo ad un nuovo composto — ma, oltre a ciò, comprendere che questa originale unità rinvia ad una concezione dello sviluppo dei processi emozionali individuali, fondata sul *carattere di relazione* implicito nei rapporti oggettuali delle fasi del processo di socializzazione.

Tutte le manifestazioni di amore del bambino sono infatti risposte modulate sulle offerte di soddisfacimento pulsionale della madre. La riuscita unificazione della diade madre-bambino, sulla base di questa relazione primaria, conferisce carattere di stabilità alle interazioni sperimentate successivamente dal soggetto.

Questo significa che se la relazione affettiva primaria è mutuata dalla scambievolezza e non da una dipendenza prolungata, cioè se esiste una corrispondenza reciproca

fondata sul «dare» e «ricevere» amore, lo sviluppo emotivo e i processi ad esso annessi potranno realizzarsi in direzione di una maturazione globale delle funzioni individuali fondamentali.

Le *figure di relazione* che emergono nei primi rapporti oggettuali e in quelli successivi conserveranno la loro pregnanza nel corso della vita matrimoniale. E non solo: esse determineranno anche la forma dei rapporti dei membri della coppia con i figli.

Tutto ciò, però, non agisce come regola incondizionata, in quanto sarà il destino degli investimenti pulsionali in un contesto sociale più allargato a favorire una maggiore o minore *selettività* dell'individuo. La scelta del partner e la libertà degli atteggiamenti e comportamenti interpersonali appaiono quasi sempre condizionati dalla salute psichica del soggetto in questione, che a sua volta è il prodotto di determinate esperienze reali di rapporti sociali psicologicamente vissuti. Un individuo nevrotico è maggiormente vincolato a schemi patologici di relazione.

Il m. in sé — che dovrebbe rappresentare il complemento di un più avanzato ciclo di separazione psicologica, avente come fine ultimo l'autonomia dell'identità in una compartecipazione di esperienze in cui uno trova se stesso nel momento in cui si perde nell'altro — può rivelarsi, nel caso di una relazione nevrotica, come perdita della propria identità nella dipendenza dall'altro, cioè come alienazione.

In questo senso la vita coniugale appare un po' come il *banco di prova dell'Io*, mettendo essa a disposizione dei soggetti una trama infinita di atti potenzianti o frustranti. Il rapporto coniugale produce una spirale di amore e di ostilità in cui l'individuo rischia (come forse in nessun'altra esperienza), in senso progressivo o regressivo, l'orientamento decisivo della propria evoluzione.

In questa stessa ottica va inquadrata la *vita sessuale* matrimoniale. Anch'essa affida le sue sorti alla maturità dei membri e contribuisce in ogni caso alla felice esistenza o alla distruzione personale dei coniugi.

La maturità sessuale coniugale è cosa ben diversa dalle esperienze eterosessuali dell'adolescenza. Queste ultime, infatti, che spesso hanno una funzione di sblocco dalle figure parentali, tramite lo spostamento della tensione sessuale su altri oggetti, sono caratterizzate anche da un'intrinseca fragilità. La loro valenza è determinata proprio dal carattere parziale dell'esperienza, dall'occasionalità e discontinuità, fenomeni che rientrano nell'incompleto senso di responsabilità tipico della relazione amorosa che precede il m.

Nel corso della *relazione amorosa* adolescenziale può emergere il rapporto erotico, ma non sempre esso resiste poi alla vita matrimoniale. La diversità della natura della relazione coniugale consiste nel consolidamento — mediante esperienza continuata — di quei comportamenti affettivi e sessuali che ora sono ancorati stabilmente alle figure di relazione del partner. Anche la maturità sessuale consiste in un abbandono attivo verso l'altro, che ha come fine un potenziamento delle reciproche individualità.

Anche ciò che spesso entra a far parte della vita coniugale sotto forma di *motivazione etica* trova la sua spiegazione autentica non solo nel carattere morale degli atteggiamenti e comportamenti dei membri, ma anche nella loro relazione psicologica. Le qualità che un membro attribuisce all'altro non sono mai proprietà strettamente individuali che possano essere ascritte alla nobiltà di carattere, o viceversa alla sua modestia: esse concernono invece ancora una volta la maturità psichica, da essa si originano e quindi si manifestano come sentimenti.

Se una coppia diventa patologica, spesso ciò accade non per volontà dei singoli o per un loro cattivo senso morale, ma perché determinati presupposti individuali hanno contribuito, al di là della consapevolezza dei membri, allo sfacelo. Ancora oggi, molte coppie patologiche, di fronte alla necessità di una psicoterapia, ostentano delle resistenze moralistiche: per esse ricercare le cause vuol dire uccidere l'amore. Eppure mai come oggi la coppia matrimoniale ha potuto sperimentare tanto disagio, e non perché l'era della tecnica, per una sorta di razionalizzazione dei sentimenti, abbia abolito la romantica spontaneità dell'amore.

Se essa sia mai effettivamente e praticamente esistita, così come è stata tanto decantata nelle sue forme più pure dal Medioevo al Romanticismo, non è compito della psicologia sostenerlo o negarlo. Quello che compete piuttosto a questa scienza riguarda la conoscenza e la trasformazione (in ambito clinico) dei problemi che si presentano soprattutto come disagio nelle persone che contraggono una relazione matrimoniale infelice.

La complicazione sempre crescente della struttura psichica individuale in una dimensione sociale atomizzante, che riduce sempre più l'esperienza del contatto interpersonale e che prospetta il m. come rifugio, rappresenta la vera causa dell'aumento di teorie e terapie psicologiche del rapporto coniugale, ed è proprio il cattivo funzionamento della vita coniugale nella coppia patologica a fornire oggi ulteriori conoscenze su quella istituzione della vita sociale collettiva che è il m.

Bibliografia

Ackerman N., *Psicodinamica della vita familiare,* 1968, Boringhieri, Torino.
Fromm E., *L'arte di amare,* 1971, Saggiatore, Milano.
Perrotti N., *Il problema psicologico del matrimonio,* in *I Problemi di Ulisse,* 1963, **51**.

ADRIANO OSSICINI

MATURITÀ FETALE: v. FETO (VI, 1522); GRAVIDANZA (VII, 678, 750); INFANTICIDIO (VII, 1766).

MAURIAC, SINDROME DI

Descritta nel 1930, oggi molto rara, questa sindrome colpisce bambini con diabete mellito grave non curato o mal curato, ed è caratterizzata da arresto o da rallentamento della crescita, mancata comparsa della pubertà, obesità, epatomegalia (v. DIABETE MELLITO, IV, 2374).

Cospicua glicosuria, carenza insulinica, neoglicogenesi a partire dagli aminoacidi sono i principali fattori patogenetici delle gravi turbe metaboliche, tra le quali particolare rilevanza assume la deficienza delle proteine e degli aminoacidi indispensabili alla sintesi proteica, deficienza che comporta, oltre alla possibilità di comparsa di edemi discrasici, un rallentamento della crescita staturale e ponderale. La scarsa disponibilità di aminoacidi essenziali, come la metionina e la colina (sostanze lipotrope), potrebbe favorire la comparsa della steatosi epatica a tipo di infiltrazione grassa diffusa, da cui l'epatomegalia, che avrebbe la caratteristica di presentare frequenti e rapide oscillazioni di volume. Non solo, ma per le ampie oscillazioni glicemiche indotte dalla mancata o cattiva condotta terapeutica, la reazione corticosurrenale che ne deriva può dare origine a sintomi tipici di ipercorticismo, documentabili anche tramite i dosaggi ormonali: faccia a luna piena; disposizione particolare del grasso al collo, dorso e addome, con arti sottili; osteoporosi. Ed è questa stessa condizione di ipercorticismo che da una parte spiega l'accumulo anche di glicogeno nel fegato di codesti pazienti,

e dall'altra può ulteriormente favorire il disturbo della crescita.

La diagnosi si basa sull'esistenza di un diabete mellito non curato o mal curato e sui dati clinici e di laboratorio. Vi è una cospicua iperglicemia con glicosuria; aumento dei lipidi totali, del colesterolo e delle β-lipoproteine; disprotidemia con aumento delle α_2 e delle γ-globuline; aumento dei tassi ematici e urinari del cortisolo e degli steroidi glicoattivi. La prognosi è appunto legata al trattamento, che è dietetico e insulinico: le migliorate conoscenze in tema di terapia del diabete mellito hanno comportato una chiara riduzione della frequenza della sindrome, tanto che essa in alcuni trattati moderni non viene più citata. Appare indiscusso infatti che il bambino diabetico correttamente curato ha una crescita perfettamente normale e sviluppa la pubertà in epoca regolare.

Bibliografia
Knowels H. C. jr., *Med. Clin. North Am.*, 1971, **55**, 975.
Lestradet H., *Presse Méd.*, 1958, **66**, 582.
Lestradet H., *Sem. Hôp.*, 1964, **40**, 1030.
Rossi L., Chiumiello G., *Omnia Med. Ther.*, 1971, **49**, 1.

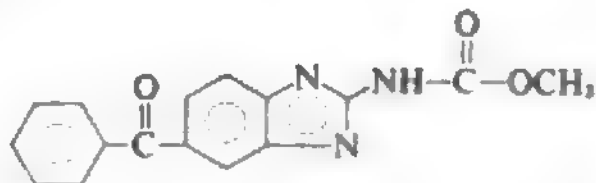
ANTONINO NATOLI

McARDLE, MALATTIA DI: V. GLICOGENOSI (VII, 388).

McCUNE E ALBRIGHT, SINDROME DI: V. DISPLASIA FIBROSA DELLE OSSA (V, 363).

MEBENDAZOLO

Il mebendazolo (N.R.: Vermox) è un chemioterapico appartenente al gruppo dei derivati del benzimidazolo, molti dei quali dotati di attività antiparassitaria, recentemente introdotto come antielmintico nella pratica clinica.

La sostanza si presenta sotto forma di polvere biancogiallastra, stabile allo stato solido, non igroscopica, pressoché insolubile in acqua e nella maggior parte dei solventi organici. Chimicamente corrisponde al metil(5-benzoil-1 H-benzimidazol-2-il) carbamato ed ha un p. m. di 295,29.

Il m. è dotato di una potente azione antielmintica nei confronti dei più comuni parassiti intestinali dell'uomo. Essa risulta più spiccata sui nematodi (*Enterobius vermicularis, Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura, Ancylostoma duodenale, Necator americanus, Strongyloides stercoralis*), ma è presente anche su alcuni cestodi (*Taenia solium, T. saginata*). Il farmaco ha dimostrato inoltre di possedere effetto letale sulle larve di *Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus* ed *E. multilocularis*, offrendo nuove prospettive per il trattamento di tali affezioni.

Il meccanismo di azione del m. è sufficientemente conosciuto. Ricerche condotte sia *in vivo* che *in vitro* hanno infatti dimostrato che il farmaco agisce selettivamente a livello del sistema dei microtubuli delle cellule intestinali dei nematodi e di quelle tegumentarie dei cestodi, bloccando il trasporto delle sostanze secrete e l'assorbimento dei carboidrati esogeni, particolarmente del glicoso, essenziali per la sopravvivenza del parassita.

Dopo somministrazione per via orale, il farmaco viene assorbito solamente in minima parte nel tratto intestinale dell'ospite. Ricerche condotte nell'uomo mediante marcatura del composto con ^{14}C hanno infatti dimostrato che solo il 5-10% della dose ingerita si ritrova nel torrente circolatorio, ove il m. raggiunge i massimi livelli di concentrazione entro 2-4 h dall'assunzione, per venire quindi gradualmente escreto con le urine sia in forma immodificata che come metaboliti. La quota non assorbita permane nel lume intestinale e viene eliminata con le feci.

Per la sua scarsa assorbibilità, il m. non ha una rilevante tossicità sistemica. Somministrato a numerose specie di animali, a dosi anche di molto superiori a quelle terapeutiche per l'uomo, non determina significative alterazioni a carico di organi e apparati. Unica eccezione il ratto, nei cui confronti il composto sembra avere effetti teratogeni ed embriotossici. Per quanto concerne l'uomo, non sono stati finora segnalati inconvenienti degni di rilievo anche con trattamenti protratti e a dosaggi elevati; solo raramente è stata riscontrata una transitoria alterazione dei test di funzionalità epatica e renale.

L'efficacia terapeutica del m. è ben documentata. Per le sue proprietà esso rappresenta il farmaco di elezione per il trattamento dell'ossiuriasi (100% di guarigioni con una unica dose da 100 mg), della trichiuriasi e dell'ascaridiosi (92% e 98%, rispettivamente, di risultati favorevoli con 3 giorni di trattamento alla dose di 200 mg/*die*). Eccellenti risultati sono stati anche ottenuti nell'anchilostomiasi, con percentuali di successo intorno all'85%. Scarsi, e in parte contraddittori appaiono invece i risultati conseguiti contro alcune importanti teniasi intestinali, mentre promettenti appaiono alcune osservazioni preliminari sulla validità del m. in alcune gravi elmintiasi extraintestinali, quali trichinosi e idatidosi. Il farmaco è disponibile in commercio sotto forma di compresse da 100 mg e sotto forma di sciroppo al 2%. È dotato di eccellente tollerabilità e, se si eccettuano lievi e transitori disturbi gastrointestinali (diarrea, soprattutto nei bambini, algie addominali), non determina effetti collaterali di rilievo. Rispetto agli altri antielmintici, inoltre, offre il vantaggio di non richiedere una posologia differenziata a seconda dell'età e del peso del paziente, né particolari accorgimenti dietetici, né l'impiego di lassativi. L'unica controindicazione al suo impiego è costituita dalla gravidanza, accertata o presunta.

Bibliografia
Bekhti A., Schaaps J. P. *et al.*, *Br. Med. J.*, 1977, **2**, 1047.
Brugmans J. P. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1971, **217**, 313.
Chaia G., Da Cunha A. S., *A Fôlha Med.*, 1971, **63**, 843.
De Nollin S., Van Den Bossche H., *J. Parasitol.*, 1973, **59**, 970.
Heath D. D. *et al.*, *Parasitology*, 1975, **70**, 273.
Pena Chavarria A. P. *et al.*, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1973, **22**, 592.

SALVATORE DELIA E VINCENZO VULLO

MECAMILAMINA

F. *mécamylamine.* - I. *mecamylamine.* - T. *Mekamylamin.* - S. *mecamilamina.*

La mecamilamina, chimicamente 3-metilamino isocanfano cloridrato, è una sostanza ad azione ganglioplegica che si differenzia dalle sostanze appartenenti alla stessa categoria farmacologica per non contenere gruppi ammonici quaternari. La m. è pertanto assorbita dal tubo gastroenterico ed è attiva per via orale a dosi di poco superiori a quelle usate per via parenterale. Introdotta in clinica per la terapia dell'ipertensione arteriosa con discreti risultati, oggi il suo uso, come d'altra parte quello di tutti i ganglioplegici, si è cospicuamente ridotto. Da segnalare, tra gli effetti collaterali, la comparsa di sintomi attribuibili ad una sua azione centrale: movimenti coreiformi, tremori, allucinazioni.

V. anche: GANGLIOPLEGICI FARMACI, VI, 2119.

RED.

MECCANICA

F. *mécanique.* - I. *mechanics.* - T. *Mechanik.* - S. *mecánica.*

SOMMARIO

Meccanica classica

La meccanica è la più antica fra le diverse problematiche di cui si occupa la fisica e rappresenta il primo sforzo dell'uomo nella ricerca di una spiegazione dei fenomeni fisici naturali, in particolare delle condizioni necessarie allo stabilirsi dello stato di quiete o di moto di un corpo. La m., fra le diverse altre discipline scientifiche, è quella il cui sviluppo si è presentato, storicamente, più intimamente connesso con la necessità, sentita dall'uomo, di realizzare tutti quei dispositivi meccanici e apparati tecnici necessari ad un più completo e meno faticoso sfruttamento delle risorse umane e naturali.

La m. classica, nota anche come m. newtoniana, ha come oggetto lo studio del moto dei corpi materiali aventi dimensioni ordinarie e velocità piccole rispetto a quella della luce nel vuoto (ca. 300.000 km/sec). La m. quantistica descrive, invece, correttamente il comportamento meccanico di oggetti piccolissimi, quali gli atomi e le particelle subatomiche, mentre quella relativistica (classica o quantistica) è in grado di trattare i problemi di moto in cui siano coinvolte velocità confrontabili con quella della luce. Il problema fondamentale della m. classica consiste nel determinare il moto di un corpo, o di un sistema di corpi, quando siano note le forze su questo agenti. Per affrontare e risolvere questo problema, per sua natura molto complesso, si suole dividere la m. classica in tre parti, di cui le prime due, a carattere propedeutico, studiano l'una i metodi per la descrizione del moto in quanto tale, indipendentemente dalle cause che l'hanno prodotto (cinematica), l'altra le condizioni in cui le forze risultano in equilibrio, in modo che non si attui nessun movimento o almeno nessun moto accelerato (statica). Solo nella terza, la dinamica, la m. affronta in pieno il suo problema, mettendo a confronto gli effetti (i vari tipi di moto) con le cause che li hanno prodotti (forze). Una schematizzazione molto importante è fornita dalla m. del punto materiale, intendendo con ciò lo studio del moto di un corpo avente dimensioni geometriche trascurabili rispetto alle distanze che esso percorre o che direttamente intervengono nel singolo caso analizzato. L'interesse di tale approssimazione si fonda sul fatto che, in molti casi, anche corpi di dimensioni ragguardevoli (per es., la Terra nel suo moto di rivoluzione attorno al Sole) possono essere considerati punti materiali e sull'osservazione che in sistemi meccanici comunque complessi esiste sempre un punto (centro di massa o baricentro) il cui moto avviene con le modalità previste dalla m. classica del punto materiale.

Cinematica

Un corpo si dice in movimento quando la sua posizione, o la sua forma, o entrambe variano nel tempo rispetto ad altri corpi presi come riferimento. In cinematica il moto di un corpo è determinato in modo univoco quando siano note, in ogni istante, le posizioni occupate da tutti i suoi punti; ogni atto di moto si svolge nello spazio e nel tempo e scopo della cinematica è quello di misurare lo spazio percorso e il tempo impiegato a percorrerlo, giungendo quindi ad una legge generale che leghi fra loro i risultati ottenuti. Il luogo delle posizioni successivamente occupate da un punto del corpo in movimento determina nello spazio una curva ideale che prende il nome di traiettoria del corpo stesso. È importante constatare che la nozione di moto o di quiete è essenzialmente relativa al sistema che si assume come riferimento. Ne discende che passo essenziale nella schematizzazione di un fenomeno di moto è quello di ridurre ad una terna di assi cartesiani il sistema di corpi fissi rispetto a cui il moto è riferito. Nel caso in cui la traiettoria risulti predeterminata, il moto di un punto si individua per mezzo dello spazio, misurato a partire da una posizione arbitraria iniziale, da esso percorso nell'intervallo di tempo t. In questo caso il moto risulta definito da un'unica equazione del tipo $s = s(t)$, che prende il nome di equazione oraria del moto o anche legge del moto. Se si rappresenta graficamente l'equazione oraria in un piano cartesiano, ponendo il tempo t in ascissa e lo spazio percorso s in ordinata, si ottiene una curva che prende il nome di diagramma orario del moto.

Prende il nome di moto rettilineo uniforme quello seguito da un punto materiale che percorra una traiettoria rettilinea con una velocità v_0 costante nel tempo. La velocità, per definizione, è data dallo spazio percorso nell'unità di tempo ed è quindi espressa dalla relazione

$$v = \frac{s}{t} \qquad (1)$$

nell'equazione (1) s è lo spazio percorso dal punto materiale nell'intervallo di tempo t: s è misurato a partire da un arbitrario punto s_0 scelto come riferimento e t è il tempo impiegato a percorrerlo, misurato a partire da un istante iniziale t_0.

L'unità di misura della velocità, nel sistema SI (v.: M. K. S. SISTEMA; SISTEMA INTERNAZIONALE), è il m al sec (m/sec). L'equazione (1) permette di risolvere ogni problema connesso con il moto rettilineo uniforme, di cui fornisce anche l'equazione oraria

$$s(t) = s_0 \pm v_0 t \qquad (2)$$

il doppio segno nell'equazione (2) sta ad indicare le due possibilità, relative ad una velocità v_0 avente verso concorde o meno con quello scelto come positivo per la misura di s.

L'equazione (1) permette di valutare anche la velocità media tenuta da un punto materiale. Per determinare la velocità istantanea, definita come quella velocità che il punto in movimento possiede istante per istante, occorre operare un passaggio al limite, essendo questa grandezza fornita dalla derivata prima, rispetto al tempo, dell'equazione oraria del moto. Per inversione della relazione $v(t) = \frac{ds}{dt}$ che esprime la velocità istantanea, è possibile ricavare lo spazio percorso al tempo t dal punto materiale in moto con velocità $v(t)$; si ottiene la relazione

$$s(t) = s_0 + \int_0^t v(t)dt \qquad (3)$$

in cui s_0 esprime lo spazio iniziale, già percorso al tempo $t = 0$.

Si dice che un punto materiale possiede un'accelerazione tutte le volte che la sua velocità varia nel tempo. Nel caso in cui il punto descriva una traiettoria rettilinea, è possibile esprimere l'accelerazione media $\bar{a}$ in un intervallo di tempo mediante la

$$\bar{a} = \frac{v_2 - v_1}{t_2 - t_1} \qquad (4)$$

essendo v_2 e v_1 rispettivamente le velocità del punto materiale negli istanti t_2 e t_1.

La chiara analogia formale esistente fra l'equazione (4) e la (1) permette di ripetere per l'accelerazione istantanea quelle considerazioni in precedenza fatte per definire la velocità istantanea. Si ottengono, in questo secondo caso, le fondamentali relazioni:

$$a(t) = \frac{dv}{dt} \qquad (5)$$

$$v(t) = v_0 + \int_0^t a(t)\,dt \qquad (6)$$

in cui v_0 esprime la velocità iniziale del punto materiale. Nel sistema SI l'unità di accelerazione è il m al sec² (m/sec²); essa esprime di quanti m al sec, ogni sec, un punto materiale varia la propria velocità.

Si definisce moto rettilineo uniformemente accelerato quello che, lungo un percorso rettilineo, si svolge mantenendo costante nel tempo l'accelerazione a. La diretta applicazione delle equazioni (6) e (3) permette di giungere alle seguenti relazioni, valide per un punto che si muova di moto rettilineo uniformemente accelerato.

$$v(t) = v_0 + at \qquad (7)$$

$$s(t) = s_0 + v_0 t + \frac{1}{2} at^2 \qquad (8)$$

dalle equazioni (7) e (8) è possibile ricavare la velocità v raggiunta da un punto materiale che, sotto l'azione di un'accelerazione costante a, abbia percorso lo spazio s; si ottiene la semplice relazione:

$$v = \sqrt{2as} \qquad (9)$$

Si deve a Galileo la verifica sperimentale di queste leggi, attuata attraverso lo studio del moto dei corpi in caduta libera nel campo della gravità terrestre (moto dei gravi o dei corpi pesanti). Galileo ha dimostrato, con una famosa esperienza, che tutti i corpi cadono con uno stesso valore, costante, di accelerazione, fornendo l'esempio naturale più importante di moto uniformemente accelerato. Il valore dell'accelerazione di gravità, generalmente indicata con la lettera g, varia leggermente con la posizione geografica, mantenendosi però sempre approssimativamente uguale a 9,8 m/sec². Il moto uniformemente accelerato dei gravi prende anche il nome di moto naturalmente accelerato; nei casi in cui è possibile trascurare l'effetto frenante dovuto alla presenza dell'atmosfera, continuano ovviamente a valere le formule precedenti, dovendosi solo sostituire al generico valore di a quello di g.

Prende il nome di moto circolare quello che si svolge avendo per traiettoria una circonferenza. Se questa circonferenza viene descritta con velocità costante nel tempo, si parla di moto circolare uniforme. Si chiama periodo del moto, T, il tempo impiegato dal punto materiale a percorrere una circonferenza completa. La quantità $f = \frac{1}{T}$ prende il nome di frequenza; avendo le dimensioni dell'inverso di un tempo, f si misura in sec⁻¹. L'inverso del sec prende il nome di Hertz (Hz) ed è quindi l'unità di misura, nel SI, delle frequenze. Si definisce velocità angolare ω l'angolo, espresso in radianti, spazzato dal raggio della circonferenza in 1 sec. La velocità angolare si misura in radianti al sec (rad/sec) ed è legata al periodo e alla frequenza del moto dalle semplici relazioni:

$$\omega = \frac{2\pi}{T} = 2\pi f \qquad (10)$$

è facile anche dimostrare la validità della formula

$$v = \omega R \qquad (11)$$

che pone in relazione la velocità angolare ω, quella lineare di percorrenza dell'orbita circolare v e il raggio R della traiettoria stessa.

Se un punto materiale P descrive con moto circolare uniforme una circonferenza di diametro AB, prende il nome di moto armonico quello seguito dal punto Q proiezione di P sul diametro AB. Poiché ad archi uguali percorsi da P sulla circonferenza non corrispondono segmenti uguali sul diametro AB, ne deriva che il moto armonico di Q su AB è un moto vario, non uniforme. Periodo, frequenza e velocità angolare di Q coincidono invece con quelli del corrispondente moto circolare uniforme.

Dinamica

Il passaggio dalla cinematica alla dinamica si deve essenzialmente a Newton. Le tre leggi della dinamica da lui enunciate, per quanto semplici in apparenza, contengono profonde implicazioni di carattere generale, tanto che, in realtà, la potenza e l'utilità di queste leggi possono essere apprezzate appieno solo dopo che se ne sia vista l'applicazione alla soluzione di una vasta serie di problemi meccanici.

Fino al Rinascimento era di dominio comune l'idea che nessun tipo di moto potesse essere possibile senza l'azione di una causa esterna. Galileo osservò che gli oggetti, se vengono ridotte al minimo le cause di attrito, perdono velocità solo molto lentamente; questa osservazione lo portò a concludere che, nel caso limite, in pratica irrealizzabile, di attrito nullo, il corpo continuerebbe a muoversi indisturbato, mantenendo inalterati, anche in assenza di una forza motrice esterna, sia il valore della velocità che la sua direzione di moto. Galileo ne dedusse che le influenze esterne, chiamate oggi più propriamente forze, sono necessarie per variare la velocità di un corpo (in senso vettoriale, cioè non solo in intensità, ma anche in direzione e verso) ma che, anche in loro assenza, un corpo non deve essere necessariamente fermo, potendosi anche muovere, ma solo di moto rettilineo uniforme. Questa idea fornisce il principio d'inerzia, in cui la parola inerzia si riferisce alla resistenza che un corpo offre a qualsiasi cambiamento del suo stato di quiete o di moto. Newton ha fatto suo il principio d'inerzia, trasformandolo in quella che oggi viene comunemente chiamata la prima legge della dinamica: *ogni corpo persevera naturalmente nel suo stato di quiete o di moto rettilineo uniforme finché non interviene una forza esterna a mutarlo.* La massa, più precisamente la massa inerziale, rappresenta una misura della resistenza che un corpo presenta quando si tenta di farne variare la velocità; la massa inerziale è quindi una misura dell'inerzia presentata da un corpo.

Si assume come legge fondamentale della m. (II legge della dinamica) il seguente principio: *per ogni punto materiale, il cui moto venga riferito ad una terna di riferimento solidale con le stelle fisse, la forza, misurata staticamente, è sempre, in ogni punto e in ogni istante, proporzionale all'accelerazione; forza e accelerazione hanno inoltre, in quanto vettori, la stessa linea d'azione e lo stesso verso.* In simboli la legge si scrive

$$\vec{F} + m\vec{a} \qquad (12)$$

avendo indicato con $\vec{F}$ la forza, con $\vec{a}$ l'accelerazione e con m la massa inerziale del corpo. L'unità di misura della forza, nel sistema SI, è il newton (N), definito come la forza capace d'imprimere l'accelerazione di 1 m/sec² ad un corpo avente la massa di 1 kg. Nel sistema C.G.S. (v.: C.G.S. SISTEMA) la forza unitaria è la dine (applicata ad un corpo di massa 1 g è capace d'imprimergli l'accelerazione di 1 cm/sec²); è facile verificare che 1 newton corrisponde a 10⁵ dine.

Il terzo principio della dinamica si enuncia abitualmente affermando che *ad ogni azione corrisponde una reazione uguale e contraria.* Dal terzo principio segue quindi che piuttosto che parlare di forza applicata ad un

corpo è più corretto parlare di interazione tra il corpo esaminato e quello che esercita la forza, interazione che deve essere reciproca e a risultante nulla. Si osservi, comunque, che in realtà le forze di azione e quelle di reazione risultano applicate su corpi diversi.

Statica

Compito della statica è quello di analizzare i sistemi di forze simultaneamente agenti su un corpo e studiare se sia possibile semplificare il problema del moto sostituendo nel calcolo, al posto del reale sistema di forze applicato, un'unica forza, opportunamente scelta, avente sul corpo lo stesso effetto dinamico. In generale la statica si interessa alla relazione che lega fra loro le forze applicate ad una struttura che sia in quiete. La determinazione delle condizioni di equilibrio di corpi soggetti a forze ha poi un profondo interesse applicativo, specialmente nel campo dello studio della stabilità degli edifici, dei ponti, etc., e si comprende facilmente come questo studio abbia dato origine ad un intero, fondamentale capitolo dell'ingegneria. Poiché l'equilibrio di un corpo rigido è possibile solo se non si verificano né traslazioni né rotazioni, si giunge alle seguenti condizioni necessarie per l'equilibrio di un corpo rigido: perché un corpo rigido, inizialmente fermo, permanga in uno stato d'equilibrio è necessario che sia nulla la risultante (R) di tutte le forze a questo applicate, e che sia contemporaneamente nullo il momento risultante (M), calcolato rispetto ad un qualsiasi punto O, di tutte le forze applicate. In formule, le condizioni di equilibrio sono espresse dalle

$$\vec{R} = O \qquad \vec{M} = O \tag{13}$$

Nelle equazioni fondamentali della m. la grandezza che svolge il ruolo preponderante è la forza, intesa come causa del moto del sistema cui essa è applicata. In molte situazioni fisiche la forza è però conosciuta solo in funzione della posizione occupata dal corpo su cui agisce; in questi casi è più conveniente risolvere il problema meccanico, piuttosto che mediante la diretta applicazione delle equazioni fondamentali della dinamica, attraverso considerazioni energetiche (v. LAVORO).

Meccanica relativistica

La m. relativistica si differenzia da quella classica, ma si riduce a questa quando viene applicata a corpi aventi velocità e notevolmente inferiori a quella della luce, c. Solo quando si ha a che fare con le particelle che entrano nella costituzione degli atomi e dei nuclei atomici o con alcuni problemi di astrofisica, si incontrano velocità prossime a c, per cui s'impone l'uso della m. relativistica. La prima caratteristica fondamentale è che, in m. relativistica, la seconda legge della dinamica, espressa nella forma $\vec{F} = m\vec{a}$, non è più valida. Questa legge mantiene invece la propria validità se viene espressa in termini della quantità di moto q,

$$\vec{F} = \frac{d\vec{q}}{dt} \tag{14}$$

e si definisce la quantità di moto nella maniera seguente:

$$\vec{q} = \frac{m_0 v}{\sqrt{1 - \left(\frac{v}{c}\right)^2}} \tag{15}$$

Volendo continuare a definire la quantità di moto nella maniera classica, $q = mv$, si deve ipotizzare che la massa m del corpo non sia più costante, come sempre supposto in m. classica, ma che diventi una funzione della velocità acquistata dal corpo stesso, secondo la legge:

$$m(v) = \frac{m_0}{\sqrt{1 - \left(\frac{v}{c}\right)^2}} \tag{16}$$

il valore m_0 della massa a riposo è quello corrispondente al corpo da fermo; la differenza fra la massa effettiva $m\ (v)$ e quella di riposo m_0 è sempre piuttosto piccola e non rilevabile, a meno che v non superi almeno il 10% del valore di c.

Meccanica statistica

Quando si considerano le proprietà di sistemi meccanici composti da un numero enorme di elementi costitutivi, tipico quello costituito da una massa gassosa, composta da un numero enorme di atomi o molecole, risulta in pratica impossibile osservare sperimentalmente o predire per via teorica l'esatto moto descritto da ognuno dei singoli costituenti il sistema stesso. In questi casi si rinuncia alla pretesa di dedurre il comportamento di un sistema a partire dalla conoscenza di quello tenuto dalle singole particelle costituenti, e si determina piuttosto, con metodi statistici, quale risulta essere il comportamento medio di simili sistemi. La formulazione di questi nuovi metodi analitici è compito della m. statistica. Un tipico campo d'applicazione della m. statistica è quello dei fenomeni cooperativi e delle transizioni di fase.

Bibliografia

Halliday D., Resnick R., *Fisica*, 1970, Ambrosiana, Milano.
Perucca E., *Fisica generale e sperimentale*, 1960, UTET, Torino.
Schroedinger E., *Termodinamica statistica*, 1961, Boringhieri, Torino.
Sommerfeld A., *Meccanica*, 1958, SES, Firenze.
Toraldo di Francia G., *L'indagine del mondo fisico*, 1976, Einaudi, Torino.

MARTINO GRANDOLFO

MECCANICA DEI FLUIDI

F. *mécanique des fluides*. - I. *fluids mechanics*. - T. *Strömungsmechanik*. - S. *mécanica de los fluidos*.

SOMMARIO

Concetti generali

I fluidi, caratterizzati dal non offrire alcuna resistenza a cambiamenti di forma, possono essere distinti in liquidi e gas: i liquidi presentano un ben definito volume, mentre i gas occupano tutto il volume a loro disposizione, per quanto grande questo possa essere.

L'esperienza mostra che tutti i fluidi esercitano una forza sulla superficie dei corpi solidi con cui vengono in contatto; questa forza risulta tanto più intensa quanto maggiore è l'area della superficie sottoposta all'azione del fluido stesso. Se ne deve dedurre che parametro caratteristico dell'interazione non è, quindi, la forza totale esercitata sul solido, ma piuttosto il rapporto fra la forza F applicata e la superficie S su cui viene esercitata. In fisica il rapporto p fra il modulo della forza F agente ortogonalmente ad una certa superficie e l'area S di detta superficie, cioè la quantità

$$p = \frac{F}{S} \tag{1}$$

prende il nome di pressione e, per quanto detto in precedenza, svolge un ruolo fondamentale nell'interazione fluido-solido in contatto.

Dalla definizione (1) segue che la pressione, nel sistema internazionale, si misura in newton al m² ($\frac{N}{m^2}$); a questa unità di misura è stato assegnato il nome di pascal (Pa), per cui 1 Pa = 1N/m².

Altre unità di misura della pressione comunemente usate sono l'atmosfera (atm), pari a 760 mm di Hg, e la dine/cm². Il mm di mercurio (torr) equivale a 133,332 N/m²; la dine/cm², pari a 0,1 N/m², prende anche il nome di baria. Prende il nome di bar il multiplo della baria così definito: 1 bar = 10^6 barie. Un sottomultiplo, il millibar (pari a 10^3 barie), è molto usato per esprimere le pressioni atmosferiche in meteorologia.

Si può verificare sperimentalmente che la pressione esercitata da un fluido (liquido, vapore o gas) in un suo punto P è indipendente dall'orientazione di una superficie sufficientemente piccola che comprenda P. Le forze di superficie esercitate dal fluido sulle pareti del recipiente che lo contiene sono, inoltre, sempre perpendicolari alla superficie limite, cioè alle pareti stesse. Nel caso di un fluido in quiete non soggetto a forze di volume (in particolare un liquido per cui si possano trascurare gli effetti legati alla forza peso) la pressione è, inoltre, costante in tutti i punti. Da quest'ultimo risultato, se si tiene conto delle considerazioni precedenti, segue immediatamente la legge che va sotto il nome di *principio di Pascal*: la pressione che si esercita in un qualsiasi punto della superficie limite di un fluido in equilibrio si trasmette inalterata a tutti gli altri punti della stessa superficie, in direzione a questa perpendicolare. Se il fluido in equilibrio è soggetto alla forza peso, si verifica sperimentalmente che il valore della pressione aumenta con la profondità, mentre rimane costante per tutti i punti posti ad uno stesso livello. In particolare, all'aumentare della profondità di un tratto h, la pressione all'interno del fluido aumenta del peso di una colonna di liquido di altezza h e sezione unitaria. Nel caso di un liquido (fluido caratterizzato dal presentare una densità praticamente indipendente dalla pressione) questo aumento di pressione Δp è dato dalla:

$$\Delta p = \rho g h \qquad (2)$$

in cui g è l'accelerazione di gravità, pari a ca. 9,8 m/sec², h è il dislivello (o la profondità) e ρ è la densità del liquido in esame. Al termine ρgh viene spesso dato il nome di pressione idrostatica; l'aumento di pressione espresso dalla (2) è sostanzialmente dovuto al fatto che gli strati superiori di liquido gravano con il loro peso sugli strati più profondi. La pressione che si esercita in tutti i punti di un liquido posti ad una stessa profondità h è, quindi, sempre pari alla somma della pressione che si esercita sulla superficie libera del liquido (per es. la pressione atmosferica) e della pressione idrostatica (*legge di Stevino*).

Tutti i corpi, sulla Terra, sono sottoposti alla pressione atmosferica che, in ogni punto della loro superficie limite, si esercita in direzione perpendicolare a questa. Alla temperatura di 0 °C e al livello del mare, la pressione atmosferica coincide con quella idrostatica esercitata da una colonnina di mercurio alta 760 mm; come si è detto in precedenza, questo ha dato origine ad una unità di misura (atm).

Per quanto riguarda gli strumenti e le tecniche di misura della pressione esercitata da un fluido, si rimanda alla voce MANOMETRI E MANOMETRIA.

In meccanica dei fluidi il sistema modello che ne semplifica lo studio è quello di liquido perfetto. Il liquido perfetto è un liquido incompressibile, cioè un liquido per cui valgono le stesse proprietà di rigidità che caratterizzano i solidi ideali in meccanica, e in cui non è presente attrito interno, cioè non vi è alcuna forza che si oppone allo scorrimento relativo di straterelli di liquido. Questa ultima proprietà assicura che le molecole possono muoversi liberamente le une rispetto alle altre senza che si abbia dissipazione di energia. L'attrito interno, quando è presente, si manifesta comunque solo in condizioni di moto relativo degli straterelli del liquido e, di conseguenza, non influenza la condizione di equilibrio dei liquidi reali che, almeno per quanto concerne queste condizioni, si comportano come liquidi perfetti.

Statica dei fluidi

Per giungere alle condizioni di equilibrio di un fluido è utile classificare nel modo seguente le forze presenti:

a) forze di volume: le quali agiscono su ciascuna particella del fluido e vengono così denominate perché risultano proporzionali al volume della particella stessa (tipico esempio la forza peso);

b) forze di superficie: le quali agiscono sulla superficie che delimita il fluido e sono responsabili della forma assunta dal fluido stesso.

È proprio l'esistenza di forze superficiali che ha portato ad introdurre la grandezza pressione, legata alla necessità di descrivere l'azione di forze su una superficie. Si giunge alla conclusione che un fluido è in equilibrio quando è nulla la risultante delle forze di volume e delle forze di superficie agenti sul fluido stesso.

Una notevole conseguenza della legge di Stevino si deduce considerando un tubo ad U, che costituisce il più semplice sistema di vasi comunicanti, cioè un sistema di due o più recipienti collegati fra loro per mezzo di tubi. Se si immette nel tubo ad U un liquido omogeneo, ad es. mercurio, questo raggiunge, in condizioni di equilibrio, la stessa altezza nei due rami del tubo. Se invece si aggiunge, ad uno dei due rami del tubo, un liquido meno denso (ad es. acqua) che non sia miscibile con il primo, si ottiene una superficie di separazione che risulta più bassa delle due superfici libere. I due liquidi raggiungeranno inoltre due altezze diverse, h_1 e h_2, nei due rami del tubo. In condizioni di equilibrio, poiché le pressioni esercitate dall'acqua e dal mercurio sulla superficie di separazione devono essere uguali, indicate con ρ_1 e ρ_2 le densità dei due liquidi, dovrà valere la relazione

$$\rho_1 g h_1 = \rho_2 g h_2 \qquad (3)$$

da cui

$$\frac{h_1}{h_2} = \frac{\rho_2}{\rho_1} \qquad (4)$$

le altezze delle due colonne liquide, rispetto alle superfici di separazione, risultano quindi inversamente proporzionali alle rispettive densità.

Un'applicazione della legge di Pascal è invece rappresentata dal torchio idraulico, che permette di amplificare, moltiplicandole per un opportuno fattore che dipende dalla geometria del sistema, forze di piccola intensità. Questo dispositivo consiste di due cilindri di diverso diametro, ognuno munito di pistone, collegati da un tubo e occupati da un liquido incompressibile. Se S_1 e S_2 sono le due sezioni dei cilindri ed F è la forza, ad es. un peso, che agisce sul pistone 1, questa forza crea nel fluido la pressione

$$p = \frac{F_1}{S_1} \qquad (5)$$

questa, per la legge di Pascal, si trasmette inalterata in tutto il

fluido e genera contro il pistone 2 una forza pari a

$$F_2 = pS_2 = \frac{F_1}{S_1} S_2 = F_1 \frac{S_2}{S_1} \quad (6)$$

essendo la forza proporzionale alla superficie del pistone, è chiaro che, se S_1 è molto piccola mentre S_2 è molto grande, basta una piccola forza F_1 per generare una grande forza F_2 sul pistone 2.

Poiché le forze di pressione, a parità di superficie, crescono con la profondità, se un oggetto è immerso in un fluido, la forza agente sul fondo del corpo stesso (diretta verso l'alto) è maggiore di quella agente sulla faccia superiore (diretta verso il basso): la risultante, diversa da zero e rivolta verso l'alto, prende il nome di *spinta di Archimede.* L'uso del calcolo permette di valutare che un corpo immerso in un fluido pesante riceve una spinta dal basso verso l'alto pari al peso del fluido spostato. Poiché la spinta nasce dallo spostamento di una certa quantità di fluido, essa risulta applicata al baricentro del fluido spostato e non al baricentro del corpo immerso. Sul principio di Archimede si basa il galleggiamento delle navi, il funzionamento dei dirigibili e il galleggiamento del cervello nel liquido cefalorachidiano. È fondamentale osservare che in assenza di gravità anche la spinta di Archimede viene a mancare.

Dinamica dei fluidi

Per studiare la dinamica dei fluidi occorre considerare separatamente i liquidi e i gas, poiché per questi ultimi la mancanza di un volume proprio rende valide solo qualitativamente quelle leggi, rigorose, che è possibile ricavare per i liquidi.

Il moto di un liquido può essere descritto in due modi differenti. Si può considerare un piccolo volume del liquido, tanto piccolo da poter essere assimilato ad un punto, e se ne può seguire il moto nello spazio o, in alternativa, si può considerare un punto fisso dello spazio e misurare le grandezze cinematiche, ad es. la velocità $\vec{v}$ e l'accelerazione $\vec{a}$ con cui piccoli volumetti del liquido transitano per il punto considerato. Benché questi due metodi di descrizione siano equivalenti, si ricorrerà, nel seguito, al secondo. Se si fissa l'attenzione sulla velocità delle particelle nelle varie posizioni del liquido, questa, misurata in ogni singolo punto, dipenderà sia dal punto considerato che dal tempo: nel caso particolare, in cui per ogni singolo punto in seno al liquido la velocità non dipende dal tempo, si dice che il liquido è in regime di moto stazionario o, più semplicemente, in moto stazionario.

Se si segue il moto delle singole particelle di liquido si ottengono delle traiettorie che prendono il nome di linee di corrente, di notevole aiuto per la visualizzazione delle proprietà del campo vettoriale delle velocità; le tangenti alle linee di corrente in ogni punto forniscono, infatti, direttamente le velocità delle singole particelle di liquido in quel punto.

La caratteristica di incomprimibilità per un liquido perfetto e, insieme, le condizioni di regime stazionario, portano a importanti conseguenze. Se si considera un liquido in moto in un condotto e si prendono in esame due sue sezioni S_1 e S_2, queste, insieme alle pareti del condotto, costituiscono una superficie chiusa e, poiché non vi è passaggio di liquido attraverso le pareti, si ha che le quantità di liquido che passano attraverso S_1 ed S_2 devono essere uguali tra loro. Questa proprietà vale per qualsiasi sezione del condotto e, di conseguenza, il volume di liquido che nell'unità di tempo passa attraverso una certa sezione non dipende dalla sezione stessa. Questa quantità prende il nome di *portata* e può essere ottenuta in un certo punto come prodotto della velocità del liquido per la sezione del condotto. Nel caso più generale, in cui la velocità delle particelle del liquido, oltre a dipendere dalla posizione nel condotto, dipende anche dal tempo, la portata risulta essere funzione del tempo. Nel caso di moto stazionario, poiché per definizione la velocità è indipendente dal tempo, tale risulta anche la portata.

In un condotto in cui fluisca un liquido in condizioni di moto stazionario, la velocità di scorrimento in ogni punto risulta essere inversamente proporzionale alla sezione del condotto nel punto considerato (*legge di Leonardo*). Questa relazione tra velocità e sezione non è di validità generale, ma costituisce una buona approssimazione per descrivere il comportamento di un liquido, almeno fino a quando i fenomeni di attrito interno non diventino rilevanti.

Si consideri il moto stazionario di un liquido perfetto in un condotto che non presenti brusche variazioni di sezione, né gomiti a piccolo raggio di curvatura; è possibile ottenere un notevole risultato applicando a questa situazione il principio di conservazione dell'energia meccanica, valido in quanto il fluido, per ipotesi, è privo di attrito interno. Si supponga che in ogni sezione normale S del condotto risultino costanti tanto la velocità di scorrimento v quanto la pressione p del liquido e che, inoltre, sia ben definita l'altezza h di detta sezione, per es. mediante riferimento ad un piano orizzontale opportunamente indicato. La pressione può immaginarsi misurata per mezzo di una canna manometrica inserita nella parete del condotto, tale quindi da non influenzare negativamente il moto stazionario del liquido. L'applicazione, a questa situazione, del teorema dell'energia cinetica porta all'importante formula:

$$h + \frac{v^2}{2g} + \frac{p}{g\rho} = \text{costante} \quad (7)$$

che esprime il cosiddetto *teorema di Bernoulli.* Il primo termine h è la quota a cui si trova il liquido e prende il nome di *altezza geometrica.* Il secondo termine, poiché rappresenta l'altezza a cui giungerebbe un grave lanciato nel vuoto (verticalmente verso l'alto), con velocità iniziale proprio uguale alla velocità v del liquido, prende il nome di *altezza di arresto.* Il terzo termine, come è facilmente deducibile dalla (2), altro non è che l'altezza di una colonna di liquido che esercita sulla propria base proprio la pressione p, da cui il nome di *altezza piezometrica.* Tenendo conto di queste denominazioni il teorema di Bernoulli può essere enunciato nel modo seguente: *nel moto stazionario di un liquido perfetto in un condotto, la somma dell'altezza geometrica, dell'altezza d'arresto e dell'altezza piezometrica si mantiene, in ogni sezione, costante.*

Una tipica applicazione del teorema di Bernoulli è fornita dall'aspiratore ad acqua di Bunsen. Dallo stesso teorema è possibile dedurre il teorema di Torricelli sulla velocità di efflusso di un liquido da un orifizio: se h è l'altezza del liquido sovrastante l'orifizio, la velocità di efflusso v risulta pari a quella che avrebbe acquistato un grave cadendo nel vuoto, senza velocità iniziale, per un dislivello pari proprio all'altezza h del liquido ($v = \sqrt{2gh}$).

Nelle situazioni reali un oggetto immerso in un liquido, muovendosi, risente di una forza d'attrito. Si osserva sperimentalmente che questa forza F è proporzionale alla superficie di contatto A e alla velocità del corpo v, men-

tre è inversamente proporzionale alla distanza h dal fondo del recipiente:

$$F = \eta \frac{Av}{h} \quad (8)$$

questa forza di attrito si oppone al moto e il coefficiente di proporzionalità η prende il nome di coefficiente di viscosità del liquido. Più grande è η maggiore è la differenza di comportamento fra il liquido ideale ($\eta = 0$) e quello reale. L'unità di misura di η più frequentemente usata è il poise.

Le forze di attrito si oppongono al movimento reciproco degli strati del liquido; gli strati più veloci esercitano un trascinamento sugli strati più lenti, mentre questi ultimi tendono a rallentare gli strati più veloci. Quando il liquido si muove effettivamente a strati che strisciano gli uni sugli altri, si parla di *moto laminare*. Se la velocità di scorrimento nel condotto aumenta, la corrente perde il suo carattere laminare e inizia a muoversi disordinatamente, passando ad un moto in *regime turbolento*. La turbolenza è caratterizzata da una grandezza adimensionale R (numero di Reynolds), definita dalla relazione

$$\mathrm{R} = \frac{\rho v r}{\eta} \quad (9)$$

in cui r è il raggio del condotto, ρ la densità del liquido e η la sua viscosità. Il numero di Reynolds è un parametro caratteristico dei liquidi reali e assume, generalmente, valori numerici compresi fra 1000 e 1200. Noto il numero di Reynolds, dalla (9) è possibile dedurre la velocità critica $\left(v_c = \frac{\eta \mathrm{R}}{\rho r}\right)$ al di sopra della quale avviene il passaggio dal regime laminare a quello turbolento. Per il sangue che scorre nell'aorta la velocità critica risulta essere ca. 50 cm/sec; poiché durante il massimo efflusso sistolico la velocità raggiunta dal sangue ha valori anche doppi di quella critica, in quegli istanti vengono a crearsi delle turbolenze, quelle stesse turbolenze che danno luogo ai caratteristici rumori cardiaci.

L'esistenza delle forze di attrito fa sì che il comportamento dei liquidi reali sia sostanzialmente diverso da quello mantenuto dai liquidi ideali; la velocità di un liquido perfetto è, ad es., costante in tutti i punti di una sezione normale del condotto, mentre ciò non è più vero per un liquido reale. Nei liquidi reali si ha che uno strato di liquido, quello aderente alla parete del condotto, è fermo, mentre man mano che ci si avvicina al centro la velocità aumenta, raggiungendo proprio al centro del condotto il suo valore massimo.

L'esistenza della viscosità nei liquidi reali porta come conseguenza che la pressione esistente lungo un condotto diminuisce, anche se questo ha sezione costante e il liquido che scorre è incompressibile. Se la velocità del fluido nel tubo non è molto grande, in relazione al raggio del condotto e alla natura del liquido, la caduta di pressione Δp presente ai capi di un tratto Δl di un condotto (cilindrico) risulta data dalla relazione

$$\Delta p = \frac{8\eta \Delta l \cdot Q}{\pi r^4} \quad (10)$$

in cui Q è la portata, mentre η ed r sono, rispettivamente, il coefficiente di viscosità del liquido e il raggio del condotto. Questa relazione è nota come *formula di Hagen-Poiseuille*. Prende il nome di resistenza R del condotto la quantità

$$R = \frac{\Delta p}{Q} = \frac{8\eta \Delta l}{\pi r^4} \quad (11)$$

che rappresenta la resistenza opposta da un condotto al passaggio di un liquido.

Per la relatività dei due moti, lo studio della resistenza offerta dai fluidi al moto dei corpi in essi immersi è identico a quello del moto di un fluido intorno ad un ostacolo fisso. Le formule teoriche che forniscono la resistenza offerta da un ostacolo al moto di un fluido sono, in generale, relativamente difficili a ricavarsi, per cui vengono dedotte, di solito, solo in casi particolari, in cui sia possibile introdurre notevoli schematizzazioni. A titolo di esempio, per una sfera che si muova in un fluido animato di moto laminare, la resistenza R è fornita dalla *formula di Stokes*:

$$R = 6\pi\eta r v \quad (12)$$

La m. dei f. trova un'applicazione particolarmente importante nello studio della circolazione sanguigna. Il sangue è un tipico liquido viscoso, con $\eta = 0{,}047$ poise, numero di Reynolds $\mathrm{R} = 1000$ e densità $\rho = 1060$ kg/m^3. Anche se il sangue non è un liquido ideale, si può egualmente utilizzare il teorema di Bernoulli per spiegare, almeno qualitativamente, alcuni fenomeni come la stenosi e l'aneurisma.

Bibliografia

Feynman R. P., Leighton R. B., Sands M., *Lectures on Physics*, 1964, Addison-Wesley, Reading.
Perucca E., *Fisica generale e sperimentale*, 1973, UTET, Torino.

MARTINO GRANDOLFO

MECCANICA QUANTISTICA

F. *mécanique quantique*. - I. *quantum mechanics*. - T. *Quantenmechanik*. - S. *mecánica de los quanta*.

SOMMARIO

Introduzione

Alla fine del sec. XIX era tendenza comune considerare la fisica in termini di una costruzione ormai giunta a completezza, in grado di descrivere con chiarezza e profondità di pensiero tutti gli aspetti fisici della Natura. Le leggi della meccanica (v.) e la teoria della gravitazione universale erano ormai note da circa due secoli, la termodinamica statistica aveva permesso una descrizione dettagliata dei sistemi comprendenti un grande numero di particelle, gettando così nuova luce sui fenomeni termici, mentre la geniale sintesi matematica operata da Maxwell aveva non solo permesso di costruire una teoria coerente dell'elettromagnetismo (v. MAGNETISMO ED ELETTROMAGNETISMO), ma anche di unificare concettualmente due campi, a prima vista così indipendenti, quali quello dei fenomeni elettrici e quello dell'ottica. In contrasto con questa generale sensazione di raggiunta completezza, nel periodo che va dalla fine del sec. XIX ai primi 25-30 anni del nostro secolo, tutta una serie di nuovi fatti sperimentali costrinse ad ammettere l'esistenza di una fenomenologia non riconducibile, nella sua interpretazione fisica, alle leggi fino allora stabilite, provocando la necessità di una drastica revisione critica e di una profonda ristrutturazione delle teorie per superare quella che è oggi nota con il nome di crisi della fisica classica.

Il primo vistoso fallimento della fisica classica, in particolare dell'elettromagnetismo, fu quello di non essere in

grado di descrivere correttamente i fenomeni di assorbimento e di emissione di luce da parte dei corpi materiali, cioè l'interazione fra la radiazione elettromagnetica e la materia. Alla crisi dell'elettromagnetismo classico fece eco, quasi contemporaneamente, quella della meccanica newtoniana che, mentre si riscontrò essere un potente mezzo di descrizione del moto di oggetti aventi dimensioni macroscopiche, non permise di inquadrare nel suo contesto tutta una serie di fatti sperimentali relativi agli atomi e ai loro costituenti elementari. Ciò dimostrò la inapplicabilità della meccanica classica (v. MECCANICA) non solo, come previsto dalla teoria della relatività ristretta, a sistemi in cui intervengano velocità prossime a quella della luce, ma anche al moto di oggetti aventi dimensioni molto piccole, dell'ordine di quelle che caratterizzano le particelle subatomiche. La spiegazione coerente di tutti i fatti sperimentali che hanno portato alla crisi profonda della fisica classica ha richiesto, da parte dei fisici, di sottoporre a serrata critica le idee poste alla sua base e di considerare in modo nuovo moltissimi dei concetti in essa contenuti.

Questa rifondazione dell'interpretazione teorica dei fenomeni connessi con l'interazione della radiazione con la materia e con la descrizione della struttura atomica e nucleare della materia ha portato alla formulazione di quella teoria organica e coerente che oggi, con il nome di meccanica quantistica, è al centro della maggior parte delle ricerche in fisica.

Le difficoltà che risultavano non superate, all'inizio di questo secolo, per la comprensione della struttura della materia erano per la maggior parte legate allo sviluppo di un adeguato modello atomico e alle conseguenze della scoperta dei raggi X e della radioattività. Vi erano, in realtà, anche difficoltà connesse a fenomeni che avrebbero dovuto essere spiegabili mediante la fisica teorica classica ma che in effetti non lo erano: tali erano la distribuzione spettrale della radiazione termica emessa da un corpo nero, i calori specifici a bassa temperatura dei solidi, e l'esistenza di solo cinque gradi di libertà nel moto, a temperature ordinarie, di una molecola biatomica libera.

Ipotesi dei quanti

Nel 1900 Planck diede inizio all'interpretazione del secondo gruppo di difficoltà, riuscendo a spiegare lo spettro del corpo nero con l'ipotesi che l'emissione e l'assorbimento di radiazione da parte della materia avvenissero per quanti discreti, essendo ciascun quanto dotato di un'energia uguale alla frequenza della radiazione moltiplicata per una costante universale h (detta costante di Planck). L'ipotesi dei quanti venne in seguito usata da Einstein per interpretare alcuni fatti sperimentali dell'effetto fotoelettrico. In tal modo venne chiaramente a stabilirsi il carattere dualistico della radiazione, che alcune volte si comporta come un fenomeno ondulatorio e altre volte come un flusso di quanti corpuscolari.

Circa nello stesso periodo divenne evidente che, non solo nel caso della radiazione elettromagnetica, ma anche per i parametri misurabili dei sistemi atomici, si presentavano soltanto valori discreti: ciò fu dimostrato dalle teorie di Einstein e Debye sui calori specifici dei solidi, dalla classificazione di Ritz delle righe spettrali, dall'esperimento di Franck e Hertz sulle perdite discrete di energia da parte di elettroni nelle collisioni con atomi e, alquanto più tardi, dall'esperienza di Stern e Gerlach, che dimostrò che la componente del momento magnetico di un atomo lungo la direzione di un campo magnetico esterno assumeva soltanto valori discreti. La fisica teorica del primo quarto di questo secolo conteneva, quindi, due importanti deduzioni, ignote alla fisica anteriore al 1900: il carattere dualistico onda-corpuscolo per la radiazione elettromagnetica e l'esistenza di valori discreti, quantizzati, per le grandezze fisiche.

Una terza ipotesi teorica fu proposta, nel 1924, da de Broglie, che suggerì che anche la materia potesse avere un carattere dualistico corpuscolo-onda, supponendo l'esistenza di una relazione fra la lunghezza d'onda dell'onda associata alla materia e la quantità di moto della particella materiale in studio.

Con i lavori di Planck sulla radiazione del corpo nero, e con quelli di Einstein e Debye, ebbe effettivamente inizio quella che oggi è chiamata la teoria quantistica della struttura della materia.

L'interpretazione teorica delle regolarità che si presentavano nello spettro dell'atomo di idrogeno (tipica la serie di Balmer) fu data nel 1913 da Bohr e ha rappresentato, nella storia della fisica, il primo tentativo, coronato da successo, di costruire una meccanica atomica che fosse adatta al modello dell'atomo di Rutherford (v. MATERIA).

Per spiegare l'emissione di radiazione caratteristica da parte degli atomi, Bohr propose due ipotesi fondamentali, che costituirono una rivoluzione nel modo di pensare di quel periodo. La prima ipotesi consiste nell'affermare che un elettrone non può descrivere, intorno al nucleo, qualsiasi tipo di orbita ma soltanto certe particolari orbite, in numero discreto. Le orbite possibili devono soddisfare ad opportune condizioni, che prendono il nome di «condizioni quantiche». Poiché ad ogni orbita corrisponde un valore di energia, anche questa assume valori discreti. Inoltre, in aperta contraddizione con la teoria classica di Maxwell, Bohr ipotizza che per quanto il moto dell'elettrone intorno al nucleo sia accelerato, non si ha emissione di onde elettromagnetiche quando l'elettrone si muove in una di queste orbite discrete. La seconda ipotesi riguarda la possibilità di assorbimento o di emissione di radiazione da parte di un atomo e afferma che la radiazione viene emessa o assorbita in seguito ad una transizione di elettroni da un livello di energia ad un altro. Questo tipo di transizione viene chiamato *salto quantico*. Ad es., se per un elettrone in seno ad un atomo sono permessi due valori dell'energia, E_1 ed E_2, e il secondo risulta maggiore del primo, si può avere assorbimento (o emissione) di radiazione sotto forma di fotoni tali che $h\nu = E_2 - E_1$, essendo ν la frequenza della radiazione assorbita (o emessa).

Per assegnare una condizione di quantizzazione atta ad individuare le varie orbite discrete richieste dal suo modello, Bohr postulò che dovesse risultare quantizzato, di un elettrone orbitante attorno al nucleo, il momento della quantità di moto (o momento angolare). Secondo Bohr il momento angolare L dell'elettrone, in un atomo, è sempre multiplo di $\frac{h}{2\pi}$, per cui

$$L = n\frac{h}{2\pi} = n\hbar$$

essendo n un numero intero che prende il nome di numero quantico principale. Poiché la quantità $\frac{h}{2\pi}$ compare molto spesso in fisica atomica, le si è attribuito un proprio simbolo, $\hbar$ (si legge h tagliata e vale $\hbar = \frac{h}{2\pi} = 1{,}0546 \cdot 10^{-27}$ erg · sec $= 6{,}583 \cdot 10^{-16}$ eV · sec). Il numero quantico principale ha un significato fisico ben preciso e sta ad indicare che, per ogni valore di n, l'elettrone che si trova in una data orbita presenta un ben definito valore dell'energia (v. MATERIA).

Meccanica ondulatoria

L'ipotesi di de Broglie e la successiva sua verifica, effettuata con esperimenti di diffrazione, portarono Schrödinger alla formulazione di una nuova meccanica, la *meccanica ondulatoria*, capace di dedurre in maniera coerente le ipotesi di quantizzazione di Bohr che, pur descrivendo con successo la fenomenologia dell'atomo di idrogeno, mantenevano pur sempre un certo grado di arbitrarietà, presentandosi, tutto sommato, come una serie di ipotesi *ad hoc*.

Le onde elastiche e quelle elettromagnetiche obbediscono, in fisica classica, ad un'equazione molto generale, chiamata *equazione delle onde*. A Schrödinger risultò spontaneo domandarsi se non fosse possibile scrivere un'equazione simile, ma valida per la propagazione delle particelle microscopiche, non solo per le onde vere e proprie. Questo programma ha portato alla costruzione della meccanica ondulatoria e alla derivazione di quella che oggi prende il nome di *equazione di Schrödinger*. Fra la meccanica (v.) del punto materiale e la meccanica ondulatoria intercorre una relazione analoga a quella che collega l'ottica geometrica e l'ottica ondulatoria, quando si assimili il concetto di traiettoria classica delle particelle microscopiche a quello di traiettoria dei raggi luminosi. Queste traiettorie mantengono un loro significato fisico ben preciso solo fin quando le loro dimensioni geometriche non diventano confrontabili con la lunghezza d'onda usata, perché in caso contrario intervengono i fenomeni di diffrazione e l'ottica geometrica non risulta più applicabile. Osservato che è proprio quest'ultima la condizione delle traiettorie elettroniche all'interno di un atomo, l'equazione di Schrödinger è in grado di rendere conto delle proprietà che Bohr aveva postulato in modo apparentemente ingiustificato, se non per gli ottimi risultati ottenuti nella spiegazione degli spettri ottici dell'atomo di idrogeno. La meccanica ondulatoria, servendosi dell'ipotesi di de Broglie, permette di assegnare un significato fisico ben preciso alla condizione di quantizzazione ipotizzata da Bohr: l'elettrone, a causa della sua natura ondulatoria, quando viene confinato in una regione di spazio finita (atomo) può localizzarsi solo su certe configurazioni particolari, chiamate orbitali, e oscillare soltanto con alcune frequenze particolari. Gli orbitali prendono in meccanica ondulatoria il posto che Bohr aveva assegnato alle orbite intese classicamente; le frequenze possibili, attraverso la relazione $E = h\nu$, si trasformano in energie possibili e, quindi, nella successione dei livelli energetici discreti.

Qual è però la natura fisica della grandezza che vibra nel caso delle onde di Schrödinger, cioè di quelle onde associate all'aspetto ondulatorio delle particelle materiali? Nel suo lavoro originale, non a caso, de Broglie aveva genericamente parlato di fenomeno periodico dal contenuto fisico non completamente precisato. Nei suoi lavori Schrödinger ha indicato la grandezza oscillante con la lettera ψ, e questa denominazione è rimasta universalmente accettata. Schrödinger credeva che la ψ avesse la natura fisica di un'onda materiale, più precisamente credeva ch'essa rappresentasse la distribuzione della carica dell'elettrone lungo la propria orbita. Questa ipotesi si rivelò però ben presto scorretta, confutata dai risultati di numerosi esperimenti. La ψ di Schrödinger costituisce così, per la materia, un dualismo onda-corpuscolo analogo a quello già incontrato per la radiazione. Il superamento di questo dualismo si deve ad una felice ipotesi di Born. Così come la dualità, nel caso della radiazione, era stata superata interpretando il quadrato delle ampiezze delle onde ottiche come densità di probabilità di trovare i fotoni in una certa regione, Born interpreta la ψ come una misura della probabilità di presenza per gli elettroni. In base a questa interpretazione, oggi universalmente accettata, il valore di ψ^2 in un dato punto rappresenta la probabilità di trovare la particella in quel punto, e l'equazione di Schrödinger, nocciolo della meccanica ondulatoria, fornisce, quindi, la distribuzione di probabilità per la localizzazione della particella studiata.

Heisenberg, poco prima che Schrödinger elaborasse la sua meccanica ondulatoria, aveva in realtà verificato che anche con un tipo particolare di operazioni matematiche, quelle che in matematica costituiscono l'algebra delle matrici, si potevano calcolare i livelli energetici dell'atomo di idrogeno, giungendo a risultati altrettanto corretti. Con i contributi di Born e di Jordan si giunse alla costruzione di una vera e propria teoria che, però, stentò ad acquistare popolarità negli ambienti scientifici, probabilmente a causa delle difficoltà contenute nell'apparato matematico necessario. Apparentemente questa seconda formulazione era non solo più complessa di quella effettuata da Schrödinger ma addirittura estranea alla meccanica ondulatoria.

Meccanica quantistica

Quando, poco più tardi, lo stesso Schrödinger dimostrò che le due teorie erano perfettamente equivalenti, si fece strada l'idea che le due impostazioni fossero solo due modi diversi, da un punto di vista del formalismo matematico adottato, d'impostare una teoria più generale che, su indicazione di Born, prese il nome di m. q. A questa teoria più generale si giunse, effettivamente, per merito soprattutto di Dirac, Hilbert e von Neumann. Si tratta, in realtà, di una teoria assiomatica il cui formalismo matematico e la cui intrinseca astrattezza possono a prima vista spaventare, ma che i fisici hanno trovato sempre più rispondente alla trattazione dei problemi della microfisica. Si deve ad Heisenberg la formulazione, nel 1927, di un principio (*principio di indeterminazione*) che ha avuto il pregio di associare al formalismo piuttosto complicato della m. q. un'interpretazione fisica capace di conciliare e di rendere intuitivo il dilemma onda-corpuscolo. Secondo il principio d'indeterminazione è concettualmente impossibile determinare la quantità di moto p e la posizione q di una particella con una precisione superiore a quella espressa dalla disuguaglianza $\Delta p \cdot \Delta q > h$. Questo tipo di impossibilità concettuale è anche presente se si vuole determinare l'energia E di una particella in un esperimento che duri un tempo Δt con un'indeterminazione inferiore a ΔE; anche in questo caso le due grandezze energia e tempo devono soddisfare il principio di indeterminazione, cioè

$$\Delta E \cdot \Delta t > h$$

Una delle conseguenze più importanti del principio di indeterminazione è che nel trattare i sistemi fisici non è più possibile non tenere conto del ruolo svolto dall'osservatore. Nell'ambito della fisica classica era possibile pensare di osservare un sistema fisico senza perturbarlo, in maniera che si potesse evolvere in modo identico a quello che avrebbe seguito se l'osservazione non avesse avuto luogo. Il principio di Heisenberg vieta che questo sia possibile quando si studia un sistema microscopico avente dimensioni quali quelle che si incontrano nel mondo atomico o nucleare. Non appena si osserva un sistema di questo tipo lo si perturba in modo non esattamente valutabile e l'osservatore, inevitabilmente, diventa uno dei

«protagonisti» del fenomeno che si vuole studiare. Queste idee portarono Bohr a introdurre il *principio di complementarità*, per cui gli aspetti corpuscolare e ondulatorio presentati dalla radiazione e dalla materia non sono contraddittori, ma solo complementari, perché non possono mai essere osservati contemporaneamente. Si può scegliere, adottando una certa disposizione sperimentale, di osservare l'aspetto corpuscolare, ma allora si rinuncia ad osservare quello ondulatorio, o viceversa.

È naturale che, data la sua genesi, la m. q. abbia trovato la sua più vasta applicazione nell'analisi della struttura atomica e nucleare, nello studio della struttura delle molecole e nella fisica delle particelle elementari. Per completezza è comunque doveroso menzionare anche altri argomenti di grande importanza in cui la m. q. svolge un proprio ruolo nella fisica moderna. Fondamentale è, ad es., la sua applicazione alla teoria della struttura della materia nello stato solido. Da questo studio, fra l'altro, è stato possibile dedurre informazioni sulle forze che determinano la struttura cristallina, sul comportamento degli elettroni in stati che ne permettono il moto su distanze grandi rispetto alle distanze reticolari (metalli e semiconduttori) e sui parametri fisici che determinano le proprietà magnetiche della materia. Di fondamentale importanza è anche risultata la trattazione quantomeccanica del particolare comportamento degli elettroni in quei metalli suscettibili di presentare il fenomeno della superconduttività. La m. q. ha trovato estese applicazioni anche allo studio dei processi di collisione elettrone-atomo, atomo-atomo e molecola-molecola, per analizzare i processi elementari che determinano la velocità delle reazioni chimiche (cinetica chimica). Uno sviluppo ulteriore è stato quello relativo all'elettrodinamica quantistica. Inizialmente si era creduto che il campo elettromagnetico potesse essere essenzialmente suscettibile di una trattazione classica, legata alle equazioni di Maxwell, ma già nel 1926 Dirac realizzò che le equazioni del campo elettromagnetico dovevano essere riformulate in modo da tenere conto esplicitamente dei fenomeni quantistici. Questa formulazione ha portato ad importanti correzioni dei livelli energetici, non previste dalla trattazione classica ma verificate dai risultati delle osservazioni sperimentali (fra queste, ad es., il cosiddetto *Lamb shift*). Fra le conseguenze pratiche più rilevanti dell'elettrodinamica quantistica va annoverato lo sviluppo dei laser (v.), dispositivi che hanno permesso la generazione e lo studio di intensi fasci di luce coerente.

Bibliografia

d'Espagnat B., *Le scienze*, 1980, **24**, 52.
Dirac P. A. M., *I principi della meccanica quantistica*, 1959, Boringhieri, Torino.
Schiff L. I., *Meccanica quantistica*, 1959, Einaudi, Torino.
Toraldo di Francia G., *L'indagine del mondo fisico*, 1976, Einaudi, Torino.
Ziman J. M., *Elements of Advanced Quantum Theory*, 1969, Cambridge Univ. Press, Cambridge.

MARTINO GRANDOLFO

MECKEL, DIVERTICOLO DI

F. *diverticule de Meckel.* - I. *Meckel's diverticulum.* - T. *Meckelsches Divertikel.* - S. *divertículo de Meckel.*

SOMMARIO

Cenni di embriologia e di anatomia

Il diverticolo di Meckel è dovuto alla persistenza più o meno completa del canale vitellino (o dotto onfalomesenterico) che nell'embrione mette in comunicazione la vescicola ombelicale con la parte mediana (o ansa vitellina) dell'intestino primitivo (fig. 1). Verso la fine della VI settimana di vita fetale questo canale si atrofizza e alla nascita, negli individui normali, non si apprezzano residui del canale onfalomesenterico. La sua persistenza, più frequente negli uomini che nelle donne (con un rapporto di 70 : 1), può essere totale o parziale. Quando, invece, ne residuano soltanto dei frammenti, questi possono dare origine a tumori solidi o cistici (enterocistomi) dell'ombelico o del tenue. Talvolta si può osservare un eccesso di regressione del canale tale da determinare una stenosi intestinale e quindi un'occlusione.

A forma di appendice, s'impianta sul margine libero dell'intestino tenue a ca. 70-80 cm dalla valvola ileocecale; può anche essere appeso ad una delle facce laterali dell'intestino, oppure impiantarsi sulla radice del mesentere. Di lunghezza variabile da 4 a 8 cm in media, può raggiungere anche quella di 15-25 cm (ve ne sono, però, di piccolissimi, che possono sfuggire all'osservazione del chirurgo in caso di laparotomia). È irrorato da rami dell'arteria mesenterica superiore attraverso un meso a forma di velo e di racchetta (che può anche mancare). Abitualmente ha la forma di un dito di guanto e può presentarsi lungo e vermiforme, a base stretta come l'appendice cecale, oppure corto e conico a larga base d'impianto (per cui in caso di exeresi dovrà praticarsi parziale resezione intestinale). Sono stati descritti alcuni diverticoli enormi di calibro superiore a quello dell'intestino tenue. Alla sua estremità il diverticolo può essere libero, ovvero attaccato, per mezzo di un cordone pieno, all'ombelico, al mesentere o ad un qualunque segmento del tenue e anche del colon. Talvolta il diverticolo si apre nell'ombelico formando una fistola ombelicale. A volte l'estremità distale, per sopraggiunta infezione, può aderire e penetrare in organi cavi (ileo-colon), creando fistole diverticoloileali o diverticolocoliche.

Istologicamente il d. di M. si presenta con caratteri di un'ansa del tenue con le sue 4 tuniche, con organi linfatici poco sviluppati, ma la caratteristica principale è rappresentata dall'*eterotipia* (e cioè dalla presenza nella mucosa diverticolare di isolotti più o

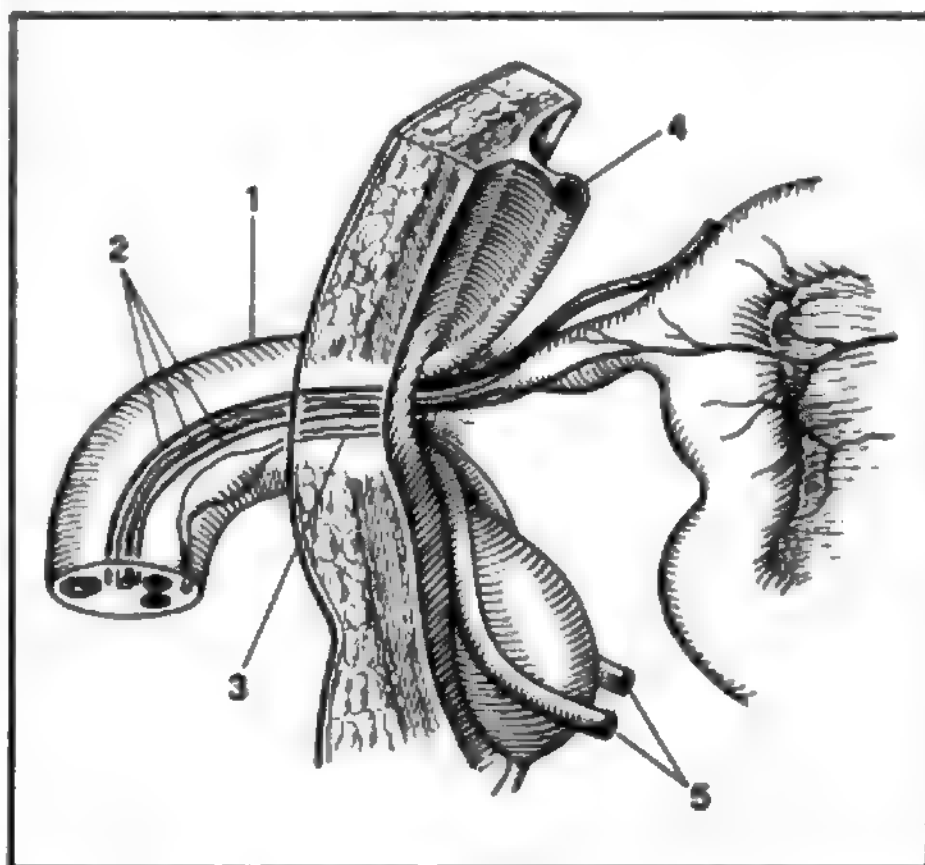



Fig. 1. Rappresentazione schematica della regione ombelicale con le formazioni onfalomesenteriche. 1) Cordone ombelicale; 2) arteria, vena e dotto onfalomesenterici; 3) allantoide; 4) vena ombelicale; 5) arterie ombelicali. (*Da Brennemann, ridisegnata*).

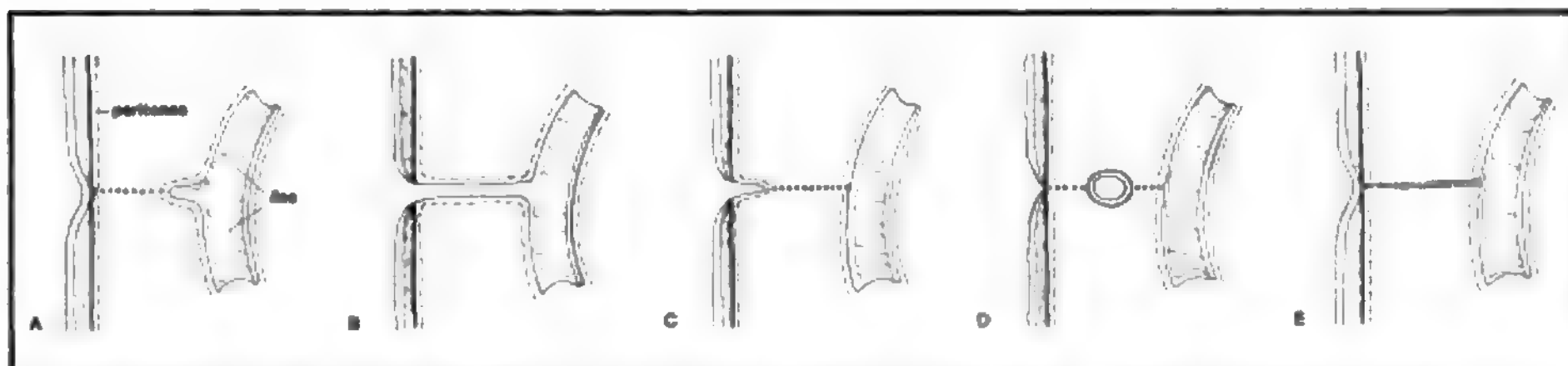



Fig. 2. Anomalie del dotto onfalomesenterico (per la spiegazione v. testo). (*Da Macbeth R. A., MacKenzie W. C., in Davis-Christopher, Textbook of Surgery, 1972, Saunders, Philadelphia, ridisegnata e modificata*).

meno estesi di mucosa di altro tipo). La più frequente è l'eterotipia gastrica, cioè la presenza di isolotti di mucosa gastrica con ghiandole del fondo o, più raramente, con ghiandole piloriche o duodenali situate nella parte distale o su una delle facce del diverticolo. La coesistenza delle mucose di diversa struttura potrebbe spiegare la presenza di ulcere peptiche nel d. di M. È stata anche descritta una eterotipia pancreatica (pancreas accessorio diverticolare).

Generalità sulla patologia

L'esistenza del d. di M. può essere asintomatica per tutta la durata della vita, ma in una percentuale dal 30 al 60% dei casi può essere associata a sintomi e/o a complicazioni, l'insorgenza dei quali è soprattutto osservata nell'età infantile (60%).

La mortalità generale legata alla presenza del d. di M. è stata calcolata intorno al 6% ed è dovuta principalmente alla perforazione di esso, se questa si verifica nell'età avanzata. La difficoltà diagnostica che s'incontra nell'identificazione del d. di M. e delle sue complicazioni e la mortalità non trascurabile che ne deriva consigliano l'escissione profilattica del d. di M. ogni qual volta esso sia reperito.

Anomalie del dotto onfalomesenterico

Poiché, come si è detto sopra, il d. di M. è un derivato del dotto onfalomesenterico, si possono osservare numerose anomalie di questo, sia con presenza del d. di M. (fig. 2, *A*), sia senza. Se il dotto onfalomesenterico persiste in tutta la sua lunghezza, si avrà una fistola ombelicoenterica (fig. 2, *B*); se persiste solo nella sua porzione ombelicale, si avrà un ombelico imbutiforme profondo (cosiddetto *umbilical sinus*) connesso o no all'ansa ileale per mezzo di un cordone fibroso (fig. 2, *C*); se persiste nella parte media si osserverà una cisti cosiddetta vitellina (fig. 2, *D*); se nella parte più vicina all'ansa, si avrà o il d. di M. o una cisti enterogena (enterocistoma) anche intramurale. Questi residui del dotto onfalomesenterico possono essere uniti all'ombelico da una banda fibrosa (fig. 2, *E*) o quest'ultima può mancare, o essere libera e fluttuante nell'addome.

Delle anomalie del dotto onfalomesenterico (v. OMBELICO) la più frequente è il d. di M. che si ritrova nel 2-4% dei soggetti.

La più classica, ma estremamente rara manifestazione ombelicale del d. di M., è la fistola ombelicoenterica (Soutar *et al.*, 1958; Kling, 1968). La diagnosi può essere sospettata in un neonato, se è presente all'ombelico una piccola protrusione di mucosa di color rosso-vivo con secrezione di mucosità, che quando il paziente piange e si spreme, si accompagna a emissione di gas e/o di contenuto enterico.

Non bisogna cullarsi nell'inattività in presenza di una fistola ombelicoenterica, perché da un momento all'altro si può instaurare ernia o prolasso dell'ileo, che mette in pericolo la vita per occlusione intestinale acuta. I vari gradi del prolasso dell'ileo nella fistola ombelicoenterica sono schematizzati nella fig. 3.

Il trattamento consiste nell'onfalectomia e nell'asportazione del dotto onfalomesenterico e dei suoi derivati, seguita da sutura intestinale. Nel prolasso, l'intervento dovrà consistere nella riduzione del prolasso e nell'ablazione del dotto onfalomesenterico pervio, ma se il prolasso non è recente e si apprezzano zone gangrenose, si dovrà ricorrere alla resezione intestinale seguita dall'anastomosi capo a capo di due segmenti intestinali lontani dalla zona gangrenata.

Ulcera peptica

Più frequente nei bambini di sesso maschile (Gosset riferisce che su 98 casi l'ulcera è stata riscontrata in 27 lattanti e in 39 soggetti dai 2 ai 15 anni), essa ha tutte le caratteristiche dell'ulcera peptica gastrodigiunale sviluppandosi al limite tra la mucosa gastrica e quella intestinale, là dove si trova un isolotto di eterotipia gastrica. Clinicamente due fatti caratterizzano la presenza dell'ulcera: le crisi dolorose e l'emorragia. Le crisi dolorose insorgono ad intervalli di tempo, intramezzati da periodi di completo benessere, in sede periombelicale od ombelico-pubica (talvolta inguinale). Si associano spesso vomito riflesso, diarrea o stitichezza (mai febbre), mentre le

Fig. 3. Vari gradi di prolasso associati con pervietà completa del dotto onfalomesenterico. (*Da Macbeth R. A., MacKenzie W. C., in Davis-Christopher, Textbook of Surgery, 1972, Saunders, Philadelphia, ridisegnata e modificata*).

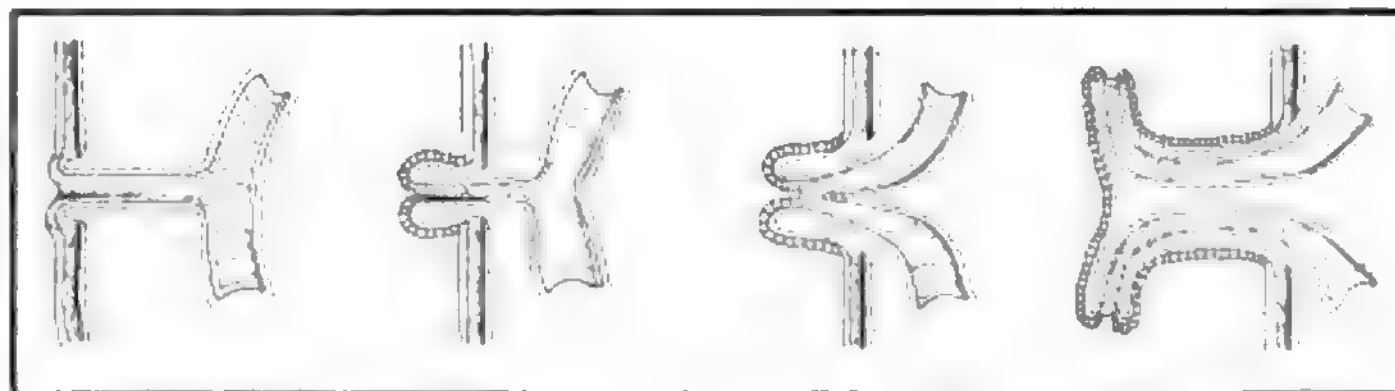



Fig. 4. D. di M. in un paziente di anni 17, affetto da melene recidivanti. (*Osservazione della Divisione di Chirurgia d'Urgenza dell'Ospedale Regionale di Perugia*).

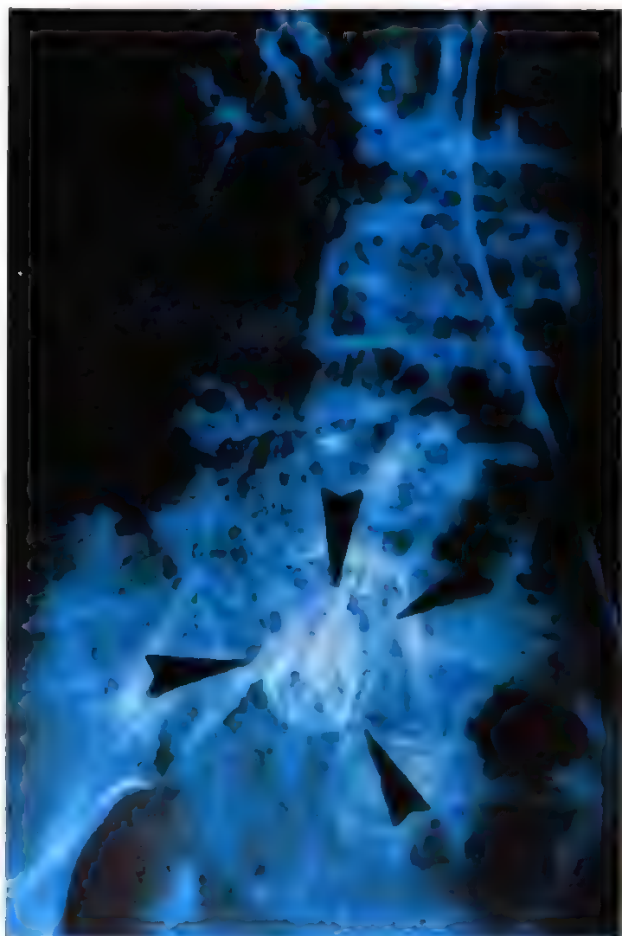



Fig. 5. Arteriografia selettiva dell'arteria mesenterica superiore (fase venosa) in un paziente con melena da d. di M. È presente stravaso del mezzo di contrasto all'interno della formazione diverticolare (*frecce*). (*Cortesia del Prof. G. Caprino, Direttore dell'Istituto di Radiologia dell'Università di Perugia*).

emorragie, che talvolta seguono alle crisi dolorose, possono verificarsi anche dopo l'ingestione di un pasto abbondante o (a volte) senza cause apparenti. Possono essere abbondanti o scarse e manifestarsi con l'emissione dall'ano di sangue rosso-vivo o di feci picee (melena). Esse hanno durata variabile da qualche giorno a qualche settimana, talvolta di qualche mese e talaltra perfino di anni (sotto forma di piccole emorragie capricciose). È per questo che nei bambini e nei giovani che soffrono di emorragie intestinali capricciose o melene e nei quali, sia l'esame clinico (non va omessa l'esplorazione rettale), che gli altri esami (esame radiologico, esami di sangue, etc.) non dimostrino l'esistenza di polipi, d'invaginazioni subacute, di ulcere gastroduodenali, o di emopatie, si deve pensare alla presenza di un'ulcera diverticolare (figg. 4 e 5), e quindi praticare una laparotomia esplorativa.

Abbandonata a se stessa, l'ulcera del diverticolo può cronicizzarsi, ma può anche, e più frequentemente, essere causa di morte per emorragia profusa, per cui non servono neanche le trasfusioni ripetute; oppure può perforarsi in peritoneo libero: caso che non è, clinicamente, diverso da una peritonite da perforazione, che può sopraggiungere tanto in seguito ad una crisi dolorosa o ad una emorragia, quanto in pieno benessere. Per completezza occorre aggiungere che si può manifestare anche una peritonite in 2 tempi: perforazione «coperta», raccolta iliaca ipogastrica o pelvica (con segni pseudocclusivi), poi successiva diffusione della raccolta in peritoneo libero. Infine, raramente, l'ulcera diverticolare può anche usurare la parete di un viscere vicino, quindi perforarsi in esso dando origine ad una fistola diverticoloileale, o diverticolovescicale o diverticolocolica, etc. Il trattamento dell'ulcera non potrà essere che chirurgico e consiste nella diverticolectomia, seguita o no da resezione intestinale a seconda della costituzione anatomica del diverticolo.

Diverticoliti

Non occupano più il posto che occupavano in passato, dato che un certo numero di casi descritti come diverticoliti perforate sono da ascrivere a perforazioni di ulcere diverticolari, per cui il loro studio va inquadrato nel capitolo precedente. Come l'appendice, il diverticolo può essere sede di infiammazione catarrale, flemmonosa, gangrenosa, perforativa, etc., e perciò, clinicamente, la diverticolite può manifestarsi come un'appendicite acuta, subacuta o cronica e, come questa, evolvere, o verso la remissione, o verso la peritonite circoscritta o generalizzata, o verso la complicazione ascessuale, etc. Così pure sono state descritte localizzazioni diverticolari della tbc e dell'infezione tifoidea. Clinicamente non c'è alcuna differenza con un processo appendicolare, ove si eccettui una prevalenza dei dolori in sede periombelicale. Perciò bisogna esplorare per un tratto di 60-80 cm le ultime anse del tenue per scoprire la *persistenza* del d. di M. infiammato allorché, intervenendo per un'appendicopatia, si reperti l'appendice indenne.

Il trattamento chirurgico sarà in rapporto alla lesione e alla costituzione del diverticolo (asportazione del semplice diverticolo infiammato, seguita o no da resezione intestinale o chiusura o drenaggio del cavo peritoneale). Bisogna ancora ricordare che le diverticoliti croniche, per le aderenze che il diverticolo contrae con le anse, possono dare luogo a fenomeni subocclusivi: in questo caso gli accidenti meccanici si sovrappongono a quelli infiammatori.

Occlusione intestinale da diverticolo di Meckel

L'occlusione acuta o cronica da d. di M. può verificarsi per diversi meccanismi e dare origine a quadri clinici comuni a tutte le occlusioni, sia da stenosi, sia da volvolo che da invaginazione; come caratteri distintivi (se esistono) possono essere di orientamento: la presenza di una lesione ombelicale (fistola o tumore), quella di una zona dolorosa ipogastrica o a metà strada sulla linea ombelicopubica. Praticamente, se questi sintomi si presentano in bambini piccoli sono molto sospetti, ma soltanto l'atto operatorio dimostrerà la causa dell'occlusione, che può essere acuta o cronica. La prima può essere causata: 1) dallo strozzamento di un'ansa in un anello formato dal diverticolo libero o fissato per la parte libera (o per il suo prolungamento fibroso), che si dilata ad ampolla, in un organo vicino (altra ansa del tenue, mesentere, etc.), con formazione del nodo ad ansa semplice (nodo di Paris) o ad ansa doppia; 2) dal diverticolo stesso (o dal suo prolungamento fibroso) che agisce come una vera briglia che dal tenue si porta fino alla parete addominale e, in questo caso (raro del resto), lo strozzamento può verificarsi al disopra o al disotto della briglia; 3) per volvolo del diverticolo stesso e per volvolo enterodiverticolare; 4) per invaginazione a dito di guanto del d. di M. nel lume intestinale, che può iniziare a sua volta un'invaginazione secondaria del tenue, oppure per invaginazione *in toto* del diverticolo (non rovesciato) e del tratto del tenue su cui esso si impianta in un'ansa sottostante. Ne deriverà prima un'invaginazione ileoileale e poi un'invaginazione ileocolica; 5) per prolasso ileale in presenza di fistola ombelicoenterica (v. sotto). Le occlusioni croniche sono dovute: 1) al restringimento del tenue in corrispondenza del punto d'impianto del diverticolo per eccessiva regressione del dotto onfalomesenterico; 2) alle flessioni, angolature, volvoli dell'intestino nella regione del cieco, consecutivi a vecchie aderenze contratte dal diverticolo.

La terapia è esclusivamente chirurgica e la tecnica operatoria varierà dalla semplice sezione della briglia all'asportazione di tutto il diverticolo, all'enterotomia (semplice o losangica), alla resezione intestinale seguita da entero-enterostomia, a seconda dell'entità delle lesioni che saranno repertate.

Ernie diverticolari

Con il nome di ernie di Littre vanno designate le ernie inguinali (più spesso localizzate a destra) nell'uomo e quelle crurali nella donna, nel cui sacco erniario si trovi il d. di M. Di rado la diagnosi viene fatta prima dell'atto operatorio; infatti, se il diverticolo è libero nel sacco erniario, non si trova alcun segno distintivo dalle ernie comuni, mentre, se il suo estremo è fissato al fondo del sacco, ovvero al testicolo, l'ernia non è riducibile e in più si può apprezzare la presenza di un cordone allungato, di consistenza molle, sia lungo il canale inguinale, che nella parte superiore della borsa scrotale, fatto che dà la sensazione di un doppio cordone (il diverticolare e il funicolare); pertanto la palpazione di un doppio cordone acquista un significato di notevole valore diagnostico soprattutto nei bambini. Quando queste ernie si strozzano non vi sono segni distintivi degni di rilievo; alcuni AA. hanno fatto notare l'assenza del vomito e la facile canalizzazione, ma evidentemente si tratta di segni di scarso rilievo, dato che non è possibile prescindere dai comuni segni dello strozzamento erniario, dovuti anche ad un fattore riflesso. Nel caso che si verifichi infiammazione in un diverticolo erniato (diverticolite nel sacco), questa decorre come un banale strozzamento a modesta sintomatologia, ma evolvente verso un flemmone piostercoraceo della regione inguinale o crurale. Ogni diverticolo riscontrato in un'ernia dovrà essere asportato, sia per le complicazioni infiammatorie che per quelle tumorali (sono stati descritti, infatti, sarcomi, miomi, miosarcomi, carcinoidi ed epiteliomi a tipo gastrico) cui esso può dar luogo; talune volte l'asportazione di un diverticolo erniato richiede anche una resezione intestinale.

Tumori

I residui epiteliali del dotto onfalomesenterico che persistono nella cicatrice ombelicale possono dare origine a tumori benigni e maligni. Fra i tumori benigni si distinguono: 1) le già nominate cisti vitelline, che hanno sede variabile in rapporto alla parete (e possono perciò essere sottocutanee o sottoperitoneali [enterocistomi], retroombelicali [fig. 2, *D*] o congenitamente comunicanti con l'ombelico), di volume moderato, abitualmente misconosciute fino a quando non si infettino. L'asportazione della cisti e l'esame istologico (parete tappezzata da epitelio intestinale, cellule cilindriche e ghiandole di Lieberkühn, *muscularis mucosae* e strato muscolare) ne dimostreranno l'origine meckeliana; 2) i cosiddetti «tumori adenoidei» diverticolari che appaiono nei primi giorni dalla nascita, alla caduta spontanea del cordone, e si presentano come un nodulo rosso, a superficie liscia, a volte ricoperto di croste e situato in fondo alla depressione ombelicale, irriducibile, non dolente, a lenta crescita. Il trattamento consiste nell'onfalectomia con resezione del canale vitellino, se questo persiste. I «tumori adenoidei» non sono vere neoplasie, ma proliferazioni di vari tessuti residuati al riassorbimento del dotto onfalomesenterico.

I tumori maligni comprendono neoplasie della serie connettivale, di cui i rari sarcomi sono la forma meno eccezionale, e neoplasie della serie epiteliale, molto più frequenti, di cui esistono gli oncotipi che si riscontrano comunemente nell'intestino.

L'onfalectomia ne è la cura radicale.

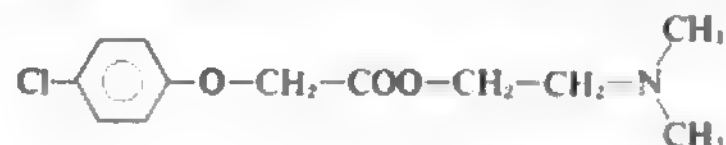
Bibliografia

Aubrey D. A., *Arch. Surg.*, 1970, **100**, 144.
Caylor H. D., *Gastroenterology*, 1949, **13**, 31.
Dowse J. L. A., *Br. J. Surg.*, 1961, **48**, 392.
Kling S., *Arch. Surg.*, 1968, **96**, 545.
Lombardi R., *Prog. Med. (Napoli)*, 1949, **5**, 303.
Macbeth T. A., MacKenzie W. C., in *Davis-Christopher Textbook of Surgery*, 1972, Saunders, Philadelphia.
Moore K. L., *Before We Are Born — Basic Embriology and Birth Defect*, 1977, Saunders, Philadelphia.
Paglieri M., *Arch. Sci. Med.*, 1949, **87**, 1.
Patel J., Leger L., *Nouveau traité de technique chirurgicale*, IX, 1967, Masson, Paris.
Pisotti P. L., *Arch. Sci. Med.*, 1949, **88**, 149.
Rizzi R., *Clin. Bologna*, 1948-1949, **11**, 256.
Soderlund S., *Acta Chir. Scand.*, 1959, suppl. 248.
Soutar S. F., Douglas D. M., Dennison W. M., *Br. J. Surg.*, 1958, **45**, 617.
Weinstein E. C., *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1965, **13**, 903.

MARIO RENDINE*

MECLOFENOSSATO

È un estere dell'ac. *p*-clorofenossiacetico, analogo strutturale dell'auxina vegetale ac. indolacetico e del dimetilaminoetanolo (*sin.*: centrofenossina; ANP 235; N. R.: Lucidril, Helfergin) con la seguente formula di struttura:

$$Cl-C_6H_4-O-CH_2-COO-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$$

S'impiega come cloridrato, che è anche ben solubile in acqua. Per la scarsa stabilità in ambiente acquoso le soluzioni devono essere preparate estemporaneamente.

Tossicità acuta (DL_{50}: endovena, 350 mg/kg; *per os*, ca. 2 g nel ratto) e cronica ridotte. Non ha effetto teratogeno. Nell'animale da esperimento aumenta la sopravvivenza e la rapidità di ripresa dopo asfissia, mentre facilita il recupero sia nell'intossicazione da cianuri e fluoroacetati che in quella da alcol e morfina. L'influsso sui processi neurormonali è dimostrato anche dall'azione sulla lattazione, che viene arrestata o impedita, probabilmente per inibizione della produzione di prolattina, mentre per somministrazione prolungata è ostacolata e ridotta la deposizione di lipofuxine senili nelle cellule nervose.

Nell'uomo, oltre che per una generica azione di stimolo cerebrale nella confusione mentale delle persone anziane e nei bambini ritardati, viene impiegato per facilitare il risveglio postanestetico e nel trattamento del coma di origine traumatica o tossica e in genere degli stati di scarsa ossigenazione cerebrale. Particolare attenzione a questo proposito ha ricevuto l'impiego nei casi di asfissia neonatale e anche nel male di montagna, mentre l'inibizione della lattazione è stata da tempo sfruttata in clinica. Dosi normali sono da 200 mg a 1 g al dì, *per os* o, quando la somministrazione orale non sia possibile, per via venosa.

In genere è ben tollerato. Sono state segnalate eccitazione e insonnia con le dosi più alte. Nella somministrazione parenterale non sono rare le reazioni locali di tipo irritativo.

Bibliografia

Coirault R., Deligne P., Rouif J., *Agressologie*, 1960, **1**, 113.
Editorial, *Drug Ther. Bull.*, 1972, **10**, 17.
Gedye J. L., Exton-Smith A. N., Wedgwood J., *Ann. Anesthesiol. Fr.*, 1974, **15**, 629.
Glees P., Spoerri P. E., *Arzneim. Forsch.*, 1975, **25**, 1543.
Luisi M., *Minerva Ginecol.*, 1963, **15**, 626.
Pedretti D., *Praxis*, 1969, **58**, 343.

FRANCO BONATI

MECONIO

[ripreso in epoca rinascim. dal lat. dei medici romani *mecònium*, che è dal gr. della medicina gr. *mekònion* letteralm. 'succo del papavero da oppio', con allusione al colore e alla vischiosità]. - F. *méconium*. - I. *meconium*. - T. *Meconium*. - S. *meconio*.

Definizione e composizione

Il meconio è il contenuto dell'intestino fetale, che si forma a partire dal IV-V mese di vita intrauterina e che viene abitualmente emesso entro le prime 48 h di vita neonatale. È una sostanza densa e vischiosa, facilmente riconoscibile per la sua caratteristica colorazione verdenera (dovuta al suo alto contenuto in biliverdina), a reazione lievemente acida e priva di flora batterica.

La produzione del m. consegue a quelle attività dell'apparato digerente fetale che possono essere considerate prodromiche e preparatorie della digestione quale si verificherà nella vita extrauterina.

Il contenuto delle anse intestinali fetali è costituito da elementi desquamati dalla parete, da secreti ghiandolari, da detriti cellulari e componenti del liquido amniotico (che viene deglutito già in epoche gestazionali molto precoci, vicine alla XX settimana), da proteine sieriche che giungono al lume attraverso le mucose. La composizione finale, però, viene influenzata anche dall'azione selettiva di riassorbimento esercitata dalla mucosa enterica.

La complessità e il numero delle variabili che influenzano la composizione del m. spiegano come questa possa cambiare con il trascorrere delle settimane di gestazione. I dati in letteratura sono, in merito, scarsi e per lo più riferiti alla gravidanza a termine.

Tra le componenti *glicidiche*, è stata descritta la presenza di mucopolisaccaridi, alcuni dei quali dotati di attività gruppo-specifica (AB0, MN, Lewis).

I *lipidi* totali costituiscono l'8,7% ca. del peso secco. In questa frazione gli acidi grassi, soprattutto l'ac. palmitico e l'ac. stearico, sarebbero presenti in ragione del 2% del peso secco totale. Dato che questi acidi entrano a far parte dei fosfolipidi del surfattante alveolare (che viene ingerito dal feto o direttamente, per passaggio del liquido tracheale dalla faringe all'esofago, o indirettamente per ingestione di liquido amniotico), è possibile ipotizzare che la presenza di queste componenti sia in relazione con i fenomeni maturativi polmonari.

Le *componenti proteiche* del m. appaiono essere nettamente meno abbondanti di quanto si potrebbe supporre sulla base delle attuali conoscenze circa i meccanismi di produzione del m. stesso. Ciò è stato da alcuni AA. attribuito a fenomeni di catabolismo, e da altri considerato un'ulteriore prova dell'attività di assorbimento svolta dalle mucose intestinali fetali. In totale le sostanze proteiche sembrano ammontare all'8,9% del peso secco, e tra di esse è stata evidenziata la presenza di albumina, gammaglobuline (IgG, IgM, IgA), α-aptoglobina, transferrina (Deroches *et al.*, 1974 b). Interessanti appaiono le osservazioni secondo cui esisterebbe una correlazione positiva tra contenuto di albumina del m. e prematurità, e sarebbe presente un'elevata quota di albumina nei neonati affetti da fibrosi cistica.

Il contenuto di acqua del m. (77,4%) è simile a quello delle feci del neonato; nella tab. I sono riportati i dati inerenti alla composizione elettrolitica e quelli relativi ad alcuni oligoelementi.

Tra le sostanze dotate di attività ormonale è stata riscontrata, nel m., l'ossitocina; in esso sarebbero presenti anche le prostaglandine, che secondo alcuni eserciterebbero la propria attività in quei casi di sofferenza fetale in cui il m. viene emesso in amnio (Seppala, 1975).

Il meconio amniotico come indice di sofferenza fetale

L'emissione di m. nel liquido amniotico (con conseguente variazione dei caratteri di quest'ultimo) può verificarsi come conseguenza di episodi di anossia fetale, più frequentemente in corso di travaglio (Santaler *et al.*, 1976). I meccanismi con cui si produce questo fenomeno possono essere diversi. Può trattarsi di paralisi dello sfintere anale con emissione passiva di m.; oppure di un brusco

TAB. I. COMPOSIZIONE IDROELETTROLITICA DEL MECONIO
(da Deroches *et al.*, 1974 a)

Contenuto per 100 g (media ± DS)			
Acqua	g	77,4	± 3,1
Sodio	mEq	13,6	± 2,3
Potassio	mEq	3,1	± 1,0
Magnesio	mg	47,7	± 12,8
Calcio	mg	46,4	± 16,7
Fosforo	mg	16,4	± 4,5
Stronzio	μg	274	± 130

abbassamento del diaframma, dovuto a tentativi di movimenti respiratori endouterini, provocati da asfissia fetale. Alcuni AA. parlano anche di una eccitazione del vago che stimola i movimenti peristaltici con maggiore o minore intensità, a seconda della durata della sofferenza fetale. L'aumento della peristalsi intestinale, con conseguente emissione di m., potrebbe anche dipendere dalla vasocostrizione splancnica indotta dallo stimolo ipossico.

La presenza di m. in amnio è di facile rilievo dopo rottura delle membrane, ma si può osservare anche in epoca precedente facendo ricorso all'amnioscopia (v.) o all'amniocentesi (v. GRAVIDANZA, *amniocentesi*) con eventuale esame spettrofotometrico del liquido amniotico. Con questa tecnica sono distinguibili i liquidi in cui è presente m. da quelli in cui sono presenti prevalentemente pigmenti biliari per emolisi fetale (v. anche: AMNIO, *amniocentesi*). Da segnalare, a questo proposito, che la presenza di m. può interferire in altre determinazioni eseguite sul liquido amniotico (Keniston *et al.*, 1976). È stata recentemente segnalata (Karp, 1977) la probabile presenza di m. in liquidi amniotici «tinti», ottenuti da amniocentesi effettuate nel II trimestre di gestazione per diagnosi citogenetica. In altri casi di sofferenza fetale cronica la presenza di m. in amnio sembra possa essere indirettamente rivelata da aumentati tassi ematici materni della fosfatasi alcalina (Brandes *et al.*, 1977).

Da segnalare infine l'importanza dell'aspirazione di m. (che può verificarsi in seguito ad atti inspiratori che siano risposta riflessa ad ipossia acuta soprattutto durante il travaglio) nella patogenesi della cosiddetta «sindrome respiratoria neonatale da aspirazione» (Goldbach, 1979).

Bibliografia

Brandes J. M. *et al.*, *Biol. Neonate*, 1977, **31**, 283.
Deroches A. *et al.*, *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*, 1974a, **3**, 321.
Deroches A. *et al.*, *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*, 1974b, **3**, 543.
Goldbach M., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, **6**, 737.
Karp L. E., *Obstet. Gynecol.*, 1977, **50**, suppl. 1, 47.
Keniston R. *et al.*, *Obstet. Gynecol.*, 1976, **4**, 442.
King C. R., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1978, **132**, 667.
Nöschel H., *Zentralbl. Gynaekol.*, 1975, **97**, 590.
Santaler P. *et al.*, *Zentralbl. Gynaekol.*, 1976, **98**, 232.
Seppala M., *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1975, **54**, 209.

UMBERTO BELLATI

MEDIANA: v. STATISTICA METODOLOGICA.

MEDIASTINITI: v. MEDIASTINO.

MEDIASTINO

F. *médiastin*. - I. *mediastinum*. - T. *Mediastinum*; *Mittelfell*. - S. *mediastino*.

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA

SOMMARIO

Definizione

Il mediastino è lo spazio mediano (donde il nome, dal lat. medioev. *mediastìnus* 'mediano') della cavità toracica situato tra le due regioni pleuropolmonari.

Forma e limiti

Il m. ha una forma variabile a seconda del soggetto e del momento funzionale in cui venga considerato; grossolanamente, se osservato dal davanti, la sua forma può essere paragonata a quella di una clessidra.

È più ampio in avanti e nella sua porzione inferiore. Il suo asse maggiore è quello longitudinale, che si estende dall'alto in basso, cioè dall'apertura superiore del torace al diaframma.

Tale asse, a altezza del m., nell'adulto e nell'uomo medio normale, misura ca. 20 cm.

I limiti, o pareti del m., sono indicati come anteriore, posteriore, laterale destro e sinistro, superiore e inferiore.

La *parete anteriore* del m. è rappresentata dalla superficie posteriore dello sterno e dalle cartilagini costali che su esso si articolano, ivi comprese le strutture che chiudono anteriormente i relativi spazi intercostali. I margini laterali destro e sinistro di tale parete sono dati dai rispettivi seni costomediastinici anteriori destro e sinistro.

La *parete posteriore* è costituita dalla porzione anterolaterale della circonferenza dei corpi di tutte le vertebre toraciche nonché dalla corrispondente porzione dei dischi intervertebrali uniti gli uni agli altri anteriormente dal legamento longitudinale anteriore.

Questa parete è delimitata sui lati destro e sinistro dai seni costomediastinici posteriori destro e sinistro.

Le *pareti laterali* sono date dalla porzione mediastinica destra e sinistra della pleura parietale.

La *parete superiore* praticamente non esiste; rappresenta un'ampia comunicazione tra collo e torace e corrisponde all'apertura superiore del torace. Essa è individuata da quel piano che si dispone in posizione obliqua, dall'alto in basso e dall'indietro in avanti, e passa per il margine superiore del corpo della I vertebra dorsale e il margine superiore del manubrio sternale.

La porzione centrale del diaframma costituisce la *parete inferiore*, limitatamente a quel tratto che sui lati è circoscritto dai seni pleurici diaframmatico-mediastinici destro e sinistro.

Divisione

La divisione del m. in più parti, logge o spazi è stata indicata variamente dai diversi AA.

La disparità delle descrizioni deriva dalle diverse premesse, che gli AA. hanno assunto via via come base di partenza per indicare la propria suddivisione. Essenzialmente però gli ordini di premesse in base alle quali sono state enunciate le varie suddivisioni del m. si possono ridurre a due.

Un primo, motivato esclusivamente da esigenze didattiche, non legato cioè a strutture individualizzabili; un secondo, legato a studi condotti sulla disposizione del connettivo mediastinico e quindi al riconoscimento in esso di setti o lamine di diversa origine e costituzione determinanti una reale suddivisione dello spazio mediastinico.

Secondo una prima suddivisione (Merkel, Hyrtl, etc.) nel m. si possono riconoscere una parte anteriore, o m. anteriore, e una posteriore, separate dal sacco pericardico. Quest'ultimo risulterebbe così essere una formazione delimitante uno spazio extra-mediastinico.

Altri AA. (Born, Delmas, Laux, etc.) indicano un piano frontale di suddivisione convenzionale passante in alto, posteriormente o anteriormente alla trachea, e in basso dietro alla faccia posteriore del pericardio fibroso; la trachea risulterebbe essere così una formazione del m. anteriore o di quello posteriore. A queste semplicistiche suddivisioni se ne sono aggiunte altre, nel corso degli anni, più complesse (Last, Sciacca, etc.).

Secondo queste ultime si riconoscerebbero nel m. una porzione superiore e una inferiore, separate da un piano orizzontale passante per l'angolo sternale che sfiori l'apice del sacco pericardico e che raggiunga il corpo della IV vertebra dorsale.

Nella porzione inferiore, poi, si riconoscerebbero tre parti: anteriore, dalla faccia posteriore dello sterno alla superficie anteriore del pericardio (m. inferiore anteriore); media, costituita in pratica dal sacco pericardico (m. medio), e posteriore (m. inferiore posteriore), che si estende dalla superficie posteriore del sacco pericardico alla superficie anteriore della colonna dorsale.

Altri AA. ancora (Paturet), pur riconoscendo come valida la divisione in anteriore e posteriore, hanno descritto un vestibolo mediastinico e uno spazio inframediastinale posteriore.

S'intende per vestibolo mediastinico lo spazio delimitato: in avanti, dal margine superiore del manubrio sternale, in dietro, dal disco intervertebrale tra VII cervicale e I toracica, e lateralmente dalle cupole pleuriche.

Per spazio inframediastinale posteriore s'intende il recesso più dorsale inferiore e posteriore del m. posteriore, posto tra la porzione lombare del diaframma, in avanti, e la faccia anteriore della XII dorsale e I lombare, in dietro.

A queste suddivisioni si sono sovrapposte quelle legate a uno studio sistematico su embrioni e feti umani e mediante dissezioni su individui adulti tendenti ad individuare il comportamento del connettivo mediastinico (Palumbi, Brizzi, Monesi, etc.).

Tali ricerche sono ben lungi dall'indicare conclusioni convincenti. Si è parlato di una lamina connettivale cervico-pericardica, a dipendenza o meno dall'aponeurosi cervicale media, la cui presenza individuerebbe realmente la porzione superiore del m. in due logge, anteriore e posteriore.

Si sono descritte, sempre nel m. superiore, specie nel bambino, due lamine connettivali: una anteriore, detta intervenosa, tesa quasi a sospendere le vene brachiocefaliche, e una posteriore, o interarteriosa, tesa dall'arco aortico verso l'alto ad inglobare i grossi vasi che da questo si originano.

Queste due lamine, peraltro, nell'adulto si fonderebbero e aderirebbero altresì alla fascia posteriore della loggia timica.

Ricordiamo infine che anche coloro che insistono sulla presenza di tali fasce ammettono la discontinuità delle stesse e quindi l'ampia comunicazione tra le diverse parti del m. superiore.

A conclusione diciamo che è nostra convinzione che la suddivisione reale del m. in spazi e logge individualizzabili è praticamente insostenibile in quanto riteniamo che il connettivo mediastinico, che occupa ogni interstizio tra i vari organi, rappresenti un supporto indispensabile per mantenere i reciproci rapporti degli organi stessi ma non presenti organizzazioni sue proprie tali da poter essere, nella maggior parte dei casi, indicate chiaramente come strutture formate.

Riteniamo pertanto che la suddivisione più accettabile del m. sia una suddivisione convenzionale e cioè quella data da un piano frontale passante al davanti della biforcazione tracheale e dietro la superficie posteriore del sacco pericardico.

Riportiamo quindi il contenuto del m. come appartenente al m. anteriore o al m. posteriore e ancora, per comodità di descrizione, riconosceremo nel m. anteriore una porzione superiore più propriamente a contenuto vascolare e una inferiore, occupata dal cuore e dal suo rivestimento pericardico.

Disposizione e principali rapporti degli organi contenuti nel mediastino

1. *Mediastino anteriore, porzione superficiale.* – Nella zona più superficiale del m. anteriore si trovano i vasi toracici interni (arterie e vene), la fascia endotoracica, il timo nel giovane e il corpo adiposo retrosternale nell'adulto.

Subito dorsalmente alla faccia posteriore dello sterno si ritrova la *fascia endotoracica.* Tra questa e lo sterno, nell'esiguo connettivo che s'interpone, decorrono l'arteria e la vena toracica interna parallelamente ai margini dello sterno a ca. 2 cm da questi.

Profondamente alla fascia endotoracica in alto si pone il timo nel giovane, mentre nell'adulto esso si trasforma in un ammasso di tessuto adiposo; in basso, sulla linea mediana, il legamento sternopericardico e quindi i legamenti xifopericardici.

Il *timo* (v.), costituito da due lobi allungati, che talvolta nel bambino possono raggiungere la base del collo, è in rapporto: anteriormente, con la fascia endotoracica (e quindi in parte ricopre posteriormente il decorso dei vasi toracici interni); posteriormente, con le vene brachiocefaliche (dalle quali è separato da un addensamento connettivale che delimita in pratica posteriormente la loggia timica); superiormente, come già detto, entra in rapporto con l'apertura del torace, lateralmente con le pleure mediastiniche e il lato interno delle cupole pleuriche nonché con i nervi frenici di ciascun lato.

Nell'adulto il timo viene sostituito dal *corpo adiposo retrosternale.* In esso vanno distinte: una porzione anteriore, rappresentata da tessuto connettivo lasso che aderisce alla faccia posteriore dello sterno e che in basso va a perdersi sulla superficie anteriore del pericardio; una porzione posteriore con residui timici, che alle volte si ritrovano costituiti come da due corpi allungati in cui si possono repertare cellule timiche, che poggiano sulle strutture del piano retrosternale, cioè sulle vene brachiocefaliche.

2. *Mediastino anteriore superiore.* – In questo spazio si trovano (fig. 1): le vene brachiocefaliche con i loro affluenti, la porzione extrapericardica della vena cava superiore, i linfonodi mediastinici anteriori, i nervi frenici, i grossi vasi che si originano dall'arco aortico (tronco brachiocefalico, arteria carotide comune sinistra, arteria succlavia sinistra), il tratto toracico iniziale dei nervi vaghi.

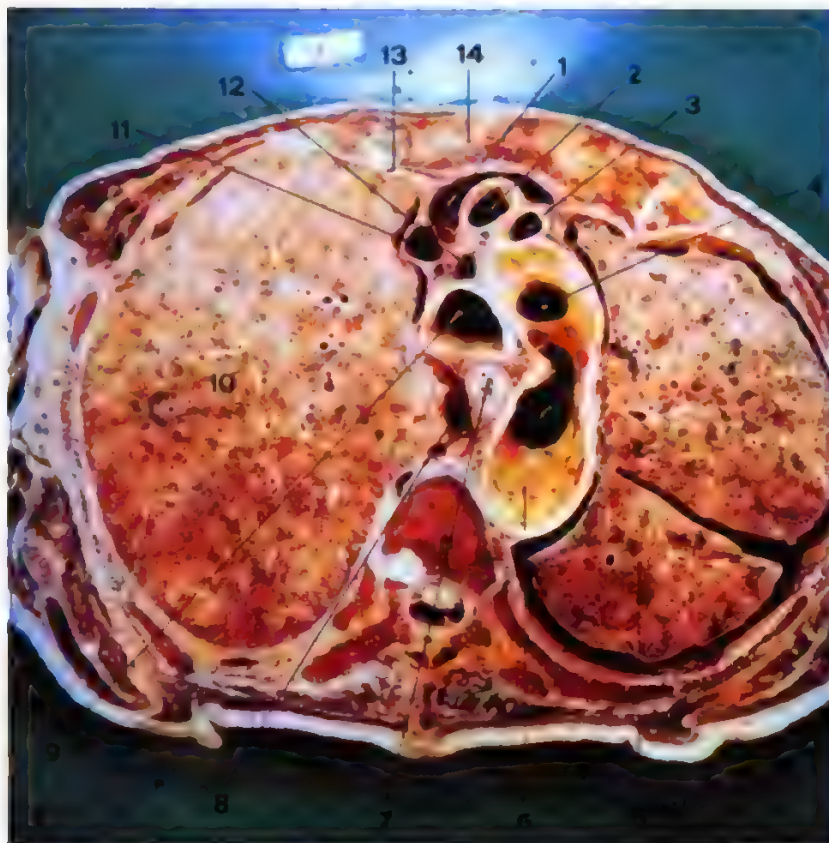
La *vena brachiocefalica destra* (v. VENE), breve, a decorso pressoché verticale, è situata in prossimità e dietro al margine destro del manubrio sternale.

Incrocia anteriormente in alto la terminazione del tronco arterioso brachiocefalico (arteria anonima), lateralmente a destra poggia sulla pleura mediastinica e copre parte del decorso del nervo frenico di destra nonché dell'arteria pericardico-frenica dello stesso lato. Sul margine mediale si dispongono alcuni linfonodi, sulla sua faccia anteriore sbocca di solito la vena toracica interna destra. Posteriormente ad essa decorre il nervo vago di destra.

La *vena brachiocefalica sinistra* (v. VENE) è piuttosto lunga, ha un decorso quasi orizzontale da sinistra a destra e dall'alto verso il basso, incrocia anteriormente i grossi vasi che si originano dalla convessità dell'arco aortico. Anteriormente è ricoperta dalla fascia timica. Lungo i suoi margini superiore e inferiore si trovano, in numero variabile, linfonodi del gruppo mediastinico anteriore.

Riceve dall'alto, nella maggior parte dei casi, lo sbocco delle vene tiroidee e della vena toracica interna sinistra, mentre nel suo versante inferiore sboccano le vene timiche.

Le due vene brachiocefaliche confluiscono per formare la *vena cava superiore* (v. VENE) che, nel suo tratto extrapericardico, è dietro al margine destro dello sterno e delle prime tre cartilagini costali, davanti al ramo destro dell'arteria polmonare, a destra del tratto ascendente dell'arco aortico. A destra è coperta dalla

Fig. 1. Uomo di 60 anni. Sezione orizzontale del torace passante per il corpo della III vertebra toracica. Faccia inferiore della sezione. 1) Vena brachiocefalica sinistra; 2) tronco brachiocefalico (arteria anonima); 3) arteria carotide comune sinistra; 4) origine dell'arteria succlavia sinistra; 5) polmone sinistro; 6) arco aortico; 7) esofago; 8) arco della vena azygos; 9) trachea; 10) polmone destro; 11) origine della vena cava superiore; 12) linfonodi pretracheali; 13) vasi toracici interni; 14) sterno. (*Originale Marinozzi*).

pleura mediastinica ed è costeggiata dal nervo frenico di destra e dall'arteria pericardico-frenica dello stesso lato.

Più profondamente alle vene si dispongono il tratto ascendente e parte del tratto trasverso dell'arco aortico nonché i vasi che si originano dalla sua convessità.

L'*arco aortico* (v. AORTA), nella porzione ascendente extrapericardica, contrae rapporti anteriormente con il timo o con il corpo adiposo retrosternale; su esso poggiano dei linfonodi e i rami nervosi del plesso cardiaco superficiale. A destra è in rapporto con la vena cava superiore, a sinistra con il tronco dell'arteria polmonare; profondamente poggia sulla faccia anteriore, parte terminale, della trachea. La porzione orizzontale, che si porta a sinistra verso il m. posteriore, presenta sulla sua convessità, da destra verso sinistra: l'origine del tronco brachiocefalico (arteria anonima), quindi l'origine dell'arteria carotide comune sinistra e dell'arteria succlavia di sinistra.

È inoltre incrociato anteriormente dal nervo vago di sinistra, che a livello della concavità dell'arco fornisce il nervo ricorrente di sinistra. Dalla concavità stessa si diparte il dotto (nel feto) o legamento (nell'adulto) di Botallo, che si porta all'arteria polmonare.

Il *tronco brachiocefalico* (arteria anonima) (v. ARTERIE) si porta in alto e verso destra fino a raggiungere l'articolazione sternoclavicolare destra, dove termina per dividersi nelle arterie carotide comune destra e succlavia destra.

Tale tronco anteriormente è incrociato, alla sua origine, dalla vena brachiocefalica sinistra. Sempre anteriormente è incrociato dalla vena tiroidea ima, nonché dal nervo cardiaco superiore. Profondamente è in rapporto con la superficie anterolaterale destra della trachea.

L'*arteria carotide comune sinistra* (v. ARTERIE) è incrociata anteriormente dalla vena brachiocefalica sinistra e sulla sua superficie anteriore decorre il nervo cardiaco superiore sinistro. Poggia sul lato anterolaterale sinistro della trachea. Tra tale vaso e la superficie sinistra della trachea si collocano alcuni linfonodi del gruppo paratracheale sinistro.

Tra l'arteria carotide comune sinistra e la pleura mediastinica sinistra decorrono infine l'arteria succlavia sinistra, il nervo vago e il nervo frenico di sinistra.

3. *Mediastino anteriore inferiore* (figg. 2, 3). – È una ampia loggia in cui sono compresi: il sacco pericardico, il cuore, il tratto intrapericardico dei grossi vasi e infine il tratto inferiore dei nervi frenici situati, per ogni lato, fra la pleura mediastinica e il sacco pericardico.

La divisione tra m. anteriore, superiore e inferiore è convenzionalmente indicata da un piano orizzontale che passa per la terza articolazione condrosternale.

Il *pericardio* (v.) anteriormente si mette in rapporto con lo sterno e le cartilagini costali, limitatamente per quella porzione che è lasciata libera dai seni costomediastinici anteriori. La sua faccia posteriore è in rapporto con l'esofago toracico; lateralmente aderisce alle pleure mediastiniche e inferiormente poggia sul centro frenico del diaframma. Tra pleura e pericardio decorrono, per ogni lato, i nervi frenici.

4. *Mediastino posteriore* (fig. 4). – In basso è chiuso dal diaframma, in alto comunica ampiamente con la base del collo.

Gli organi in esso contenuti, andando dall'avanti all'indietro, sono: la trachea e i grossi bronchi che da essa si originano, l'esofago, i nervi vaghi, l'aorta discendente toracica, la vena azygos e la vena emiazygos, il dotto toracico e le stazioni linfonodali.

La *trachea* (v.) anteriormente è in rapporto con i grossi vasi arteriosi già descritti nel m. anteriore superiore; in prossimità della sua terminazione viene incrociata a sinistra dall'arco aortico e a destra dall'arco della vena azygos. La sua faccia posteriore poggia sull'esofago, che rispetto ad essa è leggermente

Fig. 2. Uomo di 60 anni. Sezione orizzontale del torace passante per l'atrio sinistro. Faccia inferiore della sezione. 1) Sterno; 2) arco dell'aorta, porzione intrapericardica; 3) tronco dell'arteria polmonare; 4) auricola sinistra; 5) orificio di sbocco di una vena polmonare sinistra; 6) polmone sinistro; 7) aorta toracica; 8) vena azygos; 9) recesso inter-azygos-esofageo; 10) esofago; 11) parete superiore dell'atrio sinistro; 12) orificio di sbocco di una vena polmonare destra; 13) polmone destro; 14) vena cava superiore; 15) pericardio. (*Originale Marinozzi*).

spostato sulla sinistra. Nell'angolo diedro delimitato dalla faccia laterale sinistra della trachea e dalla faccia anteriore dell'esofago, decorre il nervo laringeo inferiore o ricorrente di sinistra. Al livello della IV e V vertebra dorsale, la trachea si divide nel bronco destro, breve, a decorso pressoché verticale, e nel bronco sinistro, piuttosto lungo e a decorso orizzontale. Nell'angolo inferiore di divisione tracheale sono situati numerosi linfonodi che costituiscono la stazione mediastinica intertracheobronchiale; tale stazione risulta quindi disposta al disotto della biforcazione tracheale, dietro il pericardio e davanti all'esofago.

I bronchi destro e sinistro, oltre ai rapporti che contraggono con gli organi del peduncolo polmonare, ne presentano anche di specifici nell'interno del m.

Il *bronco destro* (v. BRONCHI) è incrociato superiormente dall'arco della vena azygos e posteriormente dal nervo vago di destra, che a questo livello, dopo avere fornito dei rami bronchiali,

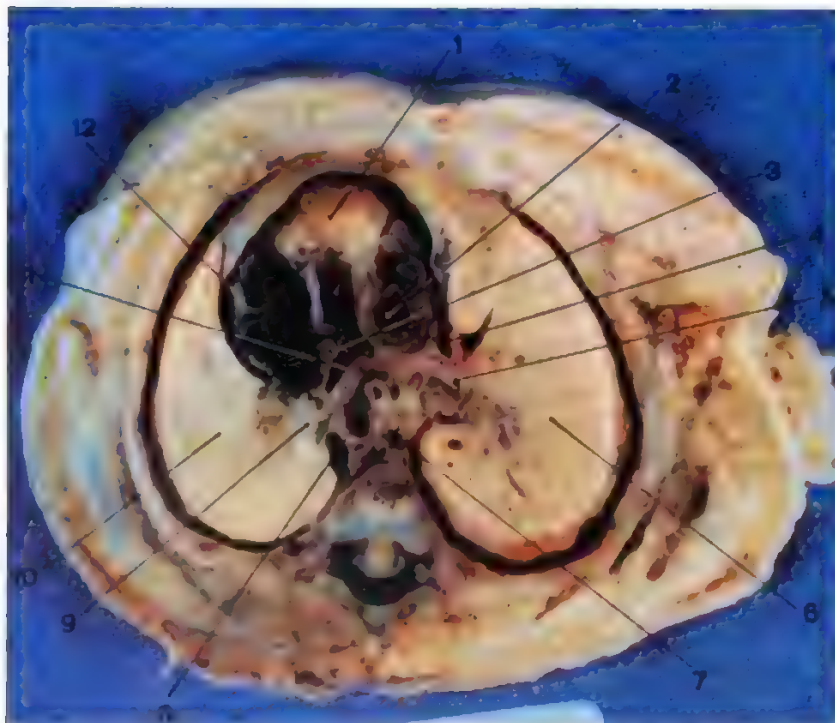
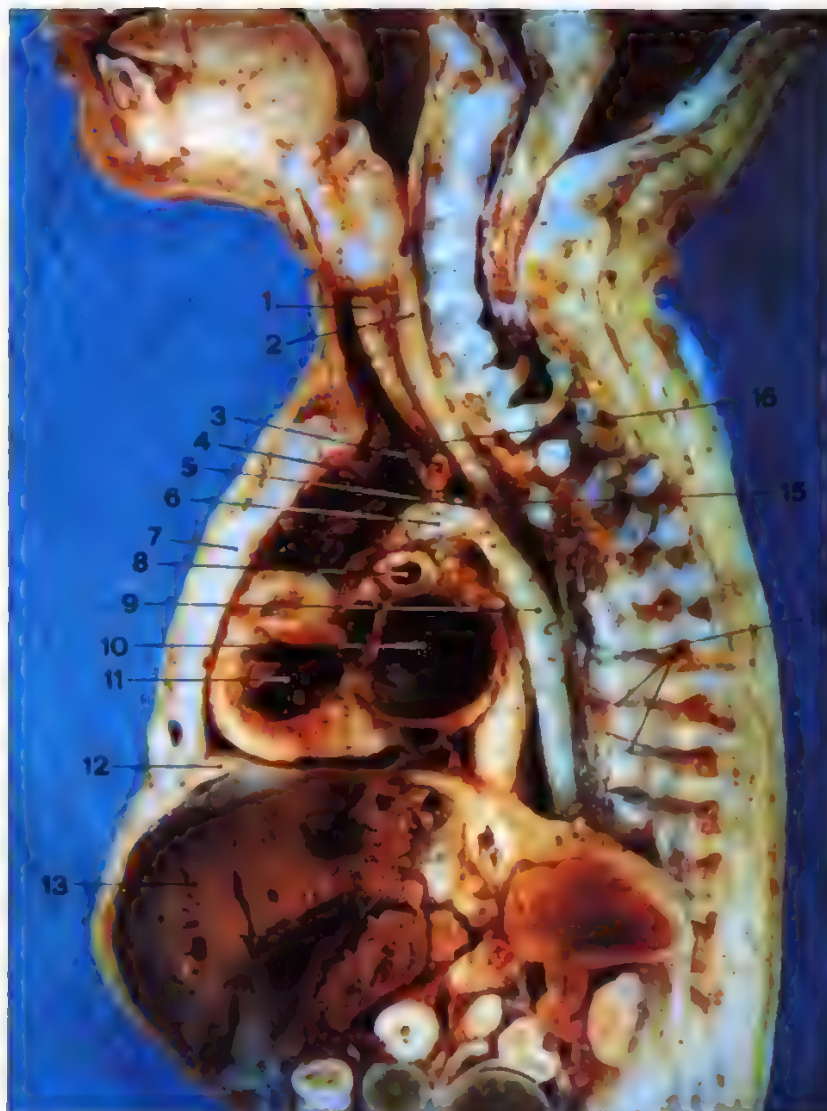



Fig. 3. Feto della lunghezza cranio-caudale di 19 cm. Sezione orizzontale, faccia superiore della sezione. 1) Apice del cuore; 2) tronco polmonare; 3) origine dell'aorta; 4) vena cava superiore; 5) bronco destro; 6) polmone destro; 7) esofago; 8) aorta toracica; 9) bronco sinistro; 10) polmone sinistro; 11) linfonodi intertracheobronchiali; 12) cavità dell'auricola sinistra. (*Originale Marinozzi*).

Fig. 4. Feto della lunghezza cranio-caudale di 16 cm. Sezione sagittale paramediana sinistra con dissezione degli elementi del m. osservata dalla sua faccia sinistra. 1) Trachea; 2) esofago cervicale; 3) arteria carotide comune sinistra sezionata; 4) timo; 5) arteria succlavia sinistra sezionata all'origine; 6) arco aortico; 7) sterno; 8) tronco dell'arteria polmonare; 9) aorta toracica; 10) atrio sinistro; 11) ventricolo sinistro; 12) diaframma; 13) fegato; 14) vasi intercostali; 15) esofago toracico; 16) tronco brachiocefalico (arteria anonima). (*Originale Marinozzi*).

si suddivide in più rami terminali. Anteriormente al bronco destro si dispone il ramo destro dell'arteria polmonare.

Il *bronco sinistro* (v. BRONCHI) è incrociato superiormente dall'arco aortico e dal ramo sinistro dell'arteria polmonare, posteriormente dal nervo vago di sinistra, che a questo punto, analogamente al destro, si divide, nonché dal tratto iniziale dell'aorta discendente toracica.

Sulla faccia anteriore del bronco sinistro poggia la vena polmonare superiore sinistra.

Profondamente alla trachea si trova l'*esofago* (v.), che percorre tutto il m. posteriore. Esso risulta disposto, in alto, tra la trachea e i corpi vertebrali, in basso, al disotto della biforcazione tracheale, tra pericardio e corpi vertebrali. L'esofago inoltre è in rapporto: a destra con la vena grande azygos, a sinistra con l'aorta toracica.

Tale rapporto tra esofago e aorta si modifica avvicinandosi al diaframma. Infatti mentre l'esofago si viene a spostare in avanti e verso sinistra per andare a raggiungere il suo orificio diaframmatico, l'aorta toracica si sposta verso l'avanti e verso destra per raggiungere la linea mediana e il canale aortico. Ne consegue che, mentre in posizione mediotoracica l'aorta è a sinistra dell'esofago, in posizione iuxtadiaframmatica essa è situata tra esofago e corpi vertebrali.

L'esofago infine, nella sua porzione ipobronchiale, è circondato dai rami di divisione del nervo vago di destra e di sinistra che costituiscono, ricevendo anche i rami anastomotici dalla catena laterovertebrale dell'ortosimpatico, il plesso periesofageo del vago. Le fibre nervose che costituiscono tale plesso danno origine, riunendosi sulla faccia anteriore e posteriore dell'esofago, a ca. 4 cm dal diaframma, a due tronchi nervosi: il tronco pneumogastrico posteriore, più consistente, e il tronco pneumogastrico anteriore.

Tra la faccia posteriore dell'esofago e il legamento longitudinale anteriore si trova uno spazio connettivale esiguo, detto retroesofageo prevertebrale. In questo spazio, in prossimità del margine destro dell'esofago, decorre la vena azygos che riceve le vene intercostali di destra, la vena intercostale suprema destra, la vena emiazygos, nonché le vene esofagee, bronchiali e mediastiniche. In prossimità del margine sinistro dell'esofago decorre invece la vena emiazygos, che si mette in rapporto con l'aorta toracica e raccoglie le ultime vene intercostali sinistre.

Nello spazio retroesofageo ritroviamo infine, sulla linea mediana, il *dotto toracico* (v.) che, provenendo dall'addome, si porta in alto per raggiungere la fossa sopraclaveare sinistra, ove sboccherà alla confluenza della vena giugulare interna con la vena succlavia di sinistra.

Ricordiamo che la vena emiazygos, quando si porta da sinistra verso destra per andare a sboccare nella vena azygos, passa dietro al dotto toracico, come pure dietro al dotto toracico passano le arterie intercostali destre che provengono dall'aorta toracica.

Da ultimo ricordiamo che nel m. posteriore si trovano, oltre ai linfonodi intertracheobronchiali, i linfonodi pretracheobron-

chiali, i linfonodi interbronchiali e aorticoesofagei (v. LINFATICO SISTEMA).

Tutti gli spazi che residuano tra gli organi contenuti nel m. sono riempiti da tessuto connettivo lasso che riveste importanza in clinica in quanto sede di processi patologici.

Per i cenni di anatomia radiologica, v. sotto alle coll. 561, 574, 580, 618; per i cenni di anatomia chirurgica, v. sotto alla col. 614.

Bibliografia

Bariety M., *Le médiastin et sa pathologie*, 1958, Masson, Paris.
Brizzi E., *Arch. Ital. Anat. Embriol.*, 1967, **72**, 95.
Brizzi E. *et al.*, *Anatomia topografica*, 1978, Ermes, Milano.
Bruno G., *Quad. Anat. Prat. Ort.*, 1940, ser. 1, **3**, 5.
Condorelli L., *Minerva Med.*, 1936, **1**, 81.
Coppini L., Muto R., *Monit. Zool. Ital.*, 1953, **61**, 164.
Langman, *Embriologia generale ed umana, organogenesi e teratogenesi*, 1978, Piccin, Padova.
Marinozzi G., Nesci E., Spina F., *Il mediastino*, 1972, Vallardi, Milano.
Mauro C., Pirro A. F., *Quad. Anat. Prat.*, 1957, **13**, 23.
Monesi V., *Biol. Lat.*, 1959, **12**, 311.
Palumbi G., *Ric. Morfol.*, 1932, **12**, 321.
Palumbi G., *Ric. Morfol.*, 1944, **20-21**, 145.
Palumbi G., *Ric. Morfol.*, 1940, **18**, 489.
Sciacca A., *Arch. Ital. Anat. Embriol.*, 1949, **54**, 387.
Virno V. *et al.*, *Ric. Morfol.*, 1965, suppl. 31.

GIULIO MARINOZZI

FISIOPATOLOGIA

SOMMARIO

Generalità

La posizione anatomica nell'ambito della cavità toracica e l'assetto strutturale dei tessuti che ne riempiono lo spazio, impegnano il m. in determinati adempimenti funzionali che possono essere così compendiati: *a*) mantenimento dell'autonomia anatomofunzionale degli organi e strutture in esso contenuti; *b*) partecipazione all'equilibrio meccanico-respiratorio; *c*) partecipazione alla regolazione della dinamica vascolare venosa.

Qualunque compromissione, su base anatomica o funzionale, nell'esercizio di tali compiti, induce conseguenze fisiopatologiche di grado più o meno marcato, variamente apprezzabili sul piano clinico.

Mantenimento dell'autonomia anatomofunzionale degli organi e strutture contenuti nel mediastino

L'autonomia dei vari organi e strutture che occupano lo spazio mediastinico è fondamentalmente assicurata dalla particolare costituzione del tessuto celluloadiposo dislocato nelle varie logge, capace, da un lato, di assicurare con il suo dispiegamento piena indipendenza alle varie formazioni endomediastiniche e all'esplicazione delle rispettive funzioni e, dall'altro di assorbire, entro determinati limiti, grazie alla sua cedevolezza, abnormi situazioni venutesi a creare per occupazioni del suo spazio o per alterazioni intrinseche a qualche organo, intercettando eventuali ripercussioni verso altri visceri, verso altre strutture e verso le relative funzioni.

Di tale indipendenza si giovano soprattutto il cuore e i grossi vasi arteriosi e venosi, la trachea con il duplice peduncolo bronchiale, l'esofago.

Perturbamenti nei confronti dell'autonomia anatomofunzionale dei vari organi possono stabilirsi in virtù di condizioni patologiche determinatesi in modo diffuso o circoscritto nel tessuto celluloadiposo mediastinico, tali da interferire variamente sull'indipendenza dei singoli organi, in rapporto soprattutto alla composizione strutturale dei medesimi. Incidono in questo senso gli episodi (primitivi o secondari) a tipo flogistico e gli esiti di processi flogistico-granulomatosi, evolventi verso la fibrosi e la sclerosi, con carattere estensivo, o circoscritto a limitati settori mediastinici, come avviene soprattutto per alcune forme secondarie periviscerìtiche (periesofagee, peritracheali, periesofago-tracheali). Le ripercussioni di più evidente rilievo, peraltro, sono quelle che si possono determinare a livello vascolare (vena cava superiore e tronchi afferenti; aorta) e a livello pericardico (*accretio*) con l'integrazione di sindromi a varia configurazione (v. sotto: *sindromi mediastiniche*).

Partecipazione all'equilibrio meccanico-respiratorio

In virtù della sua posizione anatomica al centro della cavità toracica, dove è interposto quale spazio divisorio tra i due polmoni e i corrispondenti cavi pleurici, il m. — anche se privo di attività fisiomeccanica propria — può essere considerato come il centro meccanico dei due emitoraci (Monaldi).

Sui suoi due versanti si ripercuotono infatti le azioni meccaniche esercitate sui due lati dell'apparato pleuropolmonare ed espresse dalla tendenza retraente del parenchima polmonare e dai valori tensivi negativi vigenti nelle cavità pleuriche.

Pertanto, lo spazio mediastinico si trova sotto un regime di permanente depressione. Tale regime si accentua ritmicamente ad ogni fase inspiratoria, in coincidenza della quale il m. subisce degli spostamenti che si effettuano in senso longitudinale, in senso trasversale e in senso sagittale, con aumento dei rispettivi assi.

Da tale atteggiamento funzionale dovrebbe derivare che qualunque perturbamento fisiomeccanico si venisse a determinare in uno dei due emitoraci, per motivi polmonari (fibrosi retraente estensiva, presenza di processi espansivi), per motivi pleurici (presenza di liquidi o di gas nel cavo, con passaggio alla positività delle pressioni endopleuriche), per motivi parietali (deformazioni congenite o acquisite: cifoscoliosi, toracoplastiche) o per motivi misti, dovrebbe inderogabilmente comportare sensibili ripercussioni sul m. In realtà, lo spazio mediastinico ha margini relativamente ampi per assorbire e annullare abnormi ripercussioni fisiomeccaniche suscettibili di abbattersi su di esso a causa di perturbamenti determinatisi in uno dei due emitoraci, impedendo anche il cointeressamento dell'equilibrio meccanico dell'emitorace controlaterale. Tale capacità di assorbimento, consentita dalle lamine mediastiniche e dal tessuto celluloadiposo, può essere superata in rapporto ai fattori quantitativi e qualitativi che sono alla base dell'evento patologico insorto in uno dei due emitoraci e in rapporto ai differenti settori dello spazio mediastinico, suscettibili di subirne in vario modo le conseguenze.

Per quanto riguarda il primo ordine di fattori, essi incidono in modo differente, a seconda che si tratti di prodotti patologici solidi, liquidi o gassosi, costituitisi nel cavo pleurico, nel polmone o a livello parietale, con maggiori capacità di assorbimento — da parte del m. — verso i prodotti gassosi (pneumotorace spontaneo e terapeutico), rispetto ai prodotti liquidi (versamenti pleurici, cisti a contenuto liquido) e a quelli solidi (fibrosi sclero-retraenti, masse neoplastiche).

Per quanto riguarda il secondo ordine di fattori, direttamente attinenti al m., occorre tener presente che esso presenta, nell'ambito della sua globalità, due settori di maggior cedevolezza — da tempo individuati (Nitsch) — che corrispondono al settore anterosuperiore e al settore posteroinferiore.

Le consequenzialità che più direttamente traducono sul piano fisiopatologico le alterazioni dell'equilibrio fisiomeccanico regolato dal m., sono espresse dalle *dislocazioni in toto* dello spazio mediastinico e dalle *ernie* mediastiniche.

Rimandando alle successive apposite trattazioni, occorre qui sottolineare che tali eventi possono determinarsi o sulla base di un'*attrazione* omolaterale, per richiamo di componenti parenchimali fibroretraenti, per disabitazione emitoracica in conseguenza di una lobectomia o di una pneumectomia; o per *sospingimento propulsivo* controlaterale, come si ha per cospicua massa solida espansiva pleuroparenchimale, o per abbondante presenza di gas o di liquidi nel cavo pleurico.

Partecipazione alla regolazione della dinamica vascolare venosa

Questo terzo aspetto, che in realtà rappresenta la più significativa funzione del m., è in effetti strettamente correlato ai rapporti — poc'anzi esaminati — che legano lo spazio mediastinico all'equilibrio meccanico-respiratorio. In conseguenza di essi vige nella sua compagine un regime tensivo (negativo) di permanente depressione, che si accentua in fase inspiratoria, per ridursi poi in fase espiratoria, sino a rivestire valori di lieve positività.

Questi andamenti hanno peculiari influenze sulla dinamica del circolo venoso refluo, costituendo nella fase inspiratoria una *vis a fronte* che agevola il richiamo della colonna ematica verso le vene cave (superiore e inferiore) e verso l'atrio destro, e, nella fase espiratoria, una *vis a tergo* che ne agevola il sospingimento nella cavità atriale.

È stato autorevolmente ribadito (Condorelli) che, in effetti, quello che può essere designato come *margine* o versante *venoso* del cuore (corrispondente allo sbocco dei grossi tronchi venosi e all'atrio destro) contrae con lo spazio mediastinico vincoli funzionali molto più marcati ed evidenti di quanto non si verifichi per il *margine* o versante *arterioso* (corrispondente all'emergenza dei grossi tronchi arteriosi e alle pareti ventricolari) le cui strutture e il cui regime pressorio consentono un'autonomia anatomofunzionale molto più elevata.

Diretta espressione di questi andamenti della dinamica venosa a livello mediastinico è il comportamento del *polso venoso* rilevabile graficamente sulla giugulare (preferibilmente del lato destro). Esso, in quanto registrato a immediato ridosso del tronco anonimo e della vena cava superiore, traduce efficacemente gli andamenti del flusso venoso a livello mediastinico.

Il polso venoso raccolto alla giugulare è essenzialmente costituito (fig. 5) da tre onde positive, *a*, *c*, *v*, e da due onde negative, *x* e *y*: le onde *a* e *c* sono legate ad azioni attive del muscolo cardiaco (presistole, primo momento della sistole ventricolare), le onde *x* e *y* e l'onda *v* riflettono più direttamente le fasi di deflusso venoso e di aspirazione attiva (fig. 5, *A*).

Questi comportamenti fisiologici subiscono significative modificazioni nelle prove di Müller e di Valsalva.

Nella prova di Müller, infatti, costituita da una volontaria fase di apnea inspiratoria a glottide chiusa, preceduta da una profonda espirazione, il polso venoso giugulare è praticamente caratterizzato da una profonda onda negativa *x*, preceduta dalle due onde positive *a* e *c*. Esso traduce quindi il massimo dell'azione aspirante sul circolo venoso (fig. 5, *B*).

Nella prova di Valsalva, per contro, costituita da una volontaria fase di apnea espiratoria a glottide chiusa, preceduta da una profonda inspirazione, il polso venoso perde pressoché completamente, per la cospicua elevazione della pressione venosa, le onde negative, trasformandosi in un tracciato irregolarmente rettilineo con interposizione di piccole onde positive (fig. 5, *C*).

Gli andamenti artificialmente provocati dalla prova di Müller e dalla prova di Valsalva possono trovare riferimento fisiopatologico nell'evoluzione naturale di molti stati morbosi, che omogeneamente o disomogeneamente incidono sugli atteggiamenti funzionali o anatomofunzionali del m.: sclerosi retrattili polmonari monolaterali o bilaterali (più frequentemente nei lobi superiori) con accentuazione della depressione statica e dinamica (inspiratoria) mediastinica; fibrosi e sclerosi dei tessuti mediastinici circoscritti alla loggia anterosuperiore, o estesi ad astuccio a tutto il margine venoso del cuore (con eventuali contemporanei fenomeni di *accretio*), comportanti un cospicuo aumento della pressione venosa e l'integrazione di una sindrome mediastinica venosa (v. sotto: *sindromi mediastiniche*).

Fig. 5. *A*) Polso venoso giugulare (PG) nella respirazione normale. *B*) Polso venoso in soggetto normale: prova di Müller. *C*) Polso venoso in soggetto normale: prova di Valsalva. Pom) Polso omerale. RT) Tracciato del respiro tranquillo. (*Da Monaldi*).

Bibliografia

Condorelli L., *Atti 48° Congr. Soc. Ital. Medicina Interna*, 1963, Pozzi, Roma.
Condorelli L., *Fisiopatologia della circolazione venosa*, 1947, A.P.E., Catania.
Monaldi V., *Fisiopatologia dell'apparato respiratorio*, 1956, E.A.T., Napoli.
Nitsch W., *Beitr. Klin. Tuberkulose*, 1910, **18**, 1.

ANTONIO BLASI E DARIO OLIVIERI

SEMEIOTICA

SOMMARIO

L'indagine semeiologica del m. è oggi prevalentemente di ordine radiologico, avendo la vastità e l'accuratezza di tali metodiche pressoché completamente sostituito la ricca semeiologia obiettiva della prima metà del secolo.

Tra le tecniche invasive, un notevole interesse rivestono la mediastinoscopia (v.) e la biopsia alla Daniels (V. DANIELS, BIOPSIA ALLA).

Semeiotica fisica

L'*indagine anamnestica*, anche se abitualmente poco probativa di mediastinopatia, può talora fornire dati di un certo interesse ai fini soprattutto di indirizzare a idonee indagini radiologiche rivolte all'identificazione degli organi interessati e del grado di gravità dell'affezione a carico del m. Particolare rilievo rivestono i dati relativi alla eventuale presenza di dispnea, in genere di tipo inspiratorio, di tosse, di singhiozzo, di disfagia, di disfonia, di vomito, di cardiopalmo. Il dolore mediastinico, quando presente, ha sede retrosternale (con possibili irradiazioni alla base del collo, al dorso, all'epigastrio) e caratteristiche variabili in relazione al tipo di patologia: gravativo, profondo, pressoché continuo nei processi a carattere cronico; trafittivo, urente, talora pulsante nei processi con carattere di acuzie.

L'*ispezione* potrà mettere in evidenza asimmetrie volumetriche o di espansione dei due emitoraci (queste ultime riferibili a compromissioni del frenico); tumefazioni dovute a neoplasie, aneurismi, raccolte purulente; rientramenti per presenza di processi fibrotici e adesivi interessanti soprattutto il pericardio. Il dato di maggior rilievo è tuttavia costituito dall'eventuale presenza di edemi e di ectasie venose, la cui topografia fornisce dati particolarmente indicativi sulla sede del processo mediastinico (v. sotto: *sindromi mediastiniche*).

Con la *palpazione* potrà essere ricercata l'eventuale presenza di punti dolenti (punti frenici e apofisi spinose), di trasmissioni anomale del fremito vocale tattile, di pulsazioni trasmesse, di linfadenopatie laterocervicali, nucali o ascellari, spesso utile spia di analoghe compromissioni mediastiniche. In caso di presenza di circoli venosi superficiali, l'accertamento della direzione della corrente venosa potrà fornire dati aggiuntivi alla valutazione della sede dell'ingombro mediastinico. Tra i dati palpatori di carattere generale, va ricordata la possibile presenza, in caso di fenomeni compressivi, di *pulsus differens* o paradosso (scomparsa del polso nell'inspirazione forzata).

La *percussione* potrà mettere in evidenza la presenza di aree di ottusità parasternali (in caso di processi occupanti il m. anteriore) o interscapolovertebrali (per interessamento del m. posteriore) in corrispondenza di CVII - DI - DII (segno di Carpi), di DII - DIII - DIV - (segno di Kramer o di Guéneau de Mussy), di DV - DVI (segno di De la Camp).

L'*ascoltazione* dovrà essere prevalentemente rivolta all'accertamento di un'anomala trasmissione del soffio laringotracheale e della voce bisbigliata, apprezzabile soprattutto in corrispondenza della regione vertebrale, al di sotto della sede in cui tali reperti possono essere normalmente apprezzati (CVII - DI per il soffio laringotracheale e DI - DIV per la voce bisbigliata). In caso di masse mediastiniche particolarmente voluminose, sarà inoltre possibile rilevare una più intensa trasmissione del suono prodotto dalla percussione leggera in corrispondenza del manubrio sternale o delle vertebre dorsali.

RED.

Semeiotica strumentale

Metodologia generale

Il m. è costituito da un complesso di organi e di strutture per lo più provvisti di un lume, ed è situato tra i due polmoni, in sede extrapleurica; questa particolare posizione e composizione del m. fanno sì che le tecniche di esplorazione radiologica siano rivolte prevalentemente alla dimostrazione, ora delle superfici esterne o polmonari (esami diretti), ora di quelle interne o endoluminali (esami con mezzi di contrasto).

Esami diretti

Sono tesi alla dimostrazione dei vari contorni mediastinici, che trovando contatto, attraverso i seni pleurici, con i polmoni, risultano ben definiti per il brusco passaggio di densità polmone-m. A questo principio fanno eccezione due componenti mediastiniche, dotate di un proprio contrasto naturale: da un lato il rachide dorsale e lo sterno, che per l'elevata radiopacità risaltano sulle strutture mediastiniche; dall'altro, il complesso tracheobronchiale, il cui contenuto aereo radiotrasparente permette la dimostrazione della superficie endoluminale.

Gli esami diretti si basano quindi sulla evidenziazione del piano di opposizione separante le strutture mediastiniche da quelle contigue di diversa densità; tali limitanti, se colte tangenzialmente dal fascio radiante, si traducono sul radiogramma sotto forma di sottili strie lineari, che corrispondono alle pleure dei seni mediastinici, ai contorni delle strutture ossee e ai contorni interni della trachea e dei grossi bronchi.

Le tecniche dirette comprendono: *a*) l'*esame standard* da eseguire mediante radiazioni ad elevata tensione, antidiffusori e coni limitatori, tempi di esposizione più brevi possibile, schermi e pellicole ad elevata sensibilità; sono indicati radiogrammi in *ispirio* ed *espirio*, sia in stazione eretta che nei vari decubiti, sia infine con diverse incidenze onde cogliere correttamente il piano di separazione tra due strutture contigue a diverso contrasto; *b*) la *tomografia* secondo piani frontali, laterali, obliqui e trasversali che, eliminando il disturbo della sovrapposizione di strutture situate davanti o dietro a quella in esame, ne permette una migliore evidenza; *c*) la *radioscopia* durante le varie fasi respiratorie o durante le prove di Valsalva e di Müller; essa consente di riconoscere la natura vascolare di un'immagine, gli spostamenti mediastinici e il movimento diaframmatico, i rapporti tra diverse marginali, i rapporti di eventuali masse; *d*) la *chimografia*, idonea alla dimostrazione della pulsatilità di immagini debordanti dal m.; *e*) la *xeroradiografia*, metodica che, sfruttando l'appiattimento di forti contrasti (tra polmone e m.) e l'esaltazione dei confini (effetto *bordo*), consente di migliorare la visualizzazione dei piani di separazione fra le diverse

strutture anatomiche (v. sotto, coll. 574-580); *f*) la *tomografia assiale computerizzata (T.A.C.)*, metodica che permette la precisa ricostruzione anatomica del m. mediante sezioni trasversali integrate da valutazioni densitometriche (v. sotto, coll. 580-590); *g*) l'*ecotomografia*, che consente soprattutto il riconoscimento del contenuto liquido o denso di masse del m. anteriore.

Esami con mezzi di contrasto

Queste metodiche, idonee alla rappresentazione di tutte le strutture mediastiniche provviste di un lume, sono rappresentate: *a*) dall'*esofagografia*, *b*) dalla *tracheobroncografia*, *c*) dall'*angiocardiografia venosa* e *selettiva*, *d*) dall'*aortografia* toracica integrata dal cateterismo delle collaterali, ad es. delle arterie bronchiali, *e*) dalla *flebografia* della cava superiore e inferiore e dell'azygos, *f*) dalla *linfografia* per lo studio del dotto toracico, *g*) dalla T.A.C. con mezzo di contrasto (angio-T.A.C.).

Sono da ricordare inoltre le molteplici possibilità offerte dai *radioisotopi*, possibilità che vanno dalle analisi dinamiche ottenute con gamma-camera, come nel caso dell'isotopoangiocardiografia, all'uso di traccianti positivi per l'identificazione dei processi neoplastici mediastinici (Co-bleomicina), alla scintigrafia con metaboliti marcati nel sospetto di timoma (selenio-metionina) e di gozzo intratoracico (iodio radioattivo).

Un cenno particolare infine va fatto per il *pneumomediastino* e per il *pneumotorace diagnostico*, metodiche che, pur non avendo perso la loro validità concettuale, trovano sempre minori indicazioni, considerata la vasta scelta che oggi può essere operata tra le metodiche più moderne.

Anatomia radiologica

Nella proiezione frontale il m. appare come una opacità abbastanza uniforme compresa tra i due campi polmonari, a forma grossolanamente piramidale con apice tronco rivolto verso l'alto, ove si continua indistintamente con le strutture del collo, e con base al diaframma; in proiezione laterale si evidenziano la limitante anteriore rappresentata dallo sterno, la limitante posteriore rappresentata dalla giunzione costovertebrale; la limitante superiore risulta obliqua verso l'avanti e il basso, essendo diretta dalla I vertebra dorsale al giugulo, mentre quella inferiore presenta un'obliquità opposta diretta verso l'avanti e l'alto.

Il m. può essere diviso in posteriore, medio e anteriore, secondo una distinzione che non rispetta particolari reperi anatomici, bensì dei criteri topografici di patologia mediastinica.

Mediastino posteriore

Le pleure parietali e viscerali, accollate tra loro, provenienti dalle due docce paravertebrali, si dirigono verso l'avanti affiancandosi al rachide dorsale, dagli apici al diaframma, e avvolgendo le vertebre e i tessuti molli paravertebrali sui contorni laterali e sulla faccia anteriore, dove si congiungono subito a sinistra del piano mediano: linea di *giunzione posteriore*; la visione frontale di dette pleure è costituita da due strie opache paravertebrali a decorso verticale con andamento sinuoso, un po' spanciato a livello dei dischi intervertebrali, cosiddette *bandellette paravertebrali* o *linee paraspinali*.

Mediastino medio

Le pleure accollate a livello della linea di *giunzione posteriore*, nel loro decorso verso l'avanti, debbono dissociarsi per avvolgere le strutture antistanti quali l'esofago, la trachea, l'aorta discendente, l'arco azigotico a destra e l'arco aortico a sinistra; a livello degli ili, esse si ribattono per avvolgere i peduncoli ilari e si trasformano da parietali in viscerali; analogamente, al davanti degli ili, si ritrasformano da viscerali in parietali per avvolgere a destra l'aorta ascendente, la cava superiore, la cava inferiore (che costituisce il triangolo cavale o legamento sospensore dell'ilo) e il contorno destro del cuore, e a sinistra l'arteria polmonare e il contorno sinistro del cuore. La visione frontale della linea di giunzione posteriore è rinvigorita dal legamento interpleurale, che tiene congiunte le due pleure e dall'esofago situato subito al davanti; le pleure accompagnando il decorso dell'esofago sono dirette in basso e verso sinistra; esse però sono per breve tratto allontanate dall'esofago: a destra dall'arco azigotico e a sinistra dall'arco aortico, ambedue diretti in senso sagittale.

Da questa disposizione derivano due espansioni del polmone entro il m.; quella di destra è assai più voluminosa di quella di sinistra, perché da questo lato vi è l'aorta discendente. Ambedue queste espansioni sono distinte in due recessi sovrapposti e separati dai due archi vascolari: quelli superiori vengono chiamati recessi craniali, mentre gli inferiori vengono chiamati inter-azygos-esofageo a destra e inter-aortico-esofageo a sinistra (fig. 6).

La linea di giunzione posteriore è più vigorosa nel tratto inferiore perché, seguendo l'esofago, si sposta con questo verso l'avanti, aumentando così il suo spessore in senso sagittale.

Mediastino anteriore

Le pleure d'ambo i lati si dirigono verso l'avanti e, dopo aver avvolto il cuore e il peduncolo vascolare, si riavvicinano in sede retrosternale per poi ribattersi verso i lati nelle pleure sottocostali dando origine così ai seni costomediastinici anteriori o sternomediastinici. Quando si realizza il mutuo contatto delle pleure retrosternali, nella visione frontale si ha la linea di *giunzione anteriore*; questa è situata a sinistra della linea mediana ed è anche rivolta verso sinistra; essa si apre, verso l'alto, per delimitare la loggia timica e, verso il basso, per delimitare l'area di ottusità assoluta del cuore; nei soggetti brachitipi obesi, nei quali i cuscinetti adiposi prepericardici sono molto sviluppati, l'allontanamento delle due pleure a livello dell'area di ottusità assoluta può essere tale da sopravanzare l'area cardiaca, costituendo i cosiddetti *triangoli retro-* e *parasternali*, che Koehler definiva come «inserzioni larghe» del pericardio al diaframma.

È evidente che lo studio delle *linee pleuriche* del m. rende possibile l'identificazione di alterazioni del loro decorso, come espressione di processi espansivi a partenza

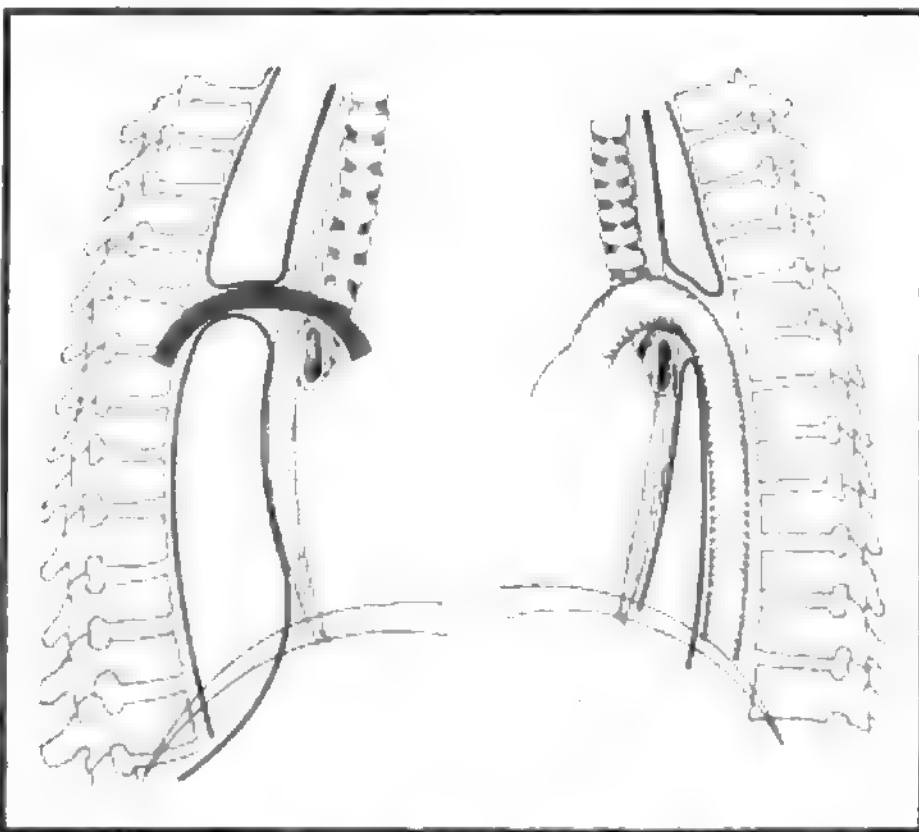



Fig. 6. Ricostruzione schematica da tomogrammi laterali del decorso delle pleure a livello della faccia di destra e di sinistra del m. L'arco dell'azygos separa il recesso craniale dal sottostante recesso inter-azygos-esofageo, così come, sulla faccia sinistra del m., l'arco aortico separa il recesso craniale da quello inter-aortico-esofageo.

dal m., anche in fasi molto precoci, quando tali lesioni non si configurano ancora come masse.

L'aspetto d'insieme del m. varia in rapporto all'abito costituzionale e anche in rapporto all'età. Nei soggetti brachitipi il m. è più sviluppato in senso trasversale assumendo un aspetto tozzo; il contrario avviene nei soggetti longilinei, nei quali il m. assume un aspetto allungato, cosiddetto *m. verticale*. Nel neonato il cuore occupa una posizione mediana; il fascio vascolare è più largo e tozzo anche a causa della non completa involuzione del timo; è poco evidente l'arco aortico; dalla nascita in poi i caratteri morfologici si modificano e le caratteristiche più importanti, che sono proprie del m. dell'adulto, cominciano ad essere riscontrabili tra il 4° e il 6° anno.

Il m., nel suo complesso, scivola un po' verso sinistra nell'inspirazione e nel contempo si verticalizza per l'abbassamento del diaframma; modificazioni inverse compaiono nell'espirazione.

Nella prova di Valsalva (espirazione forzata a glottide chiusa) si ha una riduzione volumetrica di tutte le strutture cardiovascolari.

Per l'anatomia radiologica mediante T.A.C., v. sotto col. 580.

Semeiotica radiologica tradizionale

Da un punto di vista generale, le indagini radiologiche possono consentire di mettere in evidenza alterazioni di sede, di densità e di forma (globali o circoscritte) del m.

Con riferimento alle *alterazioni di sede* va rilevato che il m. può subire spostamenti in senso anteroposteriore e in senso laterale. Gli spostamenti in senso anteroposteriore sono sostenuti da deviazioni dell'asse dorsale (gravi cifoscoliosi, dorso dritto) e da alterazioni dello sterno (petto escavato) ; in questi casi frequentemente concomita anche uno spostamento laterale; altri spostamenti in senso sagittale, per lo più circoscritti, sono presenti in processi espansivi a partenza da organi mediastinici o in processi retraenti. Gli spostamenti in senso laterale sono sostenuti da un'asimmetria di espansione di uno dei due emitoraci e possono essere distinti in omolaterali e controlaterali rispetto al lato della lesione. Gli spostamenti omolaterali sono presenti nell'ipoplasia muscoloscheletrica di un emitorace, nell'agenesia polmonare, nelle pneumectomie, nel fibrotorace, nelle fibrosi polmonari, nell'atelettasia polmonare. Gli spostamenti controlaterali sono presenti invece nel pneumotorace, nei cospicui versamenti pleurici, nelle grandi masse espansive polmonari, nelle distensioni gassose di un lobo o di un intero polmone da broncostruzione, negli innalzamenti di un emidiaframma e nelle voluminose ernie transdiaframmatiche.

Gli spostamenti omolaterali si accentuano nell'inspirazione, mentre gli spostamenti controlaterali si accentuano nell'espirazione a causa del ruolo che svolge l'emitorace sano.

Le *alterazioni di densità* possono distinguersi in alterazioni in eccesso e in difetto. Quelle in eccesso sono rappresentate da calcificazioni di linfonodi mediastinici con aspetto moriforme o a cercine, da calcificazioni in sede di strumi endotoracici, di timomi, di neuroblastomi, di condromi; oppure per presenza di materiale calcare talvolta liquido in seno a cisti broncogene (fig. 7); ancora, per presenza di calcificazioni pericardiche, cardiache, endocardiche, aortiche, aneurismatiche (fig. 8), etc.; oppure per calcificazioni di ascessi ossifluenti del rachide dorsale e dello sterno o di altra patologia; infine per presenza di corpi estranei metallici. Le alterazioni in difetto sono rappresentate dal pneumomediastino, cioè dalla penetrazione di gas in m. o dall'esterno (ferite da arma da fuoco o da arma da taglio, interventi, pneumomediastino diagnostico) oppure attraverso gli iati diaframmatici dal tessuto retroperitoneale (pneumoretroperitoneo), ancora dalla trachea o dall'esofago in caso di fratture e di perforazioni o infine dai polmoni attraverso gli ili, come nell'enfisema interstiziale del polmone.

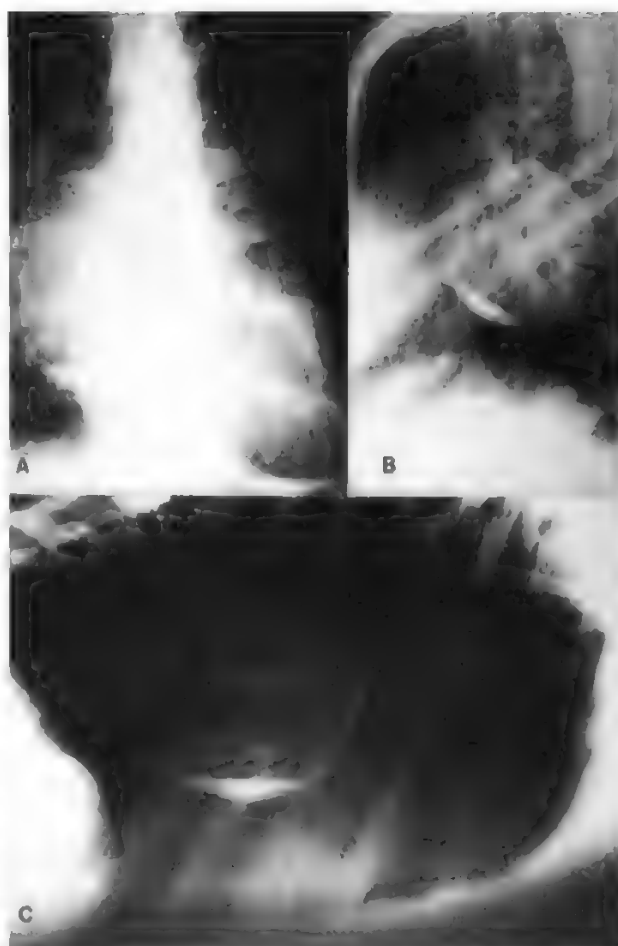



Fig. 7. Cisti broncogena a contenuto liquido ricco di calcio, che sedimenta nella parte bassa al variare dei decubiti (*A*, *B* e *C*).

In questi casi il gas si dispone per lo più a strie verticali parallele ai contorni delle strutture mediastiniche; talvolta il gas si raccoglie in bolla con immagine di livello (fig. 9). Caratteristico l'aspetto «a farfalla» che assume il timo nell'enfisema mediastinico dell'infante.

Per quanto riguarda le *alterazioni globali della forma*, queste si osservano negli innalzamenti del diaframma da paralisi, da versamenti o da masse endoaddominali oppure negli abbassamenti del diaframma da enfisema polmonare. Il m., le cui componenti sono prevalentemente vascolari, può presentare alterazioni di forma anche nelle gravi insufficienze cardiovascolari oppure nelle sindromi nefrosiche o uremiche per accumulo tessutale di liquidi (fig. 10, *a sinistra*). Una particolare alterazione di forma è data dal *situs viscerum inversus*. Alterazioni della forma globale del m. sono presenti anche in alcune forme di pleuromediastinite nel corso di gravi processi tubercolari bilaterali del polmone e in alcune fibrosi pleuromediastiniche, nonché nei linfomi (fig. 10, *a destra*) e nelle mediastiniti diffuse.

Le *alterazioni circoscritte della forma* rappresentano la

Fig. 8. Voluminoso aneurisma dell'arco aortico estesamente calcificato con erosione dei corpi vertebrali dorsali.

patologia più frequente, connessa a lesioni di singole strutture costituenti il m.; sono caratterizzate da aumento di volume e da modificazioni dei contorni del m. Ciascuna struttura mediastinica può divenire sede di una patologia, che è più utile classificare, da un punto di vista radiologico, adottando criteri puramente topografici.

Mediastino posteriore

Allargamenti da patologia del rachide dorsale e delle strutture nervose. – Quasi tutta la patologia vertebrale può determinare alterazioni del m. posteriore, dai tumori benigni e maligni vertebrali, primitivi o secondari, alle lesioni spondilitiche specifiche e aspecifiche, agli schiacciamenti traumatici vertebrali e alle gravi deformità osteofitosiche di tipo artrosico. In questi casi infatti, o per l'aumento di volume del corpo vertebrale verso l'esterno, o per la formazione di raccolte ematiche e ascessuali perivertebrali, si assiste all'allontanamento monolaterale o bilaterale delle bandellette pleuriche paravertebrali (fig. 11). Analogamente si comportano i tumori neurogeni

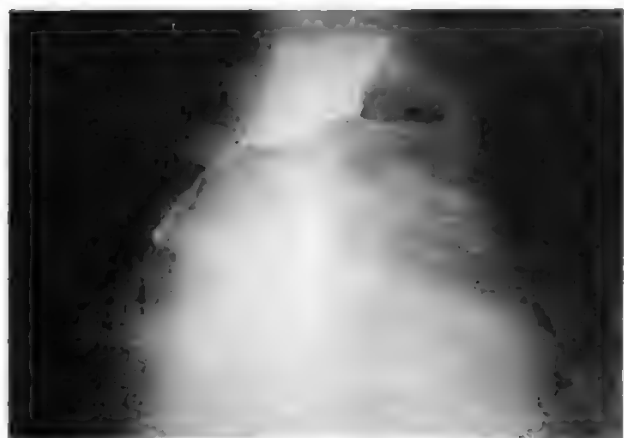



Fig. 9. Livello idrogassoso del m. medio da perforazione esofagea; grave mediastinite.

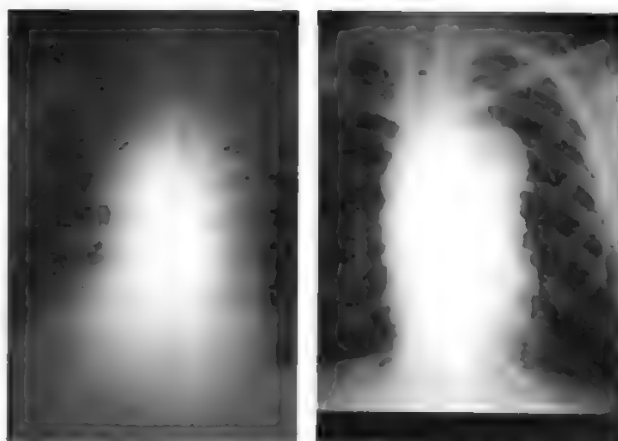



Fig. 10. Alterazioni globali della forma del m. *A sinistra*: in un caso di grave insufficienza renale; *a destra*: in un caso di linfoma di Hodgkin.

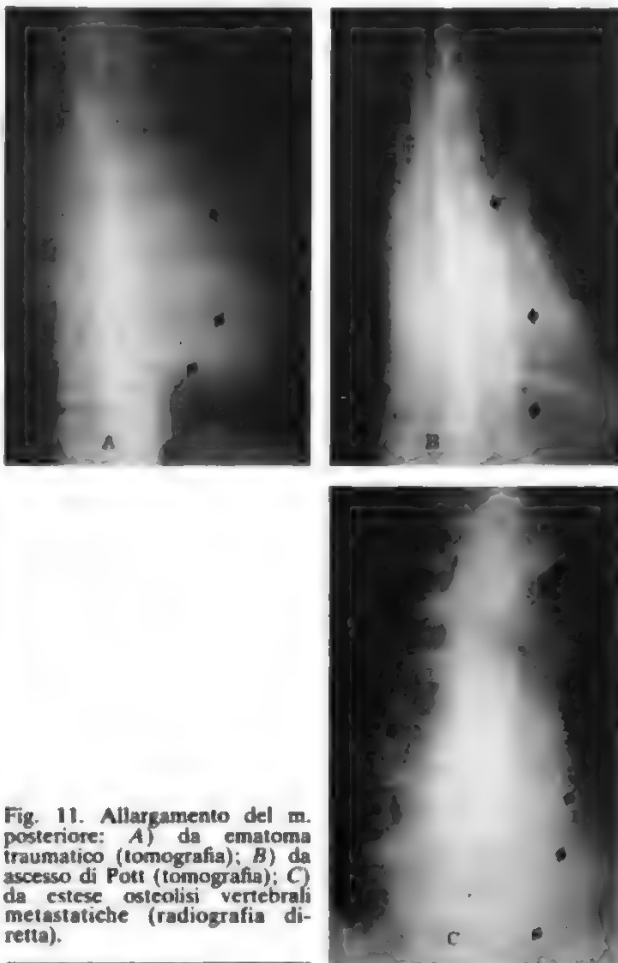



Fig. 11. Allargamento del m. posteriore: *A*) da ematoma traumatico (tomografia); *B*) da ascesso di Pott (tomografia); *C*) da estese osteolisi vertebrali metastatiche (radiografia diretta).

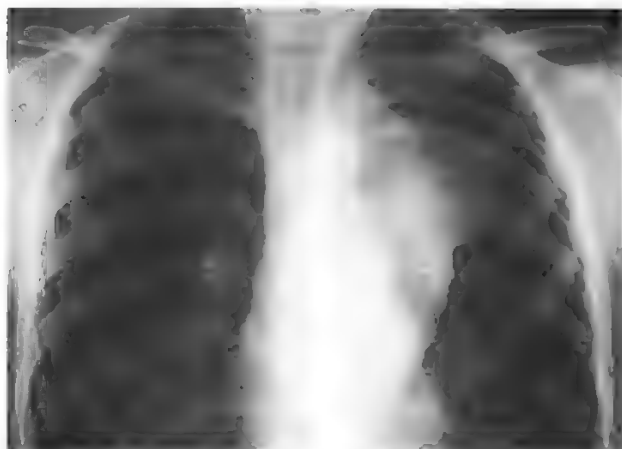



Fig. 12. Allargamento del m. posteriore verso sinistra da neurinoma, con divaricamento e usura costale (radiografia diretta).

(neurinoma, neurofibrosarcoma, ganglioneuroma, simpaticoblastoma, feocromocitoma, paraganglioma) che, accrescendosi nella doccia costovertebrale, sporgono ai lati e anteriormente al rachide, allontanando da esso la bandelletta pleurica; radiologicamente si presentano come un'opacità rotondeggiante o allungata, abbastanza ben delimitata, di varia grandezza, più frequentemente localizzata nella parte alta del m. posteriore (fig. 12).

In questo tipo di patologia deve essere posta particolare attenzione allo studio delle coste, del rachide e dei fori di coniugazione, alla ricerca di erosioni, allargamenti, osteolisi, etc.

Mediastino medio

Deve essere qui considerata la patologia a partenza dalle strutture che costituiscono il m. medio, soprattutto l'esofago, la trachea e i grossi bronchi, i linfonodi, l'aorta.

1. *Allargamenti da patologia esofagea.* – Ogni dilatazione, diffusa o circoscritta, dell'esofago può determinare alterazioni della forma del m.; in questi casi la dilatazione dell'esofago è causa di un allontanamento delle bandellette paraesofagee con occupazione degli sfondati inter-azygos-esofageo e inter-aortico-esofageo.

Il *megaesofago acalasico* è causa di un allargamento a banda verticale di tutto il m. nel suo contorno laterale destro e retrocardiaco; la frequenza di un livello idrogassoso e l'aspetto marezzato per ristagno di alimenti misti a gas, nonché l'assenza della bolla gassosa dello stomaco, costituiscono segni patognomonici di questa forma. Anche nelle altre cause di dilatazione esofagea (stenosi da caustici, da cancro, da esofagite peptica, da sclerodermia) si può evidenziare l'allargamento delle bandellette pleuriche paraesofagee.

I *diverticoli* di un certo volume, come il diverticolo di Zenker o il diverticolo epifrenico, sostengono dilatazioni circoscritte, rotondeggianti, o allungate del m; in seno all'allargamento può essere presente un'immagine di livello che indirizza verso una patologia esofagea. Anche le *neoplasie* di un certo volume sostengono allargamenti circoscritti del m., in particolare il leiomioma, che tende più all'estrinsecazione periferica che a quella endoluminale. Anche le *duplicazioni,* le *cisti paraesofagee e gastroenterogene* sostengono allargamenti circoscritti del m., di forma rotondeggiante o allungata, che talvolta improntano l'esofago e possono anche comunicare con esso.

Anche le *varici esofagee,* soprattutto a carico del plesso periesofageo, si accompagnano ad allargamenti mediastinici.

2. *Allargamenti da ernie transdiaframmatiche.* – Un allargamento caratteristico del m. in sede sopradiaframmatica e retrocardiaca è dato dalle *ernie gastriche transiatali* e in particolare da quelle paraesofagee, frequentemente caratterizzate da un livello idrogassoso. Altri allargamenti anche cospicui, mono- o bilaterali, sono sostenuti, attraverso il *forame di Bochdalek,* dalle ernie situate ai lati e posteriormente al cuore; anche in esse è caratteristico il contenuto gassoso dei segmenti intestinali erniati.

3. *Allargamenti da patologia della trachea e dei grossi bronchi.* – Il contenuto gassoso della trachea e l'esteso contatto della sua parete destra con la pleura mediastinica ne permettono un accurato studio. Nella *tracheomalacia* esiste una riduzione del lume tracheale ben apprezzabile radiologicamente, soprattutto durante l'espirazione, per collabimento delle pareti anteriore e posteriore; nella *tracheobroncomegalia* è evidente un allungamento e un allargamento della trachea e dei grossi bronchi; la trachea ha decorso sinuoso e deborda dal m. soprattutto verso destra, mentre la superficie interna assume un aspetto «a fisarmonica» per alternanza di estroflessioni e rientranze; nei *tumori tracheali* si ha riduzione del lume della trachea con spostamenti della stessa e dislocazione dei bronchi principali; se si tratta di condromi, sono presenti anche isole di ossificazione molto caratteristiche; le *cisti broncogene,* in genere, sono adiacenti alla

A B C

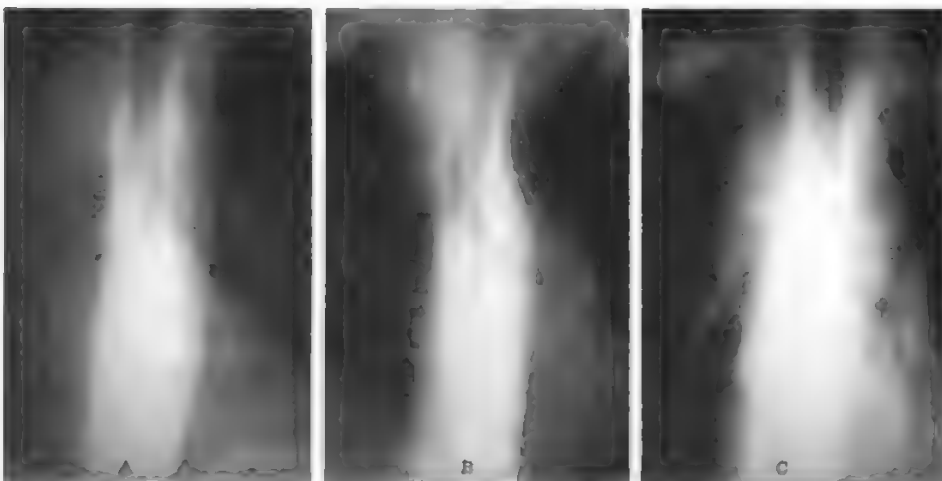
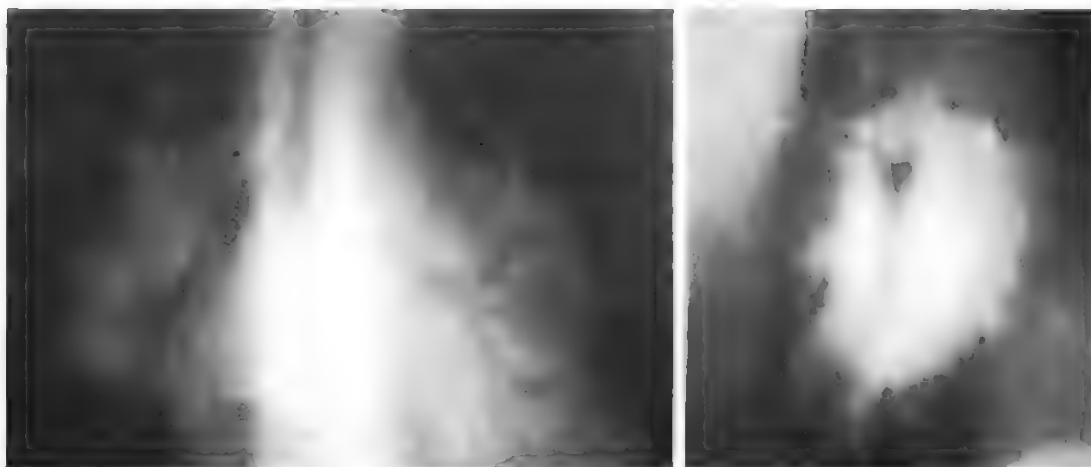



Fig. 13. Tomogrammi del m. medio in pazienti affetti da linfoma di Hodgkin (*A, B* e *C*).

Fig. 14. Tomogrammi frontale e laterale in paziente affetto da sarcoidosi.

trachea e ai bronchi principali, più raramente sono situate sotto la biforcazione tracheale che viene divaricata; sono di forma rotondeggiante, di varia grandezza e sono riconoscibili radiologicamente perché sporgono nell'atmosfera trasparente dei seni pleurici paratracheali e paraesofagei; se comunicano con la trachea, appaiono come immagini trasparenti che talvolta contengono livelli idrogassosi.

4. *Allargamenti da patologia dei linfonodi.* – Il m. medio è assai ricco di tessuto linfatico; le stazioni più colpite sono quelle paratracheali. L'interessamento linfonodale si accompagna sempre ad allargamenti delle bandellette pleuriche (fig. 13). L'allargamento può essere mono- o bilaterale, circoscritto o esteso a buona parte del m., per lo più a contorni netti, policonvessi, lobulati, con dimensioni assai variabili (da una piccola prominenza che esce dal profilo mediastinico a massive sporgenze che alterano la configurazione d'insieme del m.).

L'allargamento può talvolta continuarsi con massicci addensamenti delle ombre ilari che vengono a far corpo con il m. (fig. 14); vi può essere anche coinvolgimento dei polmoni. Il riscontro di calcificazioni a chiazza o a guscio, o moriformi, all'interno della tumefazione depone per la benignità, mentre noduli non calcifici si presentano radiologicamente con aspetti analoghi sia in caso di benignità che di malignità. La scintigrafia con traccianti positivi può essere di grande utilità.

5. *Allargamenti da patologia cardiovascolare* (v. ANEURISMI; AORTA; CARDIOCHIRURGIA; CUORE).

Mediastino anteriore

La patologia caratteristica del m. anteriore è rappresentata da processi espansivi a partenza dalla tiroide, dal timo, dai linfonodi, dal pericardio, dal cuore, dallo sterno; vanno ricordati ancora i teratomi e le ernie diaframmatiche.

1. *Allargamenti da patologia tiroidea.* – Per lo più sono rappresentati dal gozzo intratoracico e dai carcinomi tiroidei. L'allargamento è in sede retrosternale alta e più raramente si estende fra trachea ed esofago; è bilaterale o prevalente verso destra; impronta, disloca e talora infiltra la trachea e l'esofago; nelle forme benigne presenta contorni netti, convessi verso l'esterno e può contenere calcificazioni per lo più a guscio; la deglutizione e l'inspirazione profonda determinano uno spostamento craniale dell'allargamento associato a quello della trachea, della laringe e della faringe, indipendente da quello del m.; nelle forme maligne questi segni sono meno apprezzabili a causa dell'invasione dei tessuti limitrofi. La scintigrafia con iodio radioattivo può confermare l'origine tiroidea, ma si deve ricordare che ca. il 30% dei gozzi endotoracici non fissano lo iodio e che gli aspetti di captazione disomogenea possono essere presenti sia in forme maligne che benigne.

2. *Allargamenti da linfadenopatia.* – Raramente un'adenopatia coinvolge il m. superoanteriore come prima localizzazione; in genere essa è presente assieme ad altre localizzazioni mediastiniche più caratteristiche e in questo caso la diagnosi è facilitata; l'immagine radiologica è caratterizzata da un'opacità, tipo massa, che assume contorni ben definiti solo quando raggiunge un volume cospicuo, evenienza d'altro canto piuttosto rara.

3. *Allargamenti da patologia timica.* – Tali allargamenti sono sostenuti dai timomi e dall'iperplasia timica.

I timomi di piccole dimensioni (inferiori ai 6 cm di diametro) sono situati in vicinanza e un po' al di sopra dell'arco aortico, a livello della linea mediana, tendendo a crescere verso il basso quando raggiungono dimensioni maggiori. Nel contesto dell'opacità, che può avere contorni netti ma anche sfumati e dentellati se tende ad infiltrare, si possono identificare calcificazioni a stria, ad anello e, più raramente, dei conglomerati calcari. Oltre al radiogramma diretto e alla tomografia, sono indicate la flebografia selettiva e la scintigrafia con selenio-metionina (fig. 15). Nell'iperplasia timica l'ingrandimento può essere di tutta la ghiandola o lobulare; l'allargamento del m. è in genere bilaterale, ma asimmetrico e a contorni sempre netti; la trachea può essere spostata all'indietro. Le pleure sternomediastiniche in corrispondenza vengono lateralizzate e possono presentare aspetto a cuspide, più frequente a destra, realizzando la caratteristica immagine «a vela». La stretta vicinanza con i grossi vasi e l'eventuale presenza di calcificazioni rendono indispensabile una diagnosi differenziale con gli allargamenti sostenuti da patologia vascolare.

4. *Allargamenti da cisti dermoidi e da teratomi.* – La sede più tipica dei disembriomi eteroplastici è il m. anteriore, dove i grossi vasi si congiungono al cuore, tendendo a svilupparsi in modo asimmetrico. Le loro dimensioni sono variabili: talora possono essere così enormi da occupare gran parte della cavità toracica comprimendo le strutture adiacenti, altre volte sono piccoli e asintomatici. La caratteristica più tipica, anche per una identificazione radiologica, è rappresentata dal contenuto

5. *Allargamenti da cisti pericardiche.* – La sede tipica della cisti pericardica è l'angolo cardiofrenico di destra; si manifesta radiologicamente come un'opacità omogenea a contorni netti, più spesso rotondeggianti; alla radioscopia si sposta medialmente assieme al cuore durante l'inspirazione forzata essendo saldamente unita ad esso e dimostra uno spostamento sincrono alle pulsazioni cardiache. La sede del tutto anteriore rende accessibile la cisti pericardica anche all'evidenziazione mediante ultrasuoni; l'ecotomografia può in questi casi delimitare le diverse camere cardiache e a ridosso di esse una raccolta liquida, tipicamente cistica (fig. 16).

6. *Allargamenti da ernie diaframmatiche.* – Attraverso i forami di Morgagni, situati ai lati della linea mediana, possono erniarsi nel m. anteriore visceri addominali come il colon trasverso (fig. 17) e lo stomaco; si hanno così allargamenti mono- o bilaterali caratterizzati per lo più da contenuto gassoso; talvolta queste ernie sono precedute da epiploon (epiploceli) o da lipomi preerniari.

Fig. 15. Scintigrafia con selenio-metionina in un caso di piccolo timoma intramediastinico; è apprezzabile un arco di maggior captazione al terzo medio del m.

Fig. 17. Radiografia laterale diretta (*a sinistra*) e dopo clisma opaco (*a destra*), del m. anteriore in paziente affetto da ernia del colon trasverso.

eterogeneo per presenza di strutture ad elevata opacità (come abbozzi di denti od ossei) immerse in ambiente più radiotrasparente rappresentato dal tessuto adiposo. Il tipo cistico, caratterizzato da materiale adiposo che stratifica sul fluido sottostante, può presentare immagini di livello.

7. *Allargamenti da patologia sternale.* – Tumori primitivi o secondari, forme sistemiche, in particolare il mieloma multiplo, fratture, e soprattutto le osteomieliti specifiche e aspecifiche, possono dare allargamento del m. anteriore non solo per sporgenza dello sterno, ma soprattutto per le raccolte fluide parasternali, che facendosi

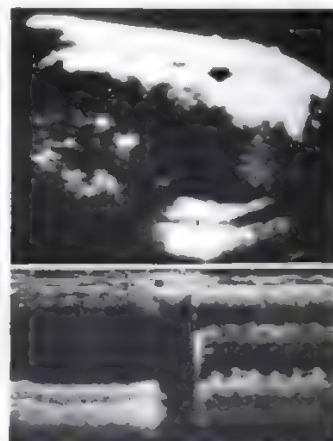
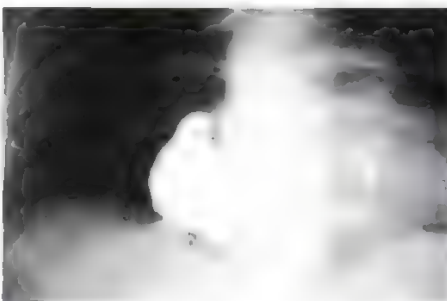
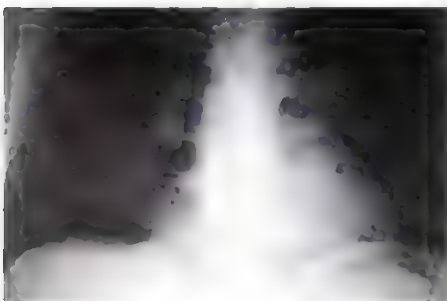



Fig. 16. Cisti pericardica. *A sinistra*: radiogramma diretto; *al centro*, dopo iniezione di mezzo di contrasto per puntura diretta, guidata con ecotomografia; *a destra*, immagini ecotomografiche. L'immagine superiore dimostra che la cisti, indicata dalla freccia, è transonica con rinforzo di parete sottostante, cioè liquida; l'immagine inferiore conferma il reperto, dimostrando l'interruzione delle pulsazioni al passaggio cuore-cisti.

spazio verso l'esterno e all'indietro, divaricano i seni costomediastinici.

A chiusura di questo capitolo di semeiotica radiologica del m. non va dimenticato che molta patologia a sede extramediastinica può localizzarsi nel m.: così raccolte fluide di ascessi ossifluenti a sede cervicale possono migrare nel m. superoposteriore; pseudocisti o raccolte fluide a partenza dal pancreas possono «erniarsi» nel m. medio attraverso lo iato esofageo del diaframma; infine metastasi a diffusione ematogena ed emboli settici o parassitari possono localizzarsi nel m. a tutti i livelli.

Bibliografia

De Abreu M., *Etudes radiologiques sur le poumon et le médiastin*, 1930, Masson, Paris.
Felson B., *Chest Roentgenology*, 1973, Saunders, Philadelphia.
Heitzman E. R., Scrivani J. U. *et al.*, *Radiology*, 1971, **101**, 249.
Heitzman E. R., Scrivani J. U. *et al.*, *Radiology*, 1975, **116**, 503.
Lenarduzzi G., *Atti Soc. Med. Chir. Padovana*, 1956, **24**, 4.
Mescan I., *Radiologia clinica*, II, 1974, Piccin, Padova.
Remy J., in *Traité de radiodiagnostic*, IV, 1977, Masson, Paris.
Romani S., *Quad. Radiol.*, 1967, **32**, 851.
Zacchi C., Drusini A., *Quad. Radiol.*, 1977, **42**, 361.
Zdanski E., *Diagnostica radiologica del cuore e dei grossi vasi*, 1965, Piccin, Padova.

SERGIO ROMANI E LEOPOLDO RUBALTELLI

Xeroradiografia

Lo studio radiologico del m. può presentare difficoltà nella differenziazione delle varie strutture mediastiniche in quanto queste hanno analoga densità radiologica. Inoltre precisazioni sulla morfologia dei costituenti anatomici del m. si possono ottenere con la diagnostica tradizionale solo ricorrendo a metodiche «invasive» volte alla visualizzazione dei singoli distretti anatomici, la tracheobroncografia, l'angiografia, il pneumomediastino.

L'utilizzazione del metodo xeroradiografico ha permesso di migliorare la visualizzazione dei piani di separazione fra le diverse strutture anatomiche utilizzando le due fondamentali proprietà della metodica che sono: *a*) la maggiore latitudine di esposizione con conseguente riduzione dei forti contrasti (tra polmone e m.) e uniforme e fedele rappresentazione su uno stesso xeroradiogramma di strutture anatomiche di densità molto diversa; *b*) la maggiore evidenziazione e facilità di lettura delle linee

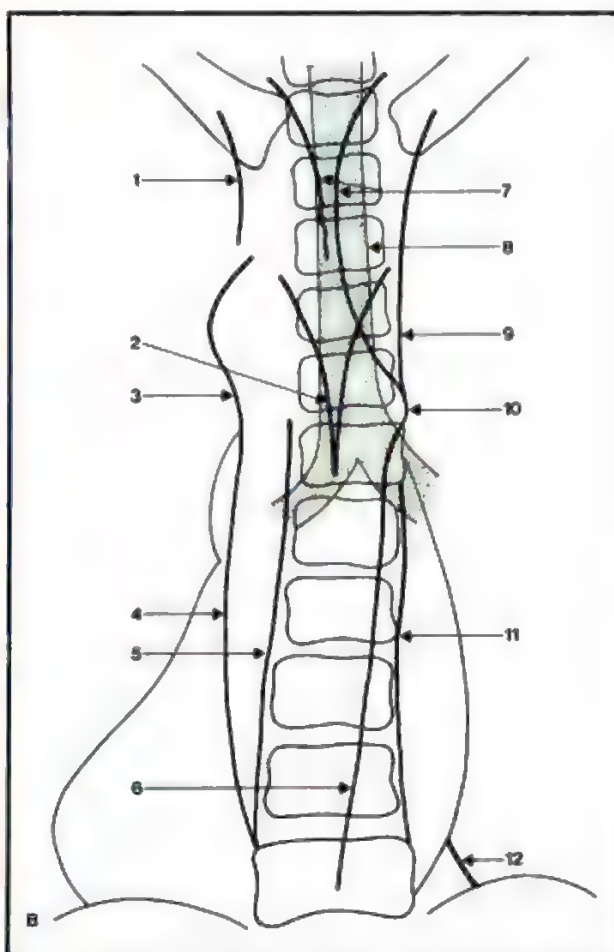



Fig. 18. Xeroradiogramma standard in proiezione antero-posteriore (*A*) ed immagine schematica (*B*) relativa al torace di un soggetto normale. Sono evidenziate in sovrapposizione l'insieme delle linee mediastiniche o «para» così come appaiono in un radiogramma eseguito con tecnica ad alta tensione. 1) Linea paraarteriosa dovuta alla riflessione della pleura sull'arteria succlavia sinistra; 2) linea di giunzione anteriore tra i foglietti pleurici destro e sinistro; 3) finestra aorto-polmonare; 4) linea paraaortica; 5) linea paraspinale sinistra; 6) linea paraesofagea; 7) linea di giunzione posteriore; 8) linea paratracheale destra; 9) linea paracavale superiore; 10) linea paraazygos; 11) linea paraspinale destra; 12) linea paracavale inferiore. Va ricordato che tutte le immagini xeroradiografiche sono speculari rispetto a quelle radiografiche e che, pertanto, la punta del cuore è rivolta a sinistra di chi guarda. (*Osservazione Saracca*).

mediastiniche, che appaiono valorizzate dall'effetto bordo.

Tecnica

Per lo studio del m. e della parete toracica si può utilizzare la xeroradiografia standard o la xerotomografia.

La xeroradiografia standard fornisce una quantità eccessiva di informazioni (fig. 18, *A-B*). L'espediente della ripresa di immagini con tempo di esposizione lungo e durante la respirazione, non sempre consente la completa cancellazione delle strutture polmonari che interferiscono sul riconoscimento di quelle mediastiniche.

Lo studio analitico xeroradiografico si è dimostrato indispensabile per la più precisa descrizione e il facile riconoscimento delle singole formazioni anatomiche. Ciò vale soprattutto per lo studio del m. medio, dove usualmente vengono eseguiti xerotomogrammi con indicazione complementare alla stratigrafia tradizionale. Infatti se a livello del m. anteriore e posteriore la T.A.C. sembra fornire immagini più facilmente interpretabili, a livello del m. medio la xerotomografia permette un rilievo più preciso e dettagliato di alterazioni anche fini sia a livello bronchiale, sia vascolare, sia linfonodale.

Le proiezioni fondamentali sono la frontale e le laterali destra o sinistra.

Così come in radiologia convenzionale, anche sullo xeroradiogramma normale in proiezione frontale si possono riconoscere una serie di linee di demarcazione fra le varie strutture anatomiche dovute alla riflessione della pleura; tali linee appaiono riportate per sommazione su di un unico piano.

Fig. 19. Timoma. Slargamento dell'ombra mediastinica ad estrinsecazione sinistra; la pleura mediastinica appare sollevata e presenta contorno regolare e curvilineo. Si nota un piano di clivaggio tra l'opacità fusiforme del timoma (*frecce*) e quella cardiaca. (*Osservazione Saracca*).

Fig. 20. Cisti dermoide del m. anterosuperiore; allargamento del m. verso sinistra con limite laterale curvilineo e netto; nel contesto dell'opacità si nota un'immagine cuneiforme di densità calcifica dovuta ad un dente (*freccia piccola*); le linee pleuriche anteriori (*frecce grandi*) non si congiungono in quanto divaricate dalla massa che fra esse si inserisce e le disloca verso sinistra. Conferma con tomografia computerizzata e controllo operatorio. (*Osservazione Saracca*).

Sul versante destro dall'alto in basso sono riconoscibili:

a) la linea paravenosa superiore (tronco venoso brachiocefalico);
b) la linea paratracheale;
c) le linee paracavali superiore e inferiore;
d) la linea para-azygos;
e) la linea paraspinale.

Sul versante sinistro sono riconoscibili:

a) la linea para-arteriosa (arteria succlavia);
b) la linea para-aortica;
c) la linea paraspinale.

Sulla linea mediana si riesce a volte a riconoscere:

a) la linea di giunzione anteriore che rappresenta l'accostarsi delle propaggini anteriori del polmone destro e sinistro. Questa linea ha una configurazione a Y, quasi mai riconoscibile sui radiogrammi tradizionali;
b) la linea di giunzione posteriore nei due polmoni che si accostano dietro l'esofago;
c) la linea paraesofagea.

Altro elemento anatomico riconoscibile soprattutto nei soggetti enfisematosi è la cosiddetta «finestra aorto-polmonare» situata fra le concavità dell'arco aortico e il profilo superiore dell'arteria polmonare sinistra.

Le immagini finora descritte sono singolarmente molto meglio riconoscibili in una indagine analitica quale la xerotomografia.

Fig. 21. Linfoma del m. anteriore. Notevole slargamento del m. verso destra con contorni sfrangiati e irregolari; le digitazioni sono dovute all'invasione e all'infiltrazione della pleura mediastinica. (*Osservazione Saracca*).

Fig. 22. Linfoma di Hodgkin del m. Visualizzazione di alcune linfoghiandole del m. anteriore e medio; il m. appare ingrandito e opacizzato in modo disomogeneo dopo la linfografia diagnostica. (*Osservazione Saracca*).

Reperti patologici

1. *Gozzi cervicotoracici*. – La xerostratigrafia frontale nel caso di gozzi cervicotoracici localizza la massa nei piani anteriori e retrosternali, che sconfina bilateralmente dal profilo mediastinico con margini regolari, convessi verso l'esterno e con la classica configurazione «a coppa». Nel contesto della massa è perfettamente riconoscibile l'immagine della trachea, che presenta molto spesso modificazioni di sede, di decorso e di calibro, manifestazioni queste dovute alla compressione estrinseca e alla malacia degli anelli cartilaginei.

Somministrando una piccola dose di contrasto baritato denso, si potranno rilevare le modificazioni topografiche che subisce analogamente anche l'esofago.

2. *Timo*. – Il timo nel bambino si riconosce abbastanza facilmente come massa di tenue opacità che occupa lo spazio mediastinico anterosuperiore; nell'adulto in condizioni di normalità non è apprezzabile, mentre quando è ingrandito (ipertrofia, timoma) sconfina verso destra o più spesso verso sinistra dall'ombra mediastinica all'altezza della congiunzione dei grossi vasi con il cuore. I contorni sono spesso policiclici.

La xerostratigrafia consente, meglio della stratigrafia convenzionale, di precisare i contorni e i rapporti della massa timica sia medialmente che lateralmente nei confronti della pleura mediastinica che la riveste (fig. 19).

3. *Teratomi*. – Anche i teratomi sono quasi costantemente localizzati nel m. anterosuperiore, nella zona dove i grossi vasi si congiungono al cuore, raramente più in alto o più in basso. Nel loro accrescimento possono estrinsecarsi solo da un lato o restare mediani; possono anche raggiungere dimensioni cospicue, occupando gran parte della cavità toracica e comprimendo le strutture adiacenti. Una caratteristica che va ricercata è la presenza di strutture ad elevata densità, quali calcificazioni lineari nella capsula o parti scheletriche, specialmente denti, perfettamente rilevabili all'indagine xerostratigrafica (fig. 20).

4. *Masse linfonodali*. – Lo spazio mediastinico anteriore può anche essere occupato da un abnorme accrescimento di linfonodi, sia per una linfopatia primitiva, sia per linfopatia metastatica.

Se l'ingrandimento è limitato, la massa è relativamente piccola e mantiene contorni uniformemente lisci o lobulati, ancora ben definiti. Quando la tumefazione nel suo accrescimento prende rapporti con le strutture anatomiche circostanti e assume un carattere invasivo nei confronti di queste, allora i contorni divengono irregolari, sfrangiati, con digitazioni periferiche che sono espressione dell'infiltrazione particolarmente dei foglietti pleu-

Fig. 23. Linfoma di Hodgkin del m. Visualizzazione di alcune linfoghiandole del m. anteriore e medio; il m. appare ingrandito e opacizzato in modo disomogeneo dopo la linfografia diagnostica. (*Osservazione Saracca*).

Fig. 24. Cisti paraesofagea. Tomogramma retrotracheale. La linea paraesofagea inferiore appare deviata all'esterno per la presenza di una massa radiopaca omogenea al di sotto della carena (*frecce*). (*Osservazione Saracca*).

rici dei due lati, che anteriormente vengono a congiungersi.

Il quadro xerostratigrafico dimostra chiaramente le digitazioni sopraddette (fig. 21), espressione dell'invasione del processo linfomatoso verso le strutture pleuriche e parietali.

La patologia linfonodale, pre- o paratracheale, peribronchiale trova particolare facilità di evidenziazione, sotto forma di formazioni rotondeggianti o policicliche, tra il contrasto aereo tracheale o bronchiale e quello polmonare. Quando le formazioni linfonodali sono abbastanza voluminose, si apprezzano anche facilmente le impronte curvilinee sulla trachea o sui bronchi con conservazione della regolarità della parete. A livello della carena l'ingrandimento linfonodale determina un allargamento dell'angolo intertracheobronchiale.

I linfonodi calcifici o opacizzati da mezzo di contrasto liposolubile dopo linfografia (fig. 22) sono apprezzabili come formazioni rotondeggianti od ovalari ad aspetto moriforme con contorni molto netti.

5. *Aneurisma aortico*. – La xerotomografia rivela con facilità l'eventuale esistenza di dilatazioni aneurismatiche (fig. 23) che presentano spesso calcificazioni parietali.

6. *Cisti enterogene*. – Le cisti enterogene si possono riscontrare a tutti i livelli del m. ma più frequentemente a livello della biforcazione tracheale, e appaiono rotondeggianti (fig. 24) od ovalari; l'opacità appare omogenea, i contorni regolari.

7. *Neurinomi*. – Soprattutto frequenti nel m. posteriore, dove possono localizzarsi a qualsiasi livello. La xerostratigrafia evidenzia bene l'opacità fusata o rotondeggiante, addossata ai corpi vertebrali e alle coste che possono venire distanziate o presentare erosioni. La pleura mediastinica è chiaramente sollevata, sottolineando l'origine mediastinica della patologia (fig. 25).

Bibliografia

Saracca L., *La xeroradiografia del mediastino*, in Tricomi G., Saracca L. *et al.*, *La xeroradiografia del polmone e del mediastino*, 1979, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, pp. 161-176.

RED.

Tomografia assiale computerizzata

La tomografia assiale computerizzata (T.A.C.) permette di analizzare gli organi mediastinici su piani trasversali, consentendo di precisare i limiti e i rapporti tra le varie strutture. Prima di analizzare i quadri tomodensitometrici

Fig. 25. Neurinoma. La linea paraspinale destra al terzo medio del m. posteriore, appare sollevata da una massa omogenea che determina anche una deviazione di alcuni corpi vertebrali. Si osserva inoltre un secondo contorno, a raggio di curvatura minore, dovuto allo sviluppo endotoracico del neurinoma. (*Osservazione Saracca*).

della patologia mediastinica, è opportuno prendere in considerazione i caratteri del m. normale all'esame mediante la T.A.C. Per questo, descriviamo brevemente gli aspetti di alcune sezioni condotte a livello toracico, che possono essere di guida nella interpretazione dei tomodensitogrammi.

Nella 1ª sezione, condotta a livello di Tvii (fig. 26) sono presenti la cava superiore, l'origine dell'aorta con il ventricolo sinistro e i 2 atri, l'esofago. È difficile che l'esofago si evidenzi nei tomodensitogrammi perché le pareti dell'organo collabiscono. Nel 40% dei soggetti (Jost *et al.*, 1978) vi è presenza d'aria nel viscere, il che ne permette una miglior visione. Comunque, volendo determinare la posizione dell'esofago, è sufficiente introdurvi un sondino con mezzo di contrasto radiopaco.

La 2ª sezione è stata eseguita a livello di Tv (fig. 27); sono ben evidenti le strutture vasali: il tronco dell'arteria polmonare con i 2 rami maggiori, i segmenti ascendente e discendente dell'aorta, la vena cava superiore. L'ultima sezione, condotta all'altezza di Tii (fig. 28) mostra l'arco dell'aorta, la vena brachiocefalica sinistra, l'esofago e la trachea.

Le indicazioni della T.A.C. nello studio del m. sono le seguenti:

1) valutazione delle lesioni mediastiniche:
a) diagnosi di lesione;
b) diagnosi di natura;
2) valutazione delle strutture extramediastiniche nascoste dall'ombra cardiaca;
3) *screening* dei casi «dubbi» alla radiologia tradizionale;
4) valutazione della patologia ilare;
5) studio dei grandi vasi;
6) studio del cuore.

Valutazione delle lesioni mediastiniche

La T.A.C. permette di eseguire una diagnosi di lesione e di natura a livello mediastinico, in rapporto all'evidenziazione dei diversi caratteri delle strutture esaminate: variazione di morfologia e volume, modificazione della densità, entità della vascolarizzazione (mediante angio-T.A.C.), rapporti con le strutture vicine.

In base a questi caratteri possiamo distinguere *formazioni cistiche* (fig. 29) e *solide*.

Le cisti da echinococco, molto rare, si presentano come aree ipodense, con margini netti, talvolta sepimentate. La ipodensità può essere disomogenea per la presenza di cisti figlie.

Le cisti broncogene e le cisti enterogene hanno sede, generalmente, nel m. posteriore. La densità è disomogenea per la presenza di raccolte liquide, addensati parenchimali, etc.

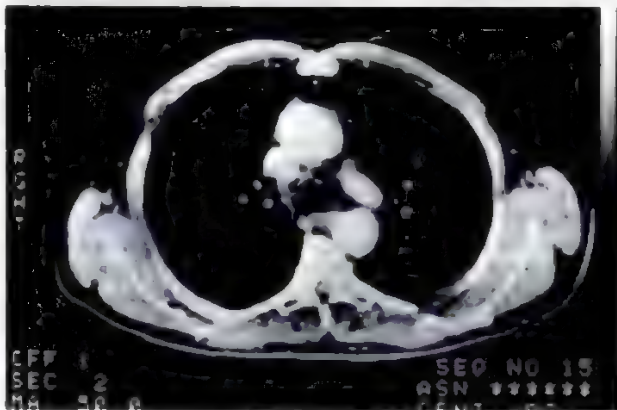
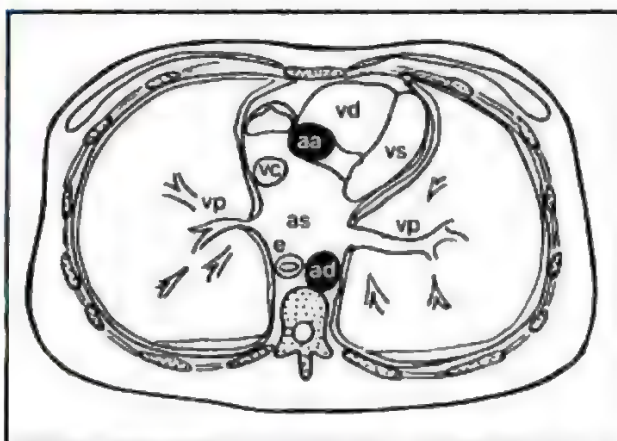



Fig. 26. Sezione condotta a livello di Tvii e scansioni T.A.C. corrispondenti: aa) aorta ascendente (opacizzata); ad) aorta discendente (opacizzata); vc) vena cava superiore; as) atrio sinistro; e) esofago; vp) vene polmonari; vs) ventricolo sinistro; vd) ventricolo destro. (*Osservazione P. Rossi*).

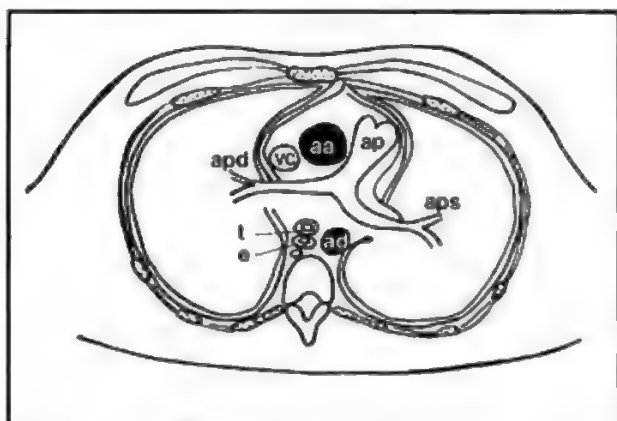



Fig. 27. Sezione condotta a livello di Tv e scansioni T.A.C. corrispondenti: ap) arteria polmonare; apd) arteria polmonare destra; aps) arteria polmonare sinistra; vc) vena cava superiore; t) trachea; e) esofago; aa) aorta ascendente; ad) aorta discendente. (*Osservazione P. Rossi*).

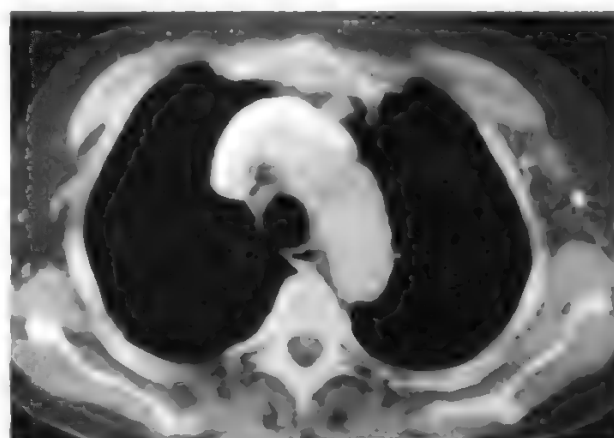
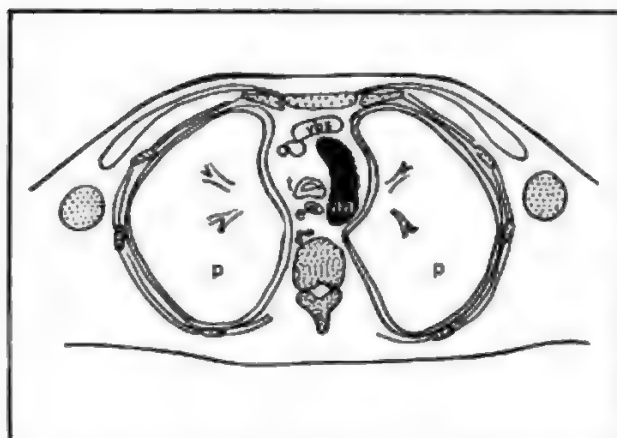



Fig. 28. Sezione condotta a livello di Tii e corrispondente scansione T.A.C.: aa) arco aortico; p) polmone; t) trachea; e) esofago; vbs) vena brachiocefalica sinistra. (*Osservazione P. Rossi*).

Le cisti dermoidi si localizzano nel m. anteriore, le cisti celomatiche nell'angolo cardiofrenico: queste lesioni, di forma rotondeggiante e di variabile volume, presentano densità disomogenea in rapporto ai diversi componenti che le costituiscono.

Le *forme solide* (più frequenti) sono rappresentate da teratomi, linfomi, timomi, liposarcomi, neurinomi.

1. *Teratomi.* – Il m. anteriore è una delle localizzazioni più frequenti dei teratomi (fig. 30). Quando interessano anche il polmone, è difficile stabilire l'origine di queste lesioni, che si presentano come masse di disomogenea densità per la presenza di strutture di svariata origine; l'angio-T.A.C. evidenzia una modesta vascolarizzazione.
2. *Linfomi.* – Queste lesioni, a origine multifocale, possono interessare il m. (figg. 31 e 32). Hanno l'aspetto di masse multinodulari, di omogenea densità; dopo iniezione di mezzi di contrasto (angio-T.A.C.) spesso presentano un alone iperdenso con area ipodensa centrale.
3. *Timomi.* – Sono caratterizzati dalla presenza di una capsula, ben evidente alla T.A.C. Queste lesioni si localizzano nel m. anteriore.
4. *Liposarcomi.* – Occupano lo spazio mediastinico posteriore, hanno una notevole tendenza invasiva, presentano una densità maggiore dei lipomi.
5. *Neurinomi.* – Occupano il m. posteriore. Si presentano estremamente disomogenei per la presenza di aree a densità parenchimale, aree a densità ematica, dovute a laghi vascolari, ed aree necrotiche.

Valutazione delle strutture extramediastiniche nascoste dall'ombra cardiaca

Alcune lesioni possono essere mascherate dall'ombra cardiaca e sfuggire all'esame tradizionale del torace. A questo gruppo appartengono quadri patologici polmonari (fig. 33) e pleurici, a partenza dal lobo inferiore sinistro e dalla pleura mediastinica e tutte le lesioni a sviluppo paravertebrale. La T.A.C., fornendo immagini su piani trasversali, è in grado di superare la sovrapposizione delle strutture e delineare con accuratezza la natura e l'estensione del processo.

Screening dei casi «dubbi» alla radiologia tradizionale

In alcuni casi, alla radiografia standard del torace, l'ombra mediastinica si presenta modicamente slargata, lasciando in dubbio riguardo alla presenza di un'eventuale patologia. Una delle cause più frequenti di questa situazione è la lipomatosi mediastinica, che non è una condizione strettamente patologica e che spesso si trova asso-

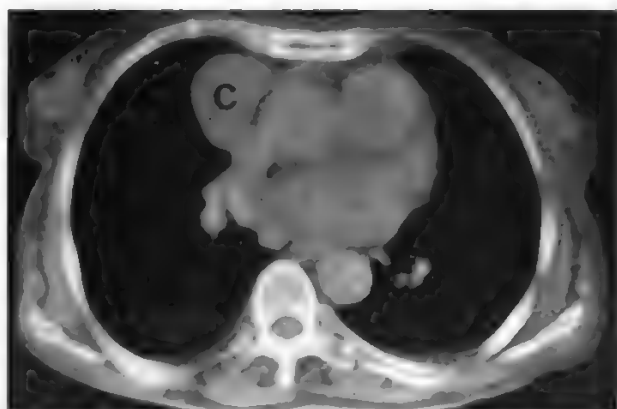



Fig. 29. Cisti pericardica. La scansione eseguita senza mezzo di contrasto mostra la vena cava, l'aorta ascendente, l'arteria polmonare, l'aorta discendente. A destra dell'aorta ascendente e anteriormente alla vena cava è presente una immagine a contorni netti e a densità liquida (C) molto ben evidente. (*Osservazione P. Rossi*).

ciata alla sindrome di Cushing o a iperdosaggio di steroidi (Price, 1970).

Alla T.A.C., la lipomatosi è caratterizzata da una massa a margini smussi, a livello del m. anteriore, con bassa densità (nell'ordine di —100 HU [Unità Hounsfield]), massa che esercita una compressione sulle strutture vicine (Bein e Mancuso, 1978). Altra causa di aumento dell'ombra mediastinica, è costituita dalla presenza di arterie polmonari e di vasi epiaortici ectasici. In questi casi, l'angio-T.A.C., può chiaramente delineare la condizione (v. sotto).

Valutazione della patologia ilare

La patologia ilare coinvolge spesso le strutture mediastiniche: ciò giustifica una breve trattazione dell'argomento in questa voce, che si occupa di patologia mediastinica.

L'arteria polmonare destra decorre, per un tratto abbastanza lungo, all'interno del m. (tratto intrapericardico): la T.A.C. può visualizzare questa porzione del vaso. Se si riscontra un rinforzo dell'ombra ilare destra, e la porzione intrapericardica risulta ingrandita, lo slarga-

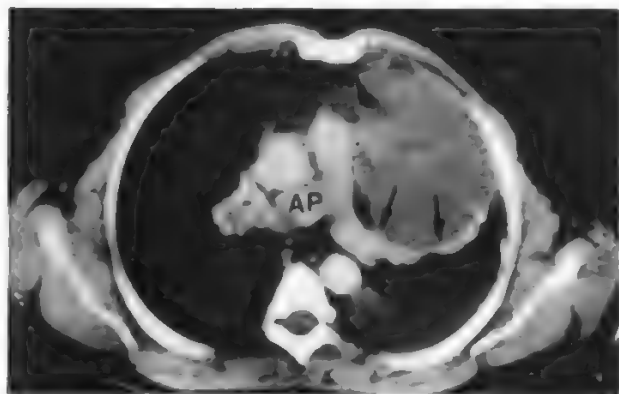



Fig. 30. Teratoma. La scansione, eseguita con la tecnica dell'angio-T.A.C., evidenzia la presenza di una grossa formazione a densità disomogenea. Questa formazione sposta posteriormente (*frecce*) il ramo sinistro dell'arteria polmonare (AP) che si presenta opacizzato dal mezzo di contrasto. È presente un versamento pleurico destro. (*Osservazione P. Rossi*).

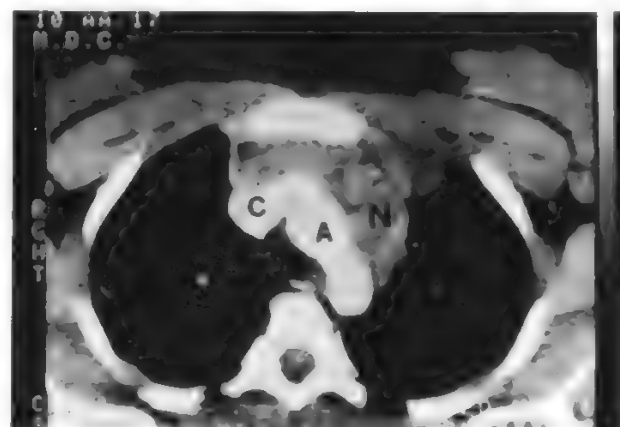
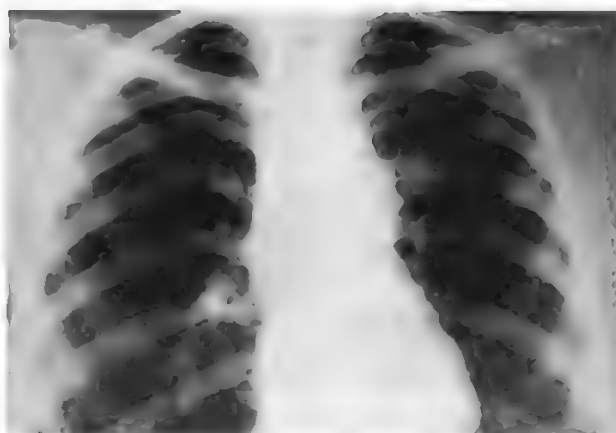



Fig. 31. Morbo di Hodgkin (paziente di 17 anni). *In alto*: la radiografia diretta del torace mostra uno slargamento dell'ombra mediastinica a livello del m. superiore. *In basso*: la T.A.C., eseguita dopo iniezione rapida di mezzo di contrasto, mostra la presenza di una formazione (N) che rappresenta dei linfonodi ingranditi localizzata anteriormente e lateralmente all'arco dell'aorta (A); C) vena cava. (*Osservazione P. Rossi*).

mento dell'ilo sarà secondario ad ectasia dell'arteria polmonare destra (Heitzmann, 1977). La T.A.C. consente di valutare il calibro della polmonare destra, in quanto il vaso decorre tra il bronco principale destro e la vena cava superiore; avendo come repere queste strutture, è agevole determinare l'eventuale ectasia del vaso (Goldwin *et al.*, 1977).

Un rinforzo dell'ombra ilare sinistra è spesso sostenuto da un'ectasia del ramo sinistro della polmonare con compressione e spostamento del bronco principale. Anche in questo caso, la T.A.C. permette di definire la condizione.

Nello studio dei linfonodi ilari e mediastinici, la T.A.C. è sicuramente la metodica di scelta, in quanto è in grado di evidenziare linfonodi aventi meno di 2 cm di diametro e localizzati, praticamente, in qualsiasi zona del m. In particolare, quelli localizzati anteriormente e posteriormente all'arteria polmonare, che sono di difficile valutazione alla radiologia tradizionale (Chang, 1976); inoltre, i linfonodi situati dorsalmente alla trachea e nell'angolo interbronchiale, pure di difficile visualizzazione.

In recenti studi sulla valutazione dei carcinomi del polmone, si è riscontrato un interessamento dei linfonodi ilari nel 41,2% dei casi; la T.A.C. ha mostrato un'accuratezza diagnostica dell'80% (Modini e Passariello). Nella casistica di Crowe (1978), che comprende

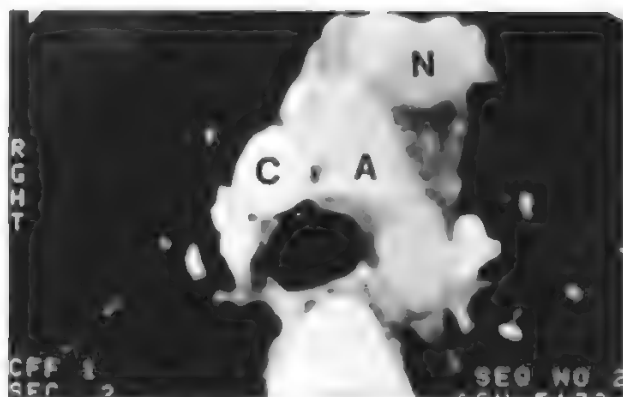



Fig. 32. Morbo di Hodgkin (paziente di 23 anni): anche in questo caso la T.A.C. mostra la presenza di una massa linfonodale (N) localizzata anteriormente all'aorta (A); C) vena cava. (*Osservazione P. Rossi*).

44 casi di carcinomi polmonari, in 4 casi la T.A.C. ha evidenziato un interessamento dei linfonodi ilari non segnalato dalla tomografia tradizionale.

Il linfonodo, modicamente ingrandito, si presenta, alla T.A.C., come un'immagine rotondeggiante a densità di tipo parenchimale (ca. 40 HU). Se è localizzato nel m. superiore, viene distinto con difficoltà, in quanto può essere confuso con una struttura vascolare. Da qui deriva l'importanza dell'uso della tecnica angio-T.A.C. che consente di differenziare i vasi dalle strutture parenchimali.

L'interessamento linfonodale traspare pure da segni indiretti, quali compressione e spostamento della trachea, presenza di margini polmonari convessi (linfonodi paraesofagei), scomparsa del tessuto polmonare, che occupa generalmente l'area posteriore al bronco principale destro e al bronco intermedio (linfonodi sottocarenali), convessità del recesso azygos-esofageo.

Studio dei grandi vasi

La patologia vascolare, a livello del torace, che è possibile studiare con la T.A.C. comprende:

1) anomalie vasali;
2) aneurismi e aneurismi dissecanti;
3) compressioni e occlusioni dei vasi.

È sottinteso che, per uno studio dei grossi vasi, è necessario eseguire l'esame con la tecnica dell'angio-T.A.C., cioè con iniezioni a bolo ripetute in una vena del braccio e con scansioni rapide che vanno eseguite dopo un tempo che varia a seconda della struttura vascolare in esame.

1. *Anomalie vasali.* – Tra le alterazioni a carico delle arterie abbiamo: la presenza di doppio arco aortico o di anomalie dell'arco, origine anomala della succlavia destra (lusoria), coartazione aortica. In questi casi, l'angio-T.A.C. può dare informazioni che permettono la diagnosi, anche se i dati arteriografici sono, indubbiamente, di maggior valore.

In particolare, il doppio arco è caratterizzato da un'immagine ad U in sezione trasversa, dovuta al vaso anomalo che circonda a manicotto la trachea e l'esofago disponendosi dorsalmente ad essi.

2. *Aneurismi e aneurismi dissecanti.* – Lo studio degli aneurismi è di pertinenza angiografica; la diagnosi di presenza può essere effettuata in modo accurato dalla T.A.C. (fig. 34).

A livello mediastinico, è difficile distinguere un aneurisma aortico da una neoplasia paravasale: la massa mediastinica presenta lo stesso valore di densità del sangue circolante, sia prima che dopo iniezione di contrasto, soprattutto quando si utilizzi un apparecchio a scansione non rapida che non permette di cogliere l'iniziale differenza tra l'opacizzazione (*Contrast Enhancement*: CE) vasale e quella della massa (Komaico *et al.*, 1980).

In questi casi, un esame tomodensitometrico eseguito dopo iniezione di mezzo di contrasto, utilizzando un apparecchio a scansione rapida, può essere dimostrativo quanto un'arteriografia.

Per quanto riguarda gli aneurismi dissecanti, l'esame eseguito con tecnica angio-T.A.C. permette di evidenziare la presenza della dissecazione e i suoi limiti.

La dissecazione può essere aneurismatica: in tal caso, è possibile, all'esame preliminare, rilevare la dilatazione; oppure vi può essere dissecazione senza aumento di calibro; in questo caso, essa può essere evidenziata grazie alla presenza di un'area a semiluna, di minore densità rispetto al sangue, entro il lume del vaso (Suchato *et al.*, 1980); e, soprattutto in soggetti anziani, in rapporto alla presenza di aree iperdense entro il lume del vaso. In en-

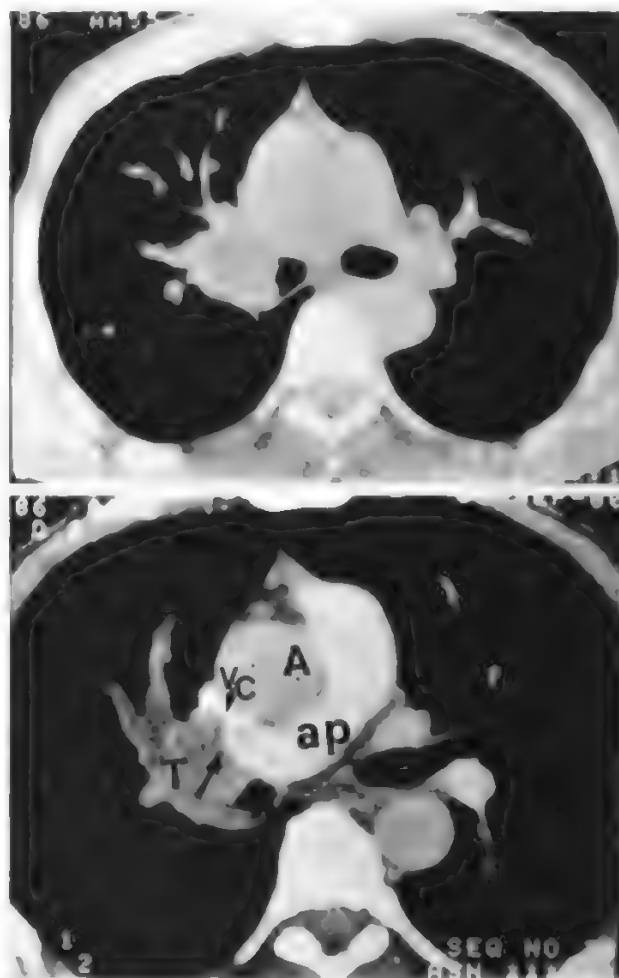



Fig. 33. Neoplasia polmonare. *In alto*: l'esame, eseguito senza mezzo di contrasto, mostra la presenza del tumore che interessa il bronco principale destro. *In basso*: la scansione con iniezione rapida di mezzo di contrasto mostra l'arteria polmonare destra opacizzata, compressa dalla formazione neoplastica. T) Tumore; A) aorta; ap) arteria polmonare; VC) vena cava. (*Osservazione P. Rossi*).

trambi i casi si tratta del lembo intimale, eventualmente calcificato, che viene a separare il lume vero dal falso.

L'angio-T.A.C. permette, inoltre, di rilevare quanto segue:

a) in fase iniziale, una differenza di flusso del sangue opacizzato tra lume vero e lume falso; in genere, si riempie prima il lume vero, poi quello falso, per cui si osserva, specie se si ha a disposizione il sistema *dynamic scan*, un ritardo nell'aumento della densità del lume falso rispetto a quello vero (Godwin, 1980) (*time density curve*);

b) successivamente, si ha la presenza di due aree iperdense, costituite da due lumi, separate da una zona ipodensa, costituita dall'intima dissecata.

Nelle grosse dissecazioni con origine a livello dell'aorta ascendente, il contrasto può entrare molto lentamente nel lume falso, per cui si ha un'opacizzazione graduale (opacizzazione a getto).

Nelle dissecazioni che si sono costituite da poche ore, in genere mancano i trombi: un trombo marginale è reperto quasi costante nelle dissecazioni costituitesi da tempo; in questi casi, il trombo può riempire tutto il lume falso. È necessario ricordare che, in alcuni casi, il lume falso occupato dal trombo può essere interpretato come trombo parietale in un semplice aneurisma; in questi casi la diagnosi differenziale si basa sulla sintomatologia e sull'eventuale presenza di altri segni (dislocazione, calcificazioni intimali, etc.) (Egan e Harvey, 1980).

Fig. 34. *In alto*: l'esame T.A.C. senza mezzo di contrasto, eseguito subito al di sotto dell'arco aortico, mostra un'aorta discendente di calibro enormemente aumentato. *In basso*: la stessa scansione eseguita 20 sec dopo iniezione rapida di mezzo di contrasto, mostra l'opacizzazione del lume vero e del lume falso separati da una banda ipodensa a semiluna che rappresenta l'intima dell'aorta. (*Osservazione P. Rossi*).

3. *Compressioni e occlusioni dei vasi*. – Come già è stato riferito in precedenza, la T.A.C. è in grado di evidenziare i vasi e di misurarne il calibro; è in grado, inoltre, di delimitare con accuratezza la estensione di masse solide e i rapporti che esse hanno con i vasi.

Utilizzando la tecnica dell'angio-T.A.C. è possibile, quindi, mettere in evidenza eventuali spostamenti e compressioni sui vasi da parte di neoformazioni, e anche occlusioni dovute alla presenza di trombi.

Studio del cuore

Allo stato attuale, le informazioni fornite dalla T.A.C. sul cuore, sono parziali, in quanto il movimento dell'organo, che si realizza in un tempo minore rispetto a quello necessario per l'esecuzione della scansione, determina il costituirsi di immagini artefatte difficilmente interpretabili.

Le difficoltà di questo studio saranno superate quando si disporrà di apparecchi in grado di eseguire scansioni in tempi brevissimi, dell'ordine del decimo di secondo. Attualmente la T.A.C. è in grado di fornire informazioni sulle dimensioni delle cavità cardiache, sullo spessore delle pareti delle camere e del setto, sull'eventuale presenza di aree ischemiche.

Bibliografia

Bein M. E., Mancuso A., *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1978, **2**, 379.
Chang C. M., Zim T. W., *Radiology*, 1976, **120**, 291.
Crowe J. K., Brown L. R., Muhm J. R., *Radiology*, 1978, **128**, 75.
Egan T. J., Harvey N. L., *Radiology*, 1980, **136**, 141.
Godwin D. J., *Radiology*, 1980, **136**, 125.
Goldwin R. L., Heitzman R. E., Proto A. V., *Radiology*, 1977, **124**, 235.
Heitzmann E., Goldwin R. L., Proto A. V., *Radiol. Clin. North Am.*, 1977, **15**, 309.
Jost G. R., Sagel S. S. *et al.*, *Radiology*, 1978, **126**, 125.
Komaico M. S., Lee M. E., Birnberg F. A., *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1980, **4**, 516.
Modini C., Passariello R. *et al.*, *J. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, in corso di stampa.
Price S. E., Righer L. G., *Radiology*, 1970, **96**, 497.
Suchato C., Pekanan P., Singjaroen T., *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1980, **1**, 115.

PLINIO ROSSI, LUIGI TIPALDI, SALVATORE D'AURIA, ENRICO GIACOBINI, GIOVANNI SIMONETTI E SERGIO MINUCCI

MEDIASTINITI

SOMMARIO

Le mediastiniti sono processi infiammatori del tessuto connettivo lasso che si trova nello spazio mediano del torace, compreso fra la colonna vertebrale e lo sterno, lateralmente limitato dalle pleure. Possono essere acute o croniche.

Mediastiniti acute

Le mediastiniti acute si distinguono in forme diffuse di tipo flemmonoso e forme circoscritte di tipo ascessuale.

Etiopatogenesi

Le mediastiniti possono essere di origine ematogena, come quelle che insorgono dopo osteomielite, otite, erisipela, febbre tifoide, in seguito a embolie settiche. Ma le vie principali, dalle quali l'infezione raggiunge il m., sono i linfatici, gli spazi interfasciali del collo e la diffusione diretta dagli organi nel m. (pericardite, ascessi del timo, broncopolmonite, pleurite mediastinica, esofagite o tracheite grave, suppurazione di una cisti mediastinica).

La grande ricchezza di vasi linfatici, che al m. provengono dall'addome, dal torace, dal collo, potrebbe far pensare che la suppurazione delle ghiandole linfatiche sia una causa comune di mediastinite. Sono rari invece i casi consecutivi a infezioni pleuriche, polmonari e sottoperitoneali. Meno raramente angine, faringiti e laringiti acute possono dare luogo a mediastiniti attraverso le vie linfatiche.

Più spesso le infiammazioni del m. traggono origine da un focolaio primitivo che ha sede nelle regioni cervicali. Questa frequenza è spiegata dal fatto che gli spazi interfasciali del collo comunicano ampiamente con gli spazi del m., anteriore e posteriore. Così, da un ascesso retrofaringeo o da un'adenite cervicale il pus può farsi strada rapidamente verso il m.

A volte sono operazioni sul collo (ad es., la resezione di un diverticolo faringeo) che determinano processi infiammatori acuti del m. Gli interventi di cardiochirurgia non infrequentemente sono causa di mediastiniti acute. In un'altra serie di casi si possono avere mediastiniti per diffusione diretta dell'infezione dagli organi contenuti nel m.: esofago, trachea e bronchi, che sono tutti da considerare potenzialmente infetti: la perforazione di questi organi da parte di corpi estranei, strumenti, ulcerazioni, tumori è in prima linea fra le cause di mediastiniti.

Alcune volte il focolaio primitivo è rappresentato da un'osteomielite dello sterno, delle vertebre, delle costole.

Le ferite da arma da fuoco del m. possono essere la porta di entrata di germi, che danno luogo frequentemente a mediastiniti, talora tardive.

I germi che più comunemente si riscontrano nelle mediastiniti acute sono gli streptococchi, gli stafilococchi, gli pneumococchi, *Escherichia coli*.

Anche nel decorso della scarlattina e del morbillo e durante le pandemie influenzali è stata notata, in rari casi, l'insorgenza di mediastiniti.

Anatomia patologica

Dal punto di vista anatomopatologico si possono distinguere due forme di mediastiniti: la forma diffusa, denominata *mediastinite flemmonosa*, e la suppurazione circoscritta, o *ascesso mediastinico*.

La prima è generalmente di origine linfatica. Esiste la possibilità che l'infiammazione interessi soltanto il m. anteriore o quello posteriore. Siccome, però, al disotto della biforcazione tracheale i due spazi mediastinici comunicano ampiamente fra loro, ne consegue che con facilità il processo infiammatorio può diffondersi a tutta la loggia mediastinica. È da notare ancora che la mediastinite flemmonosa si accompagna sovente a pleurite purulenta bilaterale e a pericardite.

La forma ascessuale segue più comunemente all'estensione diretta o alla perforazione di una raccolta purulenta nel m.

L'ascesso può aver sede nel m. anteriore o in quello posteriore, ma gli ascessi anteriori sembrano essere più frequenti.

Queste raccolte, sebbene localizzate, sono male circoscritte. La struttura areolare lassa del cellulare mediastinico non permette di solito la formazione di una capsula infiammatoria, come negli ascessi di altre regioni del corpo. In tal modo si spiega la tendenza degli ascessi mediastinici ad estendersi nelle parti vicine, da uno spazio all'altro e soprattutto verso i polmoni e i bronchi.

Sintomatologia

Dal punto di vista clinico, la sintomatologia delle mediastiniti acute è assai varia, in rapporto alla varietà delle cause determinanti. Prima o poi compare, però, più o meno completa, tutta quella sintomatologia che caratterizza la sindrome mediastinica.

L'ostacolato reflusso del sangue verso il cuore provoca stasi e turgore dei vasi venosi del collo, con colorito cianotico del volto.

Se la compressione si fa risentire sull'esofago, compare disfagia; se sono interessati il simpatico, il vago, il frenico, si aggiungono i disturbi causati da irritazione o da paralisi di questi nervi (singhiozzo, raucedine, tosse).

Nelle forme molto gravi, quali sono in genere le mediastiniti flemmonose e, qualche volta, anche gli ascessi, il quadro è dominato da una sindrome tossinfettiva marcata.

L'inizio è brusco, con brividi e febbre, dapprima intermittente, poi continua, con lievi remissioni mattutine. Il polso è frequente, piccolo, irregolare; la pressione si abbassa. Il paziente è pallido, dispnoico, molestato da tosse secca, talora da disfagia. La lingua si presenta asciutta. Spesso i pazienti si lamentano di un dolore profondo, pulsante, retrosternale o interscapolare.

Pur con questi segni di aumentata pressione mediastinica, l'esame fisico non dà rilievi degni di nota, finché la raccolta rimane nella profondità del m. Allorché la raccolta diventa più voluminosa e il processo infiammatorio si estende, nelle localizzazioni anteriori si possono apprezzare un punto doloroso e una tumefazione edematosa, arrossata, che corrisponde ad uno spazio intercostale, quasi sempre il 2° e per lo più a sinistra, in immediata vicinanza del margine sternale. Qui la raccolta purulenta può aprirsi; meno frequentemente si fa strada verso il giugulo e sui lati dell'appendice xifoide, e si vuota attraverso i bronchi sotto forma di vomica. In alcuni casi lo sterno è sensibilissimo alla pressione.

Nelle localizzazioni posteriori si desta, talora, dolore con la compressione sulle apofisi spinose; la trachea può essere spinta in avanti, e viene ad essere ulteriormente aggravata la difficoltà respiratoria.

Qualche volta la suppurazione procede verso la fossa sopraclaveare. Se poi l'affezione è conseguenza di una perforazione dell'esofago, può intervenire un enfisema del m. per infiltrazione dell'aria spintavi dallo stomaco; esso si estrinseca in corrispondenza del giugulo e della fossa sopraclaveare.

È da ricordare che assai spesso le mediastiniti posteriori si complicano con versamento pleurico, che molte volte è bilaterale.

Vi sono, infine, infiammazioni del m. che decorrono con sintomatologia attenuata, trattandosi di ascessi non voluminosi, ben localizzati. Questi casi succedono, in genere, ad un ascesso cervicale che è stato inciso e che pare ben drenato, ma la febbre persiste e compare dispnea. Si deve allora pensare alla possibilità che si sia instaurata una mediastinite e ricercare la raccolta con l'indagine radiologica.

In generale, è da tener presente che nelle mediastiniti acute l'esame radiologico è negativo nella fase iniziale della malattia. Più tardi, nei casi a evoluzione meno grave e meno acuta, i segni più comuni sono rappresentati da un aumento dell'ombra del m. o da un'ombra globosa.

Negli ascessi della parte alta del m. aventi sede anteriore, si può riscontrare, specialmente nei radiogrammi di profilo, un'opacità retrosternale, mentre in quelli a sede

posteriore si ha opacità dello spazio retrotracheale con spostamento della trachea.

Talora un'immagine mediastinica idroaerea sta a indicare un ascesso aperto nei bronchi.

Diagnosi

La diagnosi di mediastinite, soprattutto nella fase iniziale della malattia, è difficile e può essere fatta solo escludendo un'affezione polmonare primaria. Difatti, il quadro clinico delle infiammazioni acute del m. presenta sintomi che sono simili a quelli di un'affezione acuta broncopolmonare. Ma l'esame radiologico non dimostrerà i segni di tale malattia e allora i sintomi presentati dal paziente saranno interpretati giustamente se si penserà ad un possibile interessamento di qualcuno degli organi contenuti nel m. A questo riguardo hanno specialmente valore la dispnea, la disfagia, l'aumento della pressione venosa, i fenomeni a carico del vago, del frenico, del simpatico. Va pure tenuta presente la possibilità della presenza di un corpo estraneo nell'esofago o nella trachea, o di un diverticolo esofageo in preda a diverticolite o perforato, causa frequente di mediastinite acuta.

In un periodo più avanzato della malattia l'indagine radiologica ha notevole interesse diagnostico, specie nelle forme circoscritte della parte alta del m.

A volte una puntura esplorativa, praticata lungo il margine sternale nel 2° o 3° spazio intercostale, oppure laterovertebrale, dimostrando la presenza di pus, permette di togliere ogni dubbio.

Prognosi

Non vi è dubbio che vi sono casi di mediastinite acuta guariti spontaneamente. Però sono molto più numerosi i casi, non trattati, nei quali si ha la morte per la mancata evacuazione del pus raccolto nel m.

Terapia

Dato che l'evoluzione spontanea delle mediastiniti acute è spesso grave, in tutti i casi, appena posta la diagnosi, occorre intervenire chirurgicamente per evacuare il pus e per drenare il m. L'indicazione vale anche per i pazienti in condizioni generali precarie, come per i casi nei quali la certezza diagnostica non è assoluta e l'intervento assume il carattere di operazione esplorativa. Questa costituisce infatti l'unico mezzo che possa accertare la presenza di pus del m. Per le vie di accesso al m. e per i vari tipi di intervento chirurgico, v. sotto, coll. 658, 660.

L'impiego di un'antibioticoterapia mirata (locale e/o generale) consente oggi ottimi risultati operatori.

Mediastiniti croniche

Le mediastiniti croniche possono essere primitive, o rappresentare l'evoluzione di una flogosi acuta, o essere secondarie a traumi contusivi con formazione di un ematoma del m., oppure essere dovute a propagazione infiammatoria dagli organi vicini, più di rado dalle linfoghiandole.

Oltre alla forma di fibrosi mediastinica (cfr. Light, 1978) — di natura idiopatica anche se in alcuni casi descritta dopo trattamento con metisergide — le forme più comuni sono la luetica e la tubercolare. Più rare le mediastiniti in corso di istoplasmosi. In queste forme di mediastinite il tessuto areolare lasso del m. viene sostituito da tessuto fibrosclerosо di neoproduzione, che serra, stira e devia gli organi in esso contenuti.

Si stabiliscono così condizioni che possono produrre stasi venosa da compressione, soprattutto della vena cava superiore, oppure disfagia esofagea, oppure dispnea da deviazione tracheale: si viene cioè ad instaurare una sindrome mediastinica.

Tuttavia le forme di mediastinite cronica circoscritta, causando compressioni localizzate e compensabili, comportano una prognosi relativamente benigna.

Nelle forme, invece, estese e ad evoluzione progressiva può essere richiesta la cura chirurgica: ad es., è stata praticata la lisi del tessuto fibroso che coartava la vena cava superiore.

Tra le forme di mediastinite cronica, dovute a propagazione infiammatoria da organi vicini, è da comprendere anche la mediastinopericardite cronica, o sindrome di Pick, per la cui trattazione si rimanda alla voce relativa (v. PICK, SINDROME DI).

Bibliografia

Batten J., *The mediastinum*, in *Price's Textbook of the Practice of Medicine*, 1978, Oxford Univ., Oxford, p. 926.
Light A. M., *J. Clin. Pathol.*, 1978, **31**, 78.

ANGELO MARIA AGRIFOGLIO

LINFADENOPATIE MEDIASTINICHE

Numerosi processi morbosi colpiscono i linfonodi che, in numero di poco più di 60, sono distribuiti in tutti i compartimenti dello spazio mediastinico (tab. I). È stato rilevato che a tale patologia spetta ca. il 40% dell'intera patologia del m. Molteplici fattori hanno concorso in questi anni a rinnovare l'interesse per queste lesioni: la migliore conoscenza dei danni provocati nelle strutture e nelle funzioni del m., le indicazioni di ordine prognostico e terapeutico che da esse possono scaturire, gli errori diagnostici che proprio le adenopatie possono favorire.

Varie sono le circostanze cliniche che portano alla loro identificazione: comparsa di sindromi mediastiniche, o di tumefazioni gangliari periferiche, o di generiche turbe respiratorie, o rilievo, del tutto casuale, di uno slargamento del m. L'accertamento però è generalmente di ordine radiologico. Molto spesso, infatti, gli ingrossamenti gangliari sfuggono all'esame fisico o danno luogo a non significativi ampliamenti dell'ottusità mediana, mentre i segni indiretti della linfadenopatia non sono specifici.

Le *manifestazioni radiologiche* possono essere dirette (linfonodi calcificati od opacizzati con linfografia) o indirette, e sono in funzione della sede, delle dimensioni, del numero dei linfonodi colpiti, della natura del processo morboso, della eventuale presenza di concomitanti lesioni mediastiniche o pleuropolmonari o di altri fattori ancora.

I linfonodi calcifici sono facilmente identificabili sul radiogramma del torace: essi riproducono spesso la morfologia di un normale linfonodo aumentato di volume; per la facile localizzazione possono costituire preziosi punti di repere intra- ed extramediastinici.

Nelle manifestazioni radiologiche indirette l'opacità linfonodale è omogenea, rotondeggiante od ovalare se localizzata negli ili, emisferica se deborda dai profili mediastinici; è delimitata da contorni netti e regolari o policiclici quando i linfonodi sono raccolti «a pacchetto»; quando i singoli elementi linfonodali sono isolati e ben delimitati possono porre difficili problemi di diagnostica differenziale. A volte l'opacità è identificabile indirettamente solo perché sposta o cancella una delle «linee paramediastiniche».

Modesti aumenti di volume, che sfuggono ai tradizionali mezzi radiografici, possono oggi essere individuati con l'uso delle alte tensioni (125-150 kV) e dei filtri polmonari (fig. 35), con la tomografia assiale computeriz-

TAB. I. POSSIBILE ETIOLOGIA DELLE LINFADENOPATIE ILARI E MEDIASTINICHE

Linfadenopatia microbica
Da batteri grampositivi: pneumococchi, stafilococchi, streptococchi, cocchi anaerobici, *Bacillus anthracis*, corinebatteri.
Da batteri gramnegativi: *Klebsiella pneumoniae, Brucella melitensis, Haemophilus influenzae, Pasteurella tularensis, Bacteroides, Serratia, Enterobacteriaceae, Escherichia coli; Proteus mirabilis*.
Da micobatteri: *Mycobacterium tuberculosis*, BCG.
In corso di: bronchiettasie, mucoviscidosi.
Da virus, rickettsie, bedsonie, micoplasmi: mononucleosi infettiva, varicella, morbillo, rosolia, influenza, linforeticolosi benigna da inoculazione, virus ECHO, adenovirus, febbre Q, psittacosi-ornitosi.
Da miceti: coccidioidomicosi, istoplasmosi, blastomicosi, sporotricosi, actinomicosi, aspergillosi, criptococcosi, moniliasi.
Da parassiti: amebiasi, toxoplasmosi, filariasi, polmonite da *Pneumocystis carinii*.

In corso di linfomi benigni
Linfoma benigno di Castleman, linfadenopatia angioimmunoblastica.

In corso di neoplasie maligne
Linfomi tipo Hodgkin, linfomi non-Hodgkin, leucemie, mieloma multiplo, macroglobulinemia di Waldenström, istiocitosi, metastasi di neoplasie intra- ed extratoraciche.

Da pneumoconiosi
Silicosi, berilliosi, stannosi.

Su base immunologica
Alveoliti allergiche estrinseche (polmone dell'agricoltore, degli addetti alla manipolazione di funghi o di rifiuti di pollaio, etc.); infiltrati polmonari fugaci con eosinofilia; pneumopatie da ipersensibilità a farmaci (difenilidantoina, metotrexate, ioduro di potassio, nitrofurantoina).

In corso di collagenopatie
Lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide polimiosite, sindrome di Sjögren, malattia mista del connettivo.

Da cause sconosciute
Sarcoidosi, proteinosi polmonare alveolare, emosiderosi polmonare idiopatica, amiloidosi, istiocitosi X, granulomatosi di Wegener, fibrosi polmonare interstiziale diffusa idiopatica.

zata (T.A.C.; v. sopra), con la xerostratigrafia (v. sopra) e con la «linfografia sbarrata», cioè con la linfografia ottenuta bloccando il dotto toracico mediante compressione manuale nella fossa sopraclaveare (Pedicelli).

Inoltre *radioindicatori positivi* forniscono una rappresentazione scintigrafica delle linfopatie neoplastiche, flogistiche, silicotiche e sarcoidosiche. Tutto ciò rende sempre meno necessario l'uso del *pneumomediastino*.

Opportune tecniche, spesso contrastografiche, svelano poi indirettamente le adenomegalie, attraverso gli spostamenti, le compressioni, le perforazioni che esse provocano sulle strutture adiacenti.

Infine, altre particolarità radiografiche scaturiscono dalla sede delle lesioni.

Nelle *linfadenopatie paratracheali* e *tracheobronchiali* l'opacità può superare a destra o comprimere, e a volte anche spostare, l'ombra della cava superiore. Medialmente all'arco azygos, i linfonodi omonimi ingrossati possono comprimerlo e spingerlo in fuori. In laterale, l'adenomegalia si proietta davanti alla trachea: dilatazioni dell'arco si collocano, invece, con la parte posteriore dietro il condotto aereo e subiscono variazioni volumetriche con gli atti respiratori o i cambiamenti di posizione. A sinistra i linfonodi più bassi, se voluminosi, appaiono davanti e lateralmente all'arco aortico fino a debordare.

Le *adenomegalie retrotracheali* si evidenziano soprattutto con la compressione o lo spostamento dell'esofago.

Le *linfadenopatie ilari* appaiono, in stratigrafia, adiacenti al bronco intermedio o negli angoli fra i bronchi lobari. In proiezione laterale si proiettano nel m. medio, vicino alla trachea, attorno agli orifici dei bronchi principali e lobari.

Le *linfadenopatie della carena* danno impronta sulla faccia mediale dei bronchi principali, slargamento della carena e soprattutto spostamento e compressione dell'esofago. Se voluminose, formano un'impronta sul polmone, dietro il bronco principale. Sospetto è un appiattimento o una convessità verso destra dei contorni del recesso azygos-esofageo, normalmente convessi verso l'alto e verso sinistra (Heitzman).

Gli *ingrossamenti dei linfonodi della finestra aortopolmonare*, fra arco aortico e arteria polmonare sinistra, obliterano la parte laterale della finestra e, in proiezione laterale, coprono l'arco aortico e quello della polmonare, a volte spostando in basso questo vaso. Anche la linea preaortica può essere deviata, ma in senso laterale.

L'esofagografia è il mezzo più semplice per accertare le *linfadenopatie paraesofagee*, individuabili soltanto occasionalmente nella radiografia standard, ma ben evidenti nella T.A.C. e spesso nella linfografia.

L'opacità delle *linfadenopatie diaframmatiche* può debordare dall'ombra cardiaca con limite convesso all'esterno e, nella proiezione laterale, all'indietro.

Le *linfadenopatie del m. posteriore*, di rado visibili direttamente con i comuni mezzi, spostano le linee paraspinali e sono ben rappresentate dalla T.A.C.

Raramente però la natura della lesione gangliare viene individuata attraverso le indagini radiologiche: correntemente scaturisce dalle caratteristiche cliniche del processo morboso, da quelle istologiche acquisite previa *mediastinoscopia* e *mediastinotomia* o, più spesso ancora, *biopsia di linfonodi periferici*, o di *altri tessuti*. La *puntura transbronchiale* dei linfonodi lesi non è invece entrata nella pratica corrente.

Le *linfadeniti batteriche*, che si hanno quali reazioni a processi tracheobronchiali o pneumonici, acuti e cronici, o infettivi generali, sono le più frequenti. Nelle *flogosi broncopolmonari* acute sono meno comuni che nelle croniche e, generalmente, non hanno peculiarità clinica seguendo l'evoluzione della malattia principale.

Linfadenopatie mediastiniche sono presenti in ca. il 50% dei casi di *ascessi polmonari*, soprattutto in quelli da germi gramnegativi: correntemente sono ilari e monolaterali. Quasi mai influiscono sull'andamento della suppurazione ma, comprimendo i bronchi e ostacolandone la funzione di drenaggio, a volte ritardano o impediscono la guarigione. Ciò che più conta in queste forme e nelle pneumopatie croniche è conoscere la possibilità di adenopatie regionali.

Un impegno linfonodale ilare o anche mediastinico è costante nella *tbc polmonare primaria*, seppure non sempre documentabile. Nell'80% dei casi è monolaterale e ilare (Fraser e coll.): l'estensione ai gruppi paratracheali è un segno di gravità del processo. Le forme ilari bilaterali, simmetriche, sono meno frequenti. La componente polmonare del complesso primario può non essere evidente.

Manifestazioni tossiemiche ed eritema nodoso accompagnano spesso l'esordio clinico della tbc primaria. Le prime permettono di differenziare le adenopatie tubercolari da altre lesioni linfonodali e da altri processi mediastinici, che non provocano una tale fenomenologia. Nel nostro paese quella tubercolare rimane ancora la

etiologia più comune dell'eritema nodoso: altre forme, sempre nel contesto di adenopatie mediastiniche, sono molto meno frequenti, come quella da sarcoidosi, da streptococcie, da micoplasma, o addirittura estremamente rare, come quelle da coccidioidomicosi e istoplasmosi, quasi sconosciute in Italia.

La diagnosi di tbc primaria si basa fondamentalmente sulla nozione di un contagio recente, sull'eventuale viraggio della reazione tubercolinica e sul possibile reperto di micobatteri tubercolari nelle secrezioni bronchiali o nel liquido di lavaggio gastrico.

Nella *tbc polmonare postprimaria* linfadenopatie ilo-mediastiniche si hanno nel 15-50% dei casi, quasi sempre accompagnate da focolai parenchimali elettivamente localizzati nei campi superiori del polmone: a differenza della sarcoidosi e delle pneumoconiosi, che prediligono invece i campi medi e inferiori. Anche allo stato di calcificazione l'adenite tubercolare può provocare l'insorgenza di sindromi adenobronchiali (v. ADENOBRONCHIALI SINDROMI).

Nella *pertosse* le linfadeniti possono raggiungere percentuali anche del 30%, nei casi studiati radiograficamente, essendo più frequenti nei bambini al disopra di 1 anno (Fawcitt). Si localizzano bilateralmente nelle stazioni ilari e si presentano anche in assenza di ogni partecipazione polmonare, protraendosi a volte ben oltre la guarigione della malattia primitiva. In uno studio di Fawcitt, nell'11% dei casi esse erano ancora evidenti molti mesi dopo l'esordio della pertosse.

Analoghe forme, ilari bilaterali, simmetriche, protratte per mesi, sono state descritte nella *brucellosi* (Markoff), nella quale, però, l'adenopatia più comune è quella satellite a processi broncopneumonici.

Sempre ad etiologia batterica devono essere riferite le adenopatie riscontrate in corso di *bronchiettasie* e di *mucoviscidosi*.

In tutti questi casi gli errori diagnostici sono possibili ma evitabili considerando l'eventualità della compromissione linfonodale, il legame e l'evoluzione parallela con la malattia di base, e il complessivo quadro clinico.

Un altro vasto gruppo di linfadenopatie si registra nel corso di *pneumopatie primitive* o *di secondarie localizzazioni polmonari* di *processi infettivi generali da virus, da rickettsie, da bedsonie, da micoplasmi,* alle quali vanno aggiunte le linfadeniti isolate, senza evidente compromissione parenchimale respiratoria, dovute alle stesse cause. Nel *morbillo* sono state riscontrate, nel 50-63% dei casi esaminati radiologicamente, nelle forme da *Mycoplasma pneumoniae* nei bambini più che negli adulti. In tre recenti casistiche di polmoniti da micoplasma, 51 dei 138 soggetti presentavano segni radiografici evidenti o sospetti di adenopatia ilare o paratracheale: più che in ogni polmonite batterica. Lassrich le ritiene frequenti nelle *flogosi rinofaringee* della prima infanzia. Nella *mononucleosi infettiva* sono state di recente riscontrate in 7 su 75 casi sottoposti a radiografia del torace: possono comparire prima che si manifestino linfadenopatie periferiche e anche in assenza di esse. Regrediscono parallelamente alle adeniti superficiali. La sede elettiva di tutte queste forme (morbillo, varicella, rosolia, mononucleosi, flogosi da virus ECHO, adenovirus) è quella ilare, ma l'impegno è generalmente bilaterale: nella *ornitosi* e nelle pneumopatie da *M. pneumoniae* possono essere mono- e bilaterali.

Il loro decorso è favorevole, regredendo parallelamente al processo primitivo: ma il 5,6% delle adenopatie morbillose è ancora evidente a distanza di mesi (Fawcitt). In questi casi la diagnosi differenziale con la tbc non è del tutto facile, tanto più che malattie come il morbillo sono considerate «anergizzanti», anche se il concetto è

Fig. 35. Radiogramma frontale del torace eseguito con alte tensioni (140 kV) e con filtri polmonari per lo studio contemporaneo del parenchima polmonare e delle strutture mediastiniche: il documento radiografico mostra una neoplasia broncogena periferica (K) con ripetizioni metastatiche sulle stazioni linfonodali: ilare destra (1), paratracheale destra (2), paratracheale sinistra (3); non si osservano tumefazioni linfonodali nelle stazioni sottocarenale (5) e della finestra aorto-polmonare (4). (*Osservazione G. Pedicelli*).

oggi discusso. La bilateralità delle lesioni linfonodali, l'eventuale esito negativo della reazione tubercolinica e soprattutto i segni della malattia primitiva sono criteri sufficienti per evitare possibili errori diagnostici.

Nelle *micosi*, adenomegalie, mono- o bilaterali, ilari, o ilomediastiniche, con grande tendenza alla calcificazione, sono frequenti soltanto nella *istoplasmosi* e nella *coccidioidomicosi*. L'impegno dei linfonodi paratracheali segnala nella coccidioidomicosi il pericolo di imminente disseminazione del processo. La diagnosi scaturisce dalla nozione del soggiorno in zone endemiche e dai risultati dei rispettivi esami di laboratorio.

Le *adenopatie parassitarie* sono rare: soltanto nella *toxoplasmosi* raggiungono tassi del 0,5-2%.

Quelle *neoplastiche* sono invece al secondo posto per frequenza. All'esordio della malattia sono dimostrabili nel 6-50% dei *linfomi tipo Hodgkin*, più nelle donne e nelle forme istologiche di sclerosi nodulare, che possono costituire il 50-70% dei casi a presentazione mediastinica. L'incidenza è invece più bassa nelle *forme non-Hodgkin*. Sono adenopatie generalmente multiple, bilaterali, ma asimmetriche, a sede elettiva nel mediastino anteriore, o nei gruppi paratracheali, intertracheobronchiali, e che risparmiano relativamente l'ilo. Ingrossamenti circoscritti e isolati sono frequenti nelle forme non-Hodgkin (40%), ma più rari (15%) nel linfogranuloma. Le localizzazioni isolate nel m. posteriore e nei gruppi paracardiaci riguardano esclusivamente le forme non-Hodgkin. Nel linfogranuloma la sede più comune è il m. anteriore: quella ilare è più rara e si verificherebbe soltanto nel III stadio (Peters).

I linfonodi spostano o comprimono i condotti aerei più

di quanto si sospettasse nel passato, e non di rado provocano stenosi completa e anche perforazioni (Ingrao e coll.). Le altre sindromi mediastiniche non sono rare, meno frequenti però di quanto il volume dei gangli farebbe supporre.

Nel linfoma di Hodgkin la localizzazione mediastinica viene quasi sempre accertata a malattia già diffusa, almeno al II stadio: soltanto il 5% dei casi rientra nel I stadio. Spesso (11-50% dei casi) nel linfogranuloma è impegnato anche il polmone, il che accade raramente negli altri linfomi (3% dei casi). Nella malattia di Hodgkin si è potuto rilevare che la presentazione mediastinica è associata ad alcuni fattori — prevalenza del sesso femminile, di soggetti giovani, di forme istologiche del tipo sclerosi nodulare — che influenzano favorevolmente la prognosi. Sta di fatto che, considerando molteplici elementi, vari AA. hanno ritenuto di individuare talune peculiarità dell'impegno mediastinico che giustificherebbero la separazione di una particolare forma mediastinica (Davidson e coll.; Tubiana, Peters e coll.).

La molteplicità delle stazioni colpite, le dimensioni e le caratteristiche radiologiche delle linfoghiandole, l'impegno degli organi ipocondrici, il complessivo quadro ematologico e immunologico fanno sospettare una linfopatia sistemica e differenziare questa da altri analoghi processi, compreso il carcinoma bronchiale. La relativa circoscrizione del processo orienta verso linfomi non-Hodgkin. Tuttavia nei linfomi la prova istologica è sempre fondamentale per la diagnosi.

L'invasione dei linfonodi mediastinici è più rara nelle *leucemie*, particolarmente in quelle acute e nelle mieloidi, e ancora più rara, al punto da essere da alcuni AA. considerata eccezionale, in corso di *plasmocitoma*.

Sono comuni invece le linfadenopatie *neoplastiche metastatiche* dovute quasi esclusivamente a neoplasie epiteliali intra- o extratoraciche. Si localizzano in prevalenza nella carena, nella finestra aortopolmonare, nel m. anteriore e negli ili. Non è raro che impegnino un solo linfonodo o un singolo gruppo di linfonodi. Quando sono bilaterali, generalmente non sono simmetriche. Le più numerose sono date dai carcinomi bronchiali e influenzano negativamente i risultati del trattamento chirurgico. In talune casistiche la sopravvivenza a 5 anni passa, infatti, dal 37 al 16% in caso d'invasione linfonodale, e i tassi si aggirano intorno al 20% se sono colpiti i linfonodi lobari, al 17% se sono colpiti quelli ilari e all'8% se sono invasi i mediastinici.

Istologicamente è stata fatta una distinzione fra metastasi intralinfonodali e metastasi perilinfonodali, nelle quali il tessuto neoplastico ha già superato i confini del linfonodo: le prime comporterebbero una percentuale di sopravvivenza a distanza 10 volte superiore a quella delle seconde. Non tutte le adenopatie mediastiniche in corso di neoplasia maligna sono però di natura eteroplastica:

Fig. 36. Tomografia del m. in un soggetto affetto da sarcoidosi: topografia delle principali stazioni linfonodali: 1) linfonodo dell'arco dell'azygos; 2) linfonodi sottocarenali; 3) linfonodi della finestra aortopolmonare; 4) linfonodi paratracheali di sinistra. (*Osservazione G. Pedicelli*).

Fig. 37. Stesso caso della figura precedente dopo linfografia: varia opacizzazione di numerosi linfonodi corrispondenti alle stazioni sopra descritte. È chiaramente documentato l'aspetto patologico dei linfonodi della finestra aortopolmonare e dei paratracheali di sinistra. (*Osservazione G. Pedicelli*).

possono essere anche di origine microbica, ma non è possibile discernere le une dalle altre prima dell'atto chirurgico.

La patologia linfonodale da *silice* è venuta in questi anni acquistando sempre maggiore rilievo, anche nel contesto di pneumoconiosi conclamate. La silicosi impegna infatti costantemente, e quasi sempre bilateralmente, i linfonodi mediastinici, in tutte le stazioni, ma con predilezione per i tracheobronchiali e gli ilari. Aumentati di volume essi spostano spesso e comprimono i bronchi adiacenti, e persino li ostruiscono del tutto. Non minori sono i danni che possono provocare sulle strutture vascolari, nervose, e sull'esofago, fino al punto da perforarlo. Isolati o riuniti in ammassi, i gangli silicotici vanno facilmente incontro a deposizione di sali di calcio. La calcificazione può interessare tutta la formazione linfatica, può distribuirsi irregolarmente a grossi granuli o, come accade nel 5% dei casi, disporsi caratteristicamente alla periferia delle linfoghiandole con aspetto «a guscio d'uovo».

Quasi sempre le lesioni gangliari sono associate a localizzazioni polmonari o possono precederle nel tempo. Si conoscono però anche forme di silicosi linfoghiandolare mediastinica pura, senza compromissione respiratoria radiologicamente dimostrabile.

Molto più rare o addirittura assenti sono le lesioni gangliari in altre pneumoconiosi, anche molto gravi, come l'*asbestosi*. Valgono per la diagnosi di tutte le forme pneumoconiotiche la nozione dell'esposizione «a rischio» e un consistente quadro radiologico.

In numerose regioni del nostro paese, la *sarcoidosi* continua ad essere una granulomatosi a scarsa diffusione. Il 70-80% dei malati, soprattutto quelli in fase primaria, presentano una linfadenopatia ilare bilaterale, con aspetto «a patata» dei linfonodi, accompagnata, nel 40% dei casi, da adenomegalia paratracheale, e nel 33% da localizzazioni polmonari (Winterbauer e coll.; figg. 36 e 37). I primi linfonodi ad essere interessati sarebbero quelli più distali della catena paratracheale sinistra. Nella casistica di Winterbauer e coll., il 46% dei soggetti colpiti era asintomatico, il 23% accusava una fenomenologia generale, il 15% eritema nodoso e il 15% ancora artropatia. Nell'1-3% dei casi l'adenopatia è monolaterale.

Da vari AA. la sindrome dell'adenopatia ilare bilaterale, se asintomatica, o accompagnata da eritema nodoso, o da uveite, e da anergia tubercolinica, è considerata un complesso clinico-radiologico significativo per sarcoidosi, non bisognevole né della biopsia né della reazione di Kveim per la diagnosi. Quadri clinici invece meno espressivi richiedono la prova istologica, benché neppure il reperto di un granuloma di tipo sarcoidosico risolva tutti i dubbi in caso di manifestazioni cliniche inconsuete. Nel campo delle linfadenopatie, poi, l'antigene di Kveim può provocare la formazione di un tessuto granulomatoso anche in forme non sarcoidosiche.

Va tuttavia ricordato che nell'ambito delle adenopatie ilari isolate soltanto il 6-10% (Winterbauer e coll.) dei linfomi si presenta con adenopatia ilare bilaterale, che questo aspetto è molto raro, seppure sussiste, nelle forme metastatiche da tumori extratoracici, e che egualmente raro è nei carcinomi bronchiali, nei quali tuttavia la fenomenologia clinica della neoplasia primaria fornisce preziose indicazioni per la diagnosi.

Nei casi associati a sarcoidosi polmonare le analogie con la tbc, che sono le più frequenti, possono essere superate tenendo conto della costante assenza di micobatteri tubercolari nell'espettorato, dell'anergia tubercolinica, della predilezione delle lesioni sarcoidosiche per i territori medi e inferiori del polmone, e della rarità delle formazioni cavitarie vere. Il complessivo quadro clinico della sarcoidosi, nelle sue varie localizzazioni, e gli altri reperti di laboratorio forniscono un ulteriore orientamento. Non contraddicono la diagnosi di sarcoidosi né l'evidenza di una sindrome adenobronchiale né un impegno di linfonodi addominali dimostrato dalla linfografia, né un'ipercaptazione dei radioindicatori da parte dei linfonodi ingrossati nella scintigrafia, evenienze tutte possibili in quella malattia.

Nelle *pneumopatie da ipersensibilità*, linfadenopatie ilari, mono- o bilaterali, che precedono e si risolvono più lentamente delle alterazioni polmonari, si avrebbero nel 10-60% dei casi di *infiltrati polmonari fugaci eosinofili* (Loeffler e coll.). Sono poco comuni invece nelle *pneumopatie da ipersensibilità a farmaci* (difenilidantoina, ioduro di potassio, metotrexate e, forse, nitrofurantoina) e nelle altre rare *alveoliti allergiche estrinseche* nelle quali sono state segnalate.

Nelle *collagenosi* le sporadiche osservazioni *in vivo* riguardano soggetti colpiti da *lupus eritematoso* e da *malattia mista del tessuto connettivo* (Gordonson e coll.).

Compromissioni dei gangli mediastinici sono state segnalate in un largo e non omogeneo gruppo di *processi morbosi ad etiologia sconosciuta*, quasi sempre però con le caratteristiche della rarità e della sporadicità.

In che misura, in tutte queste circostanze, le lesioni linfonodali influenzano la *terapia*? Quasi sempre il trattamento rimane lo stesso della malattia fondamentale: in alcune forme microbiche, come la tbc, la compromissione linfonodale può suggerire un'integrazione con farmaci corticosteroidei. Nelle forme neoplastiche la diffusione mediastinica tende a far escludere la cura chirurgica. Un allargamento sostanziale della terapia è invece reso necessario dalla comparsa di complicanze strettamente correlate con l'adenopatia.

Bibliografia

Fawcitt J. *et al.*, *Br. J. Radiol.*, 1957, **30**, 71.
Fraser R. G., Paré J. A. P., *Diagnosis of Disease of the Chest*, 1970, Saunders, Philadelphia.
Heitzman E. R., *The Mediastinum - Radiologic Correlations with Anatomy and Pathology*, 1977, Mosby, St. Louis.
Pedicelli G., *Rays*, 1978, **4**, 1.
Winterbauer R. H. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1973, **78**, 65.

FRANCESCO INGRAO E GIOVACCHINO PEDICELLI

SINDROMI MEDIASTINICHE

SOMMARIO

Definizione

Con la denominazione di sindromi mediastiniche si intende fare riferimento ad una serie di manifestazioni cliniche, a differente configurazione, peculiarmente evocate dalla elettiva compromissione di uno o più organi e strutture contenuti nello spazio mediastinico.

Etiopatogenesi

Molteplici sono le condizioni morbose che possono intaccare le formazioni contenute nel m. e menomarne l'effi-

cienza anatomofunzionale attraverso fenomeni d'inglobamento nell'ambito di componenti patologiche, di dislocazione, di costrizione, di compressione, di occlusione, di discontinuità.

Tali *condizioni morbose* possono essere rappresentate:

a) da *processi estrinseci* allo spazio mediastinico: essi possono soprattutto avere sede pleurica (pachipleuriti), polmonare (stati atelettasici persistenti, fibrosi massive circoscritte o estese), o pleuropolmonare, venendosi a svolgere con fenomeni organizzativi e retrattili che a volte determinano — per attrazione omolaterale — dislocazioni *in toto* del m.; a volte si ripercuotono isolatamente, con richiamo omolaterale, verso qualcuna delle formazioni anatomiche adiacenti, con evocazioni cliniche di chiara intonazione mediastinica: ne sono esempio le dislocazioni dell'esofago epibronchiale in alcune sindromi retrattive pleuropolmonari, gli spostamenti omolaterali della trachea e del corrispondente bronco principale; le attrazioni e gli stiramenti della vena cava superiore (nei processi pleuropolmonari del lato destro);

b) da *processi intrinseci* allo spazio mediastinico, implicanti modificazioni strutturali delle lamine connettivo-elastiche e del tessuto celluloadiposo: mediastiniti su sfondo flogistico-suppurativo (microascessualizzazioni) o granulomatoso; evoluzioni in senso fibrosclerotico di processi infiammatori, primitivamente insorti nei tessuti dello spazio mediastinico o ad essi propagati da adiacenti versanti pleuropolmonari, vertebrali, sternali o dalle stesse formazioni mediastiniche (sconfinamento di processi adenopatici, pericarditici, tracheobronchiali, esofagei).

Nell'ambito stesso di tali processi intrinseci debbono anche porsi le trombosi autoctone dei grossi rami venosi;

c) da *processi occupanti lo spazio mediastinico*, con carattere neoformativo o invasivo, insorti direttamente nello spazio mediastinico — a livello di una delle sue logge — o sconfinati in esso da settori adiacenti. Sono in proposito da ricordare:

1) gli *strumi tiroidei*, o gozzi endotoracici, tuffati dalla base del collo nella loggia mediastinica anterosuperiore;

2) le *masse di derivazione timica* (iperplasia - timoma maligno) con occupazione della loggia mediastinica anterosuperiore;

3) gli *aneurismi dell'aorta*, specie quelli espressi da voluminose formazioni sacciformi occupanti la loggia mediastinica anterosuperiore (aneurismi del tratto ascendente e dell'arco), o la loggia mediastinica posteriore (aneurismi del tratto toracico discendente);

4) le *masse adenopatiche*, variamente voluminose, capaci di esercitare in vario modo, sulle formazioni adiacenti, azioni di compressione, di dislocazione o di usura, a seconda della loro differente etiologia, della loro composizione strutturale e delle capacità di aggancio (per concomitanti processi di periadenite) sulle formazioni anatomiche adiacenti (v. sopra: *linfadenopatie mediastiniche*);

5) le *sacche ascessuali* (ossifluenti) provenienti dalla colonna vertebrale, con estrinsecazione nella loggia mediastinica posteriore; o dallo sterno, con estrinsecazione nella loggia mediastinica anteriore;

6) le *formazioni cistiche* a varia derivazione disontogenetica (broncogene, enterogene, gastroenterogene, pleuropericardiche, dermoidi) o — più raramente — di origine parassitaria (idatidosi);

7) i *tumori neurogeni*: neurinomi, neurofibromi, neuroblastomi, simpatoblastomi, quasi sempre situati nella loggia mediastinica posteriore;

8) alcune *neoformazioni benigne*, originatesi nel connettivo celluloadiposo delle logge mediastiniche: lipomi, fibromi, xantomi, neuroblastomi, simpatoblastomi;

9) i *processi neoplastici a carattere maligno*, originatisi dagli stessi tessuti mediastinici (sarcomi), da organi mediastinici (esofago, pericardio) o sconfinati nel m. da organi vicini (polmone).

Forme cliniche

In rapporto ai differenti fattori etiopatogenetici responsabili, alla sede mediastinica ove si effettua la loro estrinsecazione, agli organi o strutture direttamente intaccati, le manifestazioni cliniche che ne derivano prendono diversa caratterizzazione, integrando sindromi mediastiniche di differente profilo.

Sindromi venose

Queste sono, di certo, le sindromi più frequenti e significative, data la facile cedevolezza offerta dalla parete dei rami venosi endomediastinici.

In questo senso maggiormente esposti ai rischi di una diretta compromissione, per compressione estrinseca o per trombosi autoctona, sono il tronco della *vena cava superiore* e i rami venosi ad essa afferenti (vena anonima di destra e di sinistra; vena azygos). Le manifestazioni cliniche che traducono quasi paradigmaticamente tale interessamento sono espresse dalla *cianosi*, dall'*edema*, dalla comparsa di *reticoli venosi collaterali*. La loro dislocazione e la loro estensione sono in rapporto alla sede ove viene maggiormente ad effettuarsi il perturbamento circolatorio, e alle possibilità di superamento mediante idonei dispositivi di scarico collaterale.

Le sindromi venose mediastiniche hanno quindi molteplici varianti.

a) Se è bloccato uno dei due *tronchi venosi anonimi* i fenomeni clinici (cianosi, edema, turgore dei vasi venosi a monte) prendono evidenza sul corrispondente versante cervicotoracobrachiale, con più spiccata accentuazione lungo l'arto superiore del lato colpito, in modo più marcato di quanto non sia dato rilevare nei settori omolaterali del viso, del collo, della parete toracica superiore, ove esistono maggiori possibilità di scarico vicariante sul sistema venoso del lato opposto.

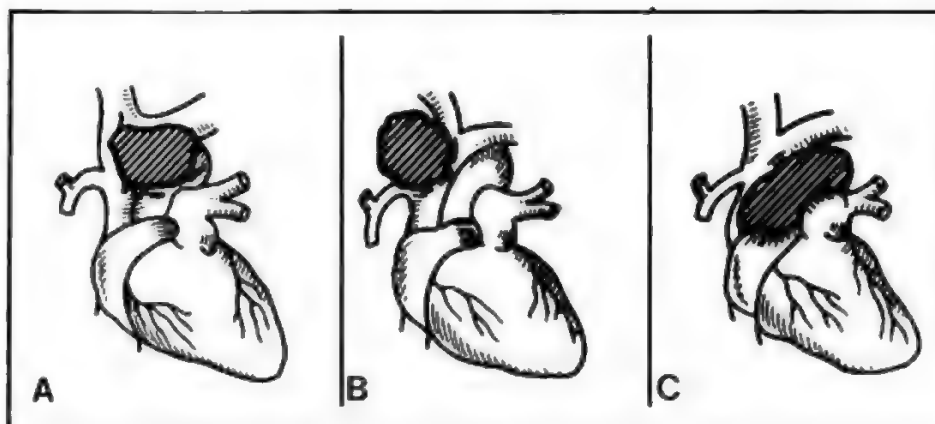
Il circolo collaterale — che gradualmente viene a formarsi — si dispiega sulla parete anterolaterale del torace con dispositivi discendenti, più abitualmente toracotoracici e talora anche toracoaddominali.

b) Se è bloccata la *vena cava superiore* le risultanze possono essere differenti a seconda che l'ostacolo (compressivo, infiltrativo o occlusivo) avvenga al disopra, a livello, o al disotto dello sbocco in essa della vena azygos (figg. 38 e 39).

Nella *prima* di tali eventualità si sviluppano cospicue condizioni di cianosi e di edema che interessano, con classica disposizione «a mantellina», il viso, il collo, gli arti superiori, la parte superiore del torace. Il circolo collaterale è fornito da reti superficiali e profonde del tipo *cava superiore-azygos*, mediante rami dispiegati tra vena ascellare e vene intercostali, tra vene mammarie e vene intercostali, tra i plessi vertebrali toracici profondi.

Il maggior sovraccarico repletivo si riflette, ovviamente, sul sistema della vena azygos, per cui non di rado si ha anche insorgenza di versamento trasudatizio endopleurico (più frequente e precoce a destra che a sinistra, talora bilaterale).

Nella *seconda* eventualità, allorché il blocco si determina a livello dello sbocco della vena azygos nella vena cava superiore, tutti i fenomeni acquistano più rilevante portata: l'edema, la cianosi, il turgore vasale sono sempre molto intensi, estendendosi al viso, al collo, agli arti, alla

Fig. 38. Rappresentazione schematica dei differenti tipi di ostacolo sulla vena cava superiore, rispettivamente al di sopra (*A*), a livello (*B*) e al di sotto (*C*) della vena azygos. (*Da Blasi e coll.*).

parete toracica. Frequente è la comparsa di trasudato pleurico, localizzato bilateralmente o solo sul lato destro.

Il circolo collaterale comporta limitato sviluppo delle anastomosi profonde, mentre molto spiccato è l'incremento del circolo superficiale tra vena cava superiore e vena cava inferiore, mediante congiungimenti tra vene superficiali toraciche e addominali, tra mammarie interne ed epigastriche, tra intercostali ed epigastriche.

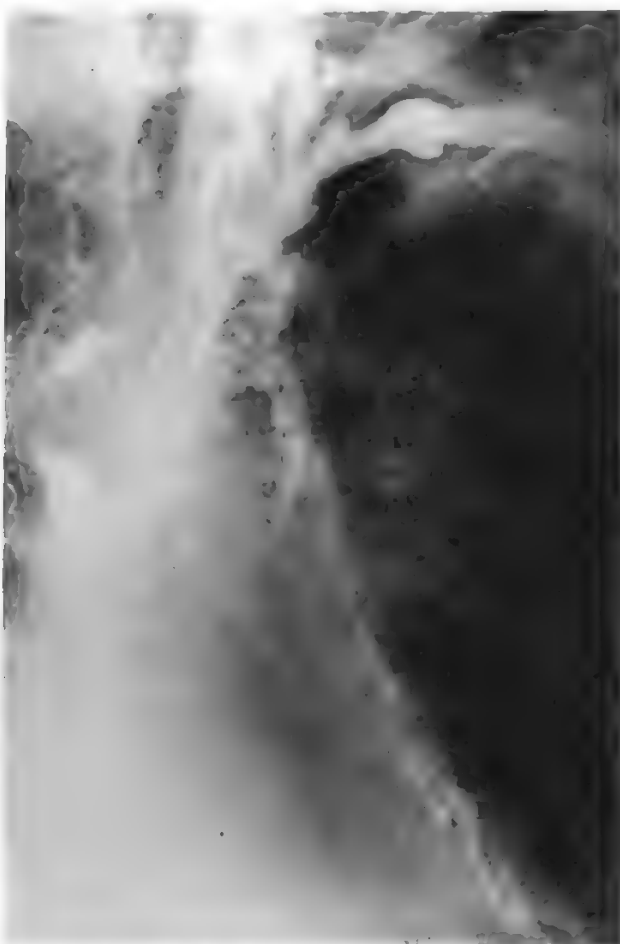



Fig. 39. Venografia del circolo collaterale in un caso di ostacolo a livello della vena cava superiore.

A tali fenomeni sono spesso associati anche altri segni conseguenti alla stasi venosa: cefalea, sonnolenza, turbe nervose, epistassi, macroglossia, disfonia, stasi renale, con proteinuria, ematuria, cilindruria.

La *terza* eventualità (ostacolo circolatorio nel tratto della vena cava superiore, al di sotto dello sbocco della azygos) è di più rara realizzazione, legata in genere a fenomeni patologici epi- o intrapericardici (aneurisma dell'aorta ascendente, tumori del pericardio, processi adenopatici dei linfonodi sottoazygotici): essa comporta ugualmente — anche se in misura molto meno accentuata — la comparsa di edema e di cianosi, con la costituzione di un circolo collaterale profondo tra vena cava superiore e vena cava inferiore, attraverso la intermediarietà della vena azygos.

Sindromi venose da trombosi o da compressione isolata del sistema della vena azygos sono piuttosto rare: esse comportano un impegno delle vene intercostali e la costituzione di un *circolo* collaterale intercostocavale (superiore e inferiore). L'espressione clinica di maggior rilievo è data dal versamento trasudatizio pleurico del lato destro (per diretto interessamento della vena azygos) o del lato sinistro, se è interessato l'arco di congiunzione della vena emiazygos.

c) Sindromi venose da compressione (o costrizione) della *vena cava inferiore*: sono anch'esse piuttosto rare ed essenzialmente legate, più che a un vero e proprio processo mediastinico, a processi mediastino-pericarditici sopradiaframmatici, ad evoluzione fibroplastica, realizzanti attorno al breve tronco intratoracico della vena cava inferiore un denso anello costrittivo entro il quale resta rinserrato il vaso.

Per effetto dell'ostacolo al circolo refluo addominale si determinano edemi agli arti inferiori, alla parete addominale, al dorso; turgore dei vasi venosi superficiali lungo gli arti inferiori; epatomegalia; ascite; gradualmente si sviluppa un *circolo collaterale cavo-cavale*, ad andamento ascendente addominotoracico, tendente ad alleggerire lo scarico lungo la vena cava inferiore mediante congiungimenti collaterali con la vena cava superiore, con la vena azygos e la emiazygos, apprestati dalle vene ipogastriche, dalle intercostali, dalle mammarie (fig. 40).

d) Sindromi venose da ostacolo a carico delle *vene polmonari*: possono essere legate ad eventi morbosi a carico del m. posteriore (neoplasie di diretta origine mediastinica o di provenienza polmonare, pleurica, esofagea; formazioni cistiche; masse adenopatiche) e non sono frequenti. Le ripercussioni sono soprattutto verso il territorio polmonare, con stasi venosa, emottisi, reazioni trasudatizie pleuriche.

Fig. 40. Circolo collaterale superficiale da ostacolo a livello della vena cava inferiore.

Sindromi arteriose

Queste sindromi possono essere sia in rapporto a compromissioni del tronco dell'arteria polmonare e delle sue due branche principali, sia in rapporto ad interessamento dell'aorta e dei rami emergenti dal suo arco.

a) L'*arteria polmonare* (tronco comune e rami principali di destra e di sinistra) può subire, con relativa facilità, data la relativa maggior cedevolezza delle sue pareti, e con varia accentuazione, azioni compressive — o infiltrazioni transparietali — da parte di masse adenopatiche, o di zolle neoplastiche. Gli apprezzamenti clinici di tali eventi sono in realtà di scarso rilievo, in quanto mascherati dalla situazione morbosa di fondo; in realtà gli effetti si esprimono essenzialmente con fenomeno di ipoafflusso nel corrispondente territorio polmonare, e sono obiettivabili con le rilevazioni angiopneumografiche (che fanno apparire completamente privo di arborizzazioni vascolari, appartenenti al piccolo circolo, il campo polmonare tributario); tali effetti possono essere rilevati anche attraverso le indagini scintigrafiche (scintigrafia perfusiva con macroaggregati di albumina marcati con ^{131}I), che vengono a registrare la completa assenza del disegno scintigrafico nel lato del polmone interessato (fig. 41).

b) L'*aorta* e i rami emergenti dell'arco (arteria anonima, carotide comune e succlavia del lato sinistro) offrono indubbiamente, per la stessa costituzione strutturale, una più netta resistenza alle compressioni e agli agganci da parte di tessuti patologici.

L'aorta, più che in una fenomenologia a intonazione mediastinica, può esser coinvolta in una patologia adenopatica con l'integrazione di una *sindrome adenovascolare* (Blasi) ad effetto erosivo (sino alla rottura patologica) o aneurismatico.

c) Nel caso di compressione dell'*arteria anonima* (fig. 42) si osserva *pulsus differens*, con calata pressoria e riduzione dell'indice oscillometrico nell'arto superiore destro. Può esservi il contemporaneo apprezzamento di un soffio sistolico sul versante corrispondente al tratto stenosato.

Uguali fenomeni si possono avere, controlateralmente, per compressione della succlavia di sinistra.

L'aumento della pressione endomediastinica in coincidenza con l'inspirazione, o l'incremento, in tali fasi, delle azioni traenti su uno dei tronchi arteriosi anzidetti, può comportare la comparsa di polso paradosso di Kussmaul, caratterizzato dalla riduzione sino alla scomparsa monolaterale del polso nelle profonde inspirazioni.

Sindromi linfatiche

Queste sindromi possono realizzarsi per compromissioni del dotto toracico in rapporto a processi mediastinici che si svolgono sul versante sinistro del m. posteriore: soprattutto si tratta d'infiltrazioni estensive di tessuto neoplastico sconfinato da un'originaria sede esofagea, polmonare, pleurica. Gli effetti della stenosi parziale o dell'ostruzione completa del dotto toracico, con consecutivo impedimento al passaggio della linfa chilosa nella succla-

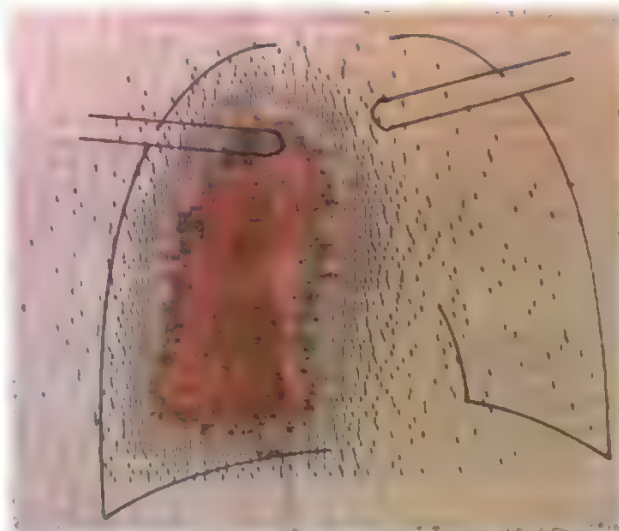



Fig. 41. Scintigrafia perfusiva con macroaggregati di albumina marcati con ^{131}I: completa assenza del disegno scintigrafico nel lato del polmone interessato.

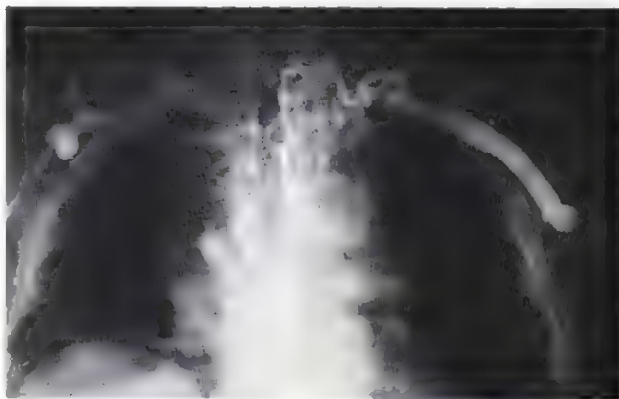



Fig. 42. Angiopneumografia: ostacolo a livello del tronco anonimo.

via di sinistra, si manifestano in modo vario: edemi agli arti inferiori (e talora anche all'arto superiore sinistro), alla parete addominale; versamenti chilosi o chiliformi nelle cavità sierose pleuriche (specie a destra), peritoneale e talora anche pericardica, con integrazione, più o meno completa, della cosiddetta *sindrome di Ménétrier*.

In casi particolarmente spiccati e avanzati, le ripercussioni della stasi linfatica giungono, a monte, sino alla parete intestinale, con cospicue ectasie delle reti linfatiche (della sottomucosa e della sottosierosa) e possibili rotture sia verso il lume intestinale (con comparsa di diarrea chilosa), sia verso la cavità peritoneale (con comparsa di versamento chiloso o chiliforme).

Sindromi nervose

Queste sindromi sono in rapporto all'interessamento dei vari tronchi nervosi, decorrenti nello spazio mediastinico, mediante fenomeni di compressione, d'infiltrazione, di discontinuazione provocati da componenti patologiche di differente natura e provenienza (masse adenopatiche, formazioni cistiche, gettate neoplastiche). Si possono pertanto avere:

a) *sindromi irritative vagali*, direttamente imputabili al tronco principale del nervo vago, con bradicardia, tosse secca, crisi di broncospasmo, nausea, vomito, disfagia spastica;

b) *sindromi del nervo ricorrente*, manifestantisi con disfonia e voce bitonale, da paresi o paralisi della corrispondente corda vocale; hanno differente origine a seconda che si tratti del lato sinistro o del lato destro.

Gli interessamenti del nervo ricorrente del lato sinistro si determinano prevalentemente per processi del versante parailare sinistro capaci di intercettare il nervo all'altezza dell'arco aortico, che esso accavalla per risalire sino alla laringe; meno frequenti sono le compromissioni a livello del tratto ascendente intratoracico.

Gli interessamenti del nervo ricorrente del lato destro sono invece in rapporto a processi del versante apicomediastinico destro, suscettibili di agganciare il ramo nervoso a livello dell'arteria succlavia che esso accavalla per risalire poi sino alla laringe.

Nell'un caso e nell'altro può coesistere tosse secca, stizzosa, quasi sempre a carattere bitonale;

c) *sindromi irritative simpatiche*, si realizzano in specie in relazione a processi del versante superiore del m. posteriore: si possono avere tachicardia, midriasi, pallore della faccia omolaterale al lato colpito, iperidrosi. Classiche sindromi oculosimpatiche, tipo Bernard-Horner, sono in genere estranee ad un'effettiva patologia mediastinica;

d) *sindromi del nervo frenico* si verificano per processi che si svolgono sui versanti marginali del m. (di destra o di sinistra), e quindi prevalentemente estrinseci ad esso, tali da intaccare e discontinuare il nervo nel suo lungo decorso intratoracico. Quasi sempre si tratta di neoplasie polmonari o pleuropolmonari. Ne conseguono paresi o paralisi omolaterali del diaframma (fig. 43), che subisce un netto innalzamento nella cavità toracica, singhiozzo, dispnea.

Sindromi esofagee

Queste sindromi possono essere suscitate da processi estrinseci al m. dislocati nel versante pleuropolmonare (fibrosi scleroretraenti agganciate all'esofago), capaci di determinare un'attrazione omolaterale, variamente accentuata, di più o meno estesi tratti dell'esofago (in genere della porzione epibronchiale); oppure da processi endomediastinici, a effetto compressivo o stenosante sull'esofago. Il disturbo più significativo è rappresentato dalla disfagia, con difficoltà più o meno spiccata e talora dolorosa nella deglutizione di cibi solidi. Quando l'ostacolo è molto rilevante, l'ingestione di liquidi può fare apprezzare gorgoglio lungo la regione interscapolovertebrale del lato sinistro (segno di Hamburger).

In rapporto ad adenopatie mediastiniche si possono stabilire *sindromi adenoesofagee*, a carattere compressivo, perforativo o anche ad effetto diverticolare (diverticoli esofagei da trazione).

Fig. 43. Paralisi dell'emidiaframma di destra da compromissione del nervo frenico.

Sindromi tracheobronchiali

Queste sindromi sono caratterizzate da disturbi respiratori causati da fenomeni di dislocazione, compressione, stenosi, che possono stabilirsi con lenta gradualità oppure con brusca rapidità.

I segni più chiaramente rivelatori della compromissione endomediastinica della *trachea* sono espressi dalla dispnea, con evidente difficoltà inspiratoria, cui possono essere associati cianosi e senso di soffocazione. La difficoltà inspiratoria è posta in evidenza non solo dal disturbo subiettivo ma anche dall'apprezzamento acustico di *wheezing* (fruscio sibilante inspiratorio), o di *tirage* (stridore inspiratorio), spesso accompagnato da fenomeni di rientramento inspiratorio al giugulo, alle fosse sopraclaveari, ai primi spazi intercostali (*tirage* soprasternale).

Rumori grossolani da *cornage* (stridore espiratorio) si hanno soprattutto nelle stenosi tracheali basse (da compromissione adenopatica).

Frequente è la tosse, stizzosa e rumorosa (tosse ferina o tosse ovina), con espettorato scarso o assente.

Associata ai disturbi tracheali (nelle stenosi tracheali basse) può spesso esservi la compromissione di uno o di entrambi i *bronchi principali*; questa, peraltro, può anche aversi isolatamente, specie nel lato sinistro. In tali eventualità, alla sintomatologia già richiamata per la trachea, si aggiungono i segni dei perturbamenti che possono derivare al campo polmonare in conseguenza dell'ostacolo nel flusso aereo, con ipoventilazione o atelettasia e con retrazione del corrispondente emitorace interessante gli archi costali e gli spazi intercostali, l'emidiaframma (innalzamento), il m. (attrazione omolaterale).

Sindromi mediastiniche a carattere misto

Queste sindromi si hanno per la contemporanea presenza di manifestazioni pertinenti a due o più organi o strutture mediastiniche, coinvolti nello stesso tempo o in immediata successione dal medesimo quadro morboso. In tali eventualità è la trachea con la radice dei bronchi principali che, trovandosi al centro dello spazio mediastinico, viene quasi sempre coinvolta, dando luogo a sindromi miste, la cui configurazione dipende dalla loggia mediastinica maggiormente impegnata: sindromi tracheoesofagee (per processi del m. posteriore) sindromi tracheocavali (per impegni del versante destro della loggia mediastinica anterosuperiore), sindromi tracheo- e/o bronconervose, per interessamento del nervo frenico di uno dei due lati o del nervo frenico e/o del nervo ricorrente, in alcune sindromi tracheobronchiali del lato sinistro.

Diagnosi

I segni clinici che accompagnano l'instaurazione di una sindrome mediastinica sono, in genere, abbastanza significativi per il suo riconoscimento: la cianosi, gli edemi e il turgore vasale, la comparsa di circoli venosi collaterali, la disfonia, la disfagia, la difficoltà inspiratoria, sono in effetti tra le manifestazioni di più caratterizzante indicazione.

Dal loro apprezzamento, peraltro, emerge la necessità di ulteriori precisazioni, che da un lato riguardano la sede e l'estensione del processo morboso, dall'altro la natura di esso.

Problemi di diagnosi relativi alla sede e all'estensione del processo morboso

Sono in genere di non ardua portata, trovando nella serie di metodiche attualmente disponibili possibilità di agevole soluzione.

I mezzi più semplici (v. anche: *semeiotica strumentale*) sono rappresentati dall'esplorazione radiologica diretta: esame radiografico del torace nelle varie proiezioni (frontale, laterali, oblique); esame stratigrafico in proiezione frontale, laterale, assiale.

Le metodiche contrastografiche, ormai numerosissime, possono essere volte: allo studio della trachea e dei bronchi principali (tracheobroncografia), dell'esofago (esofagografia), dei grossi vasi venosi, isolatamente (cavoflebografia, azygosgrafia) o, preferibilmente, attraverso il complessivo studio della piccola circolazione e il comportamento delle varie fasi dell'angiopneumografia (cavale, atrioventricolare destra, arteriosa polmonare, periferica, venosa polmonare, atrioventricolare sinistra); attraverso, infine, lo studio dei grossi vasi arteriosi (fase aortica della angiopneumografia; aortografia per via retrograda).

Di notevole utilità — sempre nell'ambito delle indagini a finalità topografico-estensiva — sono le rilevazioni mediante *xerostratigrafia* e quelle mediante *tomografia assiale computerizzata* (T.A.C.).

Quest'ultima, essendo capace di dare nozioni densitometriche relative alle varie strutture e alle formazioni patologiche, è anche in grado di fornire attendibili informazioni sulle caratteristiche costitutive di alcuni impegni mediastinici: formazioni cistiche a contenuto liquido, masse solide (fig. 44).

L'avvento di queste metodiche ha in realtà ridotto la necessità di ricorrere al *pneumomediastino anteriore* e al *pneumomediastino posteriore* (Condorelli) che, in un recente passato, avevano non trascurabili margini d'impiego.

Anche alcune pratiche endoscopiche (esofagoscopia, broncoscopia) sono in grado d'integrare le caratteristiche estensive del processo morboso responsabile dell'impegno mediastinico e di precisarne più decisamente gli effetti a carico dell'esofago, della trachea, dei bronchi: semplicemente compressivi, stenosanti, invasivi e parzialmentte occludenti.

Notevole è anche l'apporto della *scintigrafia*: la scintigrafia perfusiva (con macroaggregati di albumina marcati con ^{131}I) può essere utile per il riconoscimento di alcuni effetti compressivi sul tronco principale dell'arteria polmonare (del lato destro o del lato sinistro) capaci di can-

Fig. 44. Tomografia assiale computerizzata (T.A.C.) eseguita in un paziente affetto da linfoma mediastinico. Si notano lo slargamento del m. con sbandieramento a destra delle strutture mediastiniche e il contorno policiclico del profilo sinistro.

Fig. 45. Rappresentazione schematica (in proiezione laterale) della più abituale topografia di occupazione mediastinica in relazione a differenti tipi di patologia. (*Da Blasi e coll.*).

cellare completamente la mappa scintigrafica del corrispondente lato (fig. 41).

L'impiego di radionuclidi a indicazione positiva (bicloruro di mercurio, citrato di gallio, etc.), elettivamente captati da tessuti in vivace movimento proliferativo, riesce non solo a dare un'esatta e precisa caratterizzazione geografica del quadro morboso, ma anche a fornire qualche nozione qualitativa, venendo ad escludere dalla captazione radioisotopica le masse a contenuto liquido (formazioni cistiche) e le componenti necrotico-caseose (adenopatie tubercolari a sfondo caseoso; Carratù e coll.).

Problemi di diagnosi relativi alla natura del processo morboso

Già alcune delle metodiche ora richiamate (T.A.C.; scintigrafia con indicatori positivi) consentono un utile approccio alla diagnosi di natura, anche se non risolvono completamente i quesiti, che sono in realtà di non sempre agevole soluzione.

Soprattutto per le formazioni occupanti spazio, la sede del processo, nell'ambito dello spazio mediastinico, reca notevoli margini di preferenzialità per determinati quadri morbosi. Lo schema della fig. 45 reca, a tal riguardo, le più abituali probabilità sulla natura del processo, in rapporto alla sede da esso occupata.

Peraltro un'esatta definizione della natura del quadro morboso non può derivare che da esatte informazioni istopatologiche; e queste, a loro volta, esigono l'impiego di delicate metodiche a finalità bioptica.

In questo senso il posto preminente spetta alla *mediastinoscopia* (v.) alla Carlens. Essa indubbiamente consente il prelievo bioptico (di linfonodi, di frammenti di tessuto patologico) o anche la semplice ago-aspirazione del contesto dei tessuti in esame; ma il suo raggio di effettuazione è limitato alla loggia mediastinica antero-superiore.

Più perifericamente a tale sede vi è la possibilità di effettuare, quando possibile, prelievi di linfonodi extratoracici, o a sede prescalenica (biopsia alla Daniels; v. DANIELS, BIOPSIA ALLA) o a sede cervicale bassa, sopraclaveare, ascellare.

In taluni casi le esigenze di una precisa diagnosi possono comportare il ricorso ad una toracotomia esplorativa, che può — nella stessa sede dell'intervento — trasformarsi in ablativa se esistono le condizioni per l'asportazione chirurgica della formazione patologica.

Bibliografia

Bariéty M., Coury C. *et al.*, *La technique et l'emploi du pneumomédiastin artificial*, *Comun. Soc. Méd. Hop. Paris*, *17-10-1952*.
Blasi A., *Adenopatie mediastiniche*, in *Atti Giornate Mediche di Salsomaggiore, giugno 1975*.
Carlens E., *Bronchi*, 1965, **6**, 486.
Carlens E., *Dis. Chest*, 1949, **36**, 343.
Carratù L., *Arch. Monaldi*, 1973, **3**, 210.
Condorelli L., Francaviglia A. *et al.*, *Fisiopatologia clinica del mediastino*, *Relaz. 48° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1947, Pozzi, Roma.

ANTONIO BLASI E DARIO OLIVIERI

PATOLOGIA CHIRURGICA

SOMMARIO

GENERALITÀ

Il m. è la regione anatomica compresa tra la faccia interna dei due polmoni, la faccia anteriore del rachide e la faccia posteriore dello sterno e delle articolazioni condrosternali. È nello stesso tempo:

a) un *corridoio di passaggio*, che comunica in alto con il collo e in basso con la cavità addominale. Questo corridoio è percorso per tutta la sua lunghezza dall'esofago e dai vaghi, dal dotto toracico, dai nervi frenici e dalle catene del simpatico, e parzialmente dalla trachea e dai due bronchi principali, dall'aorta discendente;

b) un *carrefour*, o piuttosto il centro vascolare maggiore dell'organismo, rappresentato dal cuore e dai vasi del peduncolo cardiaco.

PREMESSA DI ANATOMIA CHIRURGICA

Dell'anatomia chirurgica del m. tratteremo solo dei riferimenti che aiuteranno a comprenderne meglio la patologia.

1) Le *due estremità* del m. sono molto differenti l'una dall'altra:

a) la *giunzione cervico-mediastinica* è diretta: questo passaggio è limitato: in avanti, dal manubrio sternale; lateralmente, dalla faccia interna degli apici polmonari

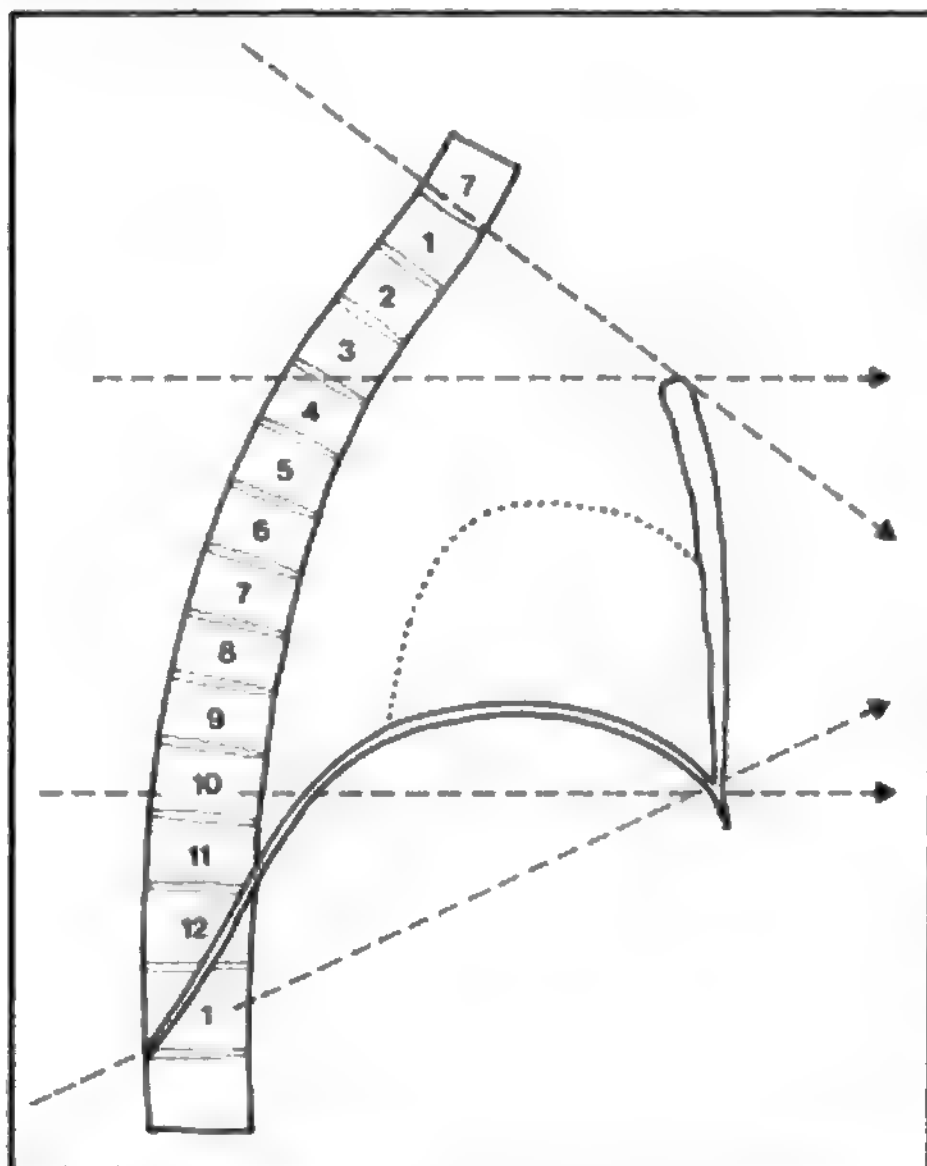



Fig. 46. Morfologia generale del m. (Per la spiegazione, v. testo).

che si appoggiano sulla I costa e sul suo diaframma fibroso; indietro, dalla faccia anteriore della I vertebra toracica.

Questo orifizio, o stretto cervico-mediastinico, è dunque, come le prime coste, disposto secondo un piano obliquo in basso e in avanti di 45° ca.: il manubrio si proietta orizzontalmente sui corpi della III o IV vertebra toracica, sebbene il piano orizzontale che passa per il manubrio sia cervicale soltanto in avanti e divenga sempre più toracico man mano che si va più indietro (fig. 46);

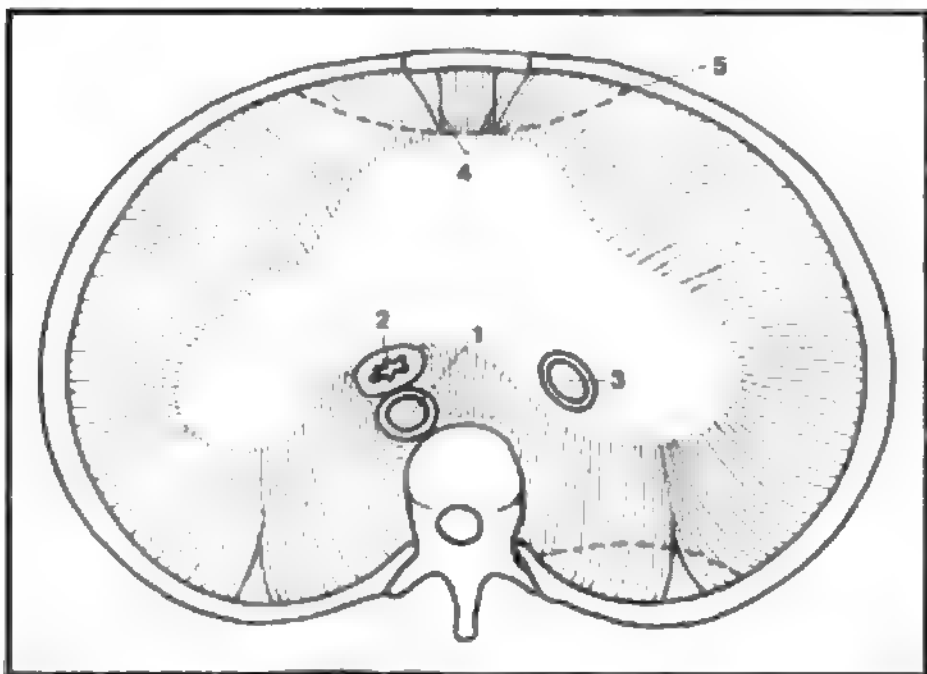



Fig. 47. Orifizi del diaframma. 1) Orifizio aortico; 2) orifizio esofageo; 3) orifizio della cava inferiore; 4) fessura di Larrey; 5) spazio retro-costoxifoideo.

b) la *giunzione mediastino-addominale* è molto differente poiché l'addome resta separato dal torace mediante il diaframma: il passaggio da un piano all'altro avviene attraverso gli orifizi naturali del diaframma stesso illustrati nella fig. 47. Ricordiamo:

che la regione di passaggio principale è posteriore;

che il diaframma rappresenta un piano curvo, convesso in alto e a direzione obliqua dall'alto al basso e dall'avanti all'indietro;

che il pavimento diaframmatico si proietta sull'VIII e sulla IX vertebra toracica, mentre i pilastri e gli orifizi posteriori corrispondono alla giunzione toracolombare della colonna.

Dunque un piano orizzontale che coincida con la parte orizzontale del diaframma è addominale in avanti e diviene toracico dopo aver intersecato la parte verticale posteriore del diaframma.

2) In una sezione sagittale l'obliquità delle due regioni di passaggio è dunque inversa, tanto che l'altezza del m. aumenta dall'avanti all'indietro: il m. prende così grosso modo la forma di un trapezio, a base minore anteriore sternale, e a base maggiore posteriore rachidea.

L'anatomia del contenuto mediastinico si può riassumere come segue.

a) Lungo la base maggiore si trova il corridoio viscerale posteriore, limitato indietro dalla faccia anteriore della colonna; l'uso vuole che si considerino come facenti parte del m. anche il tessuto sottopleurico che tappezza le facce laterali dei corpi vertebrali e i colli delle coste; è questa una zona di confine che costituisce il versante interno di ciò che si chiama il grande canale toracico posteriore, o costorachideo, lungo il quale discende la catena simpatica con i suoi rami.

b) Sulla piccola base si trova il cuore, racchiuso nel sacco pericardico, cui sovrastano i vasi del peduncolo cardiaco e cioè:

la vena cava superiore, formata dalla congiunzione delle due vene anonime, o tronchi brachiocefalici venosi;

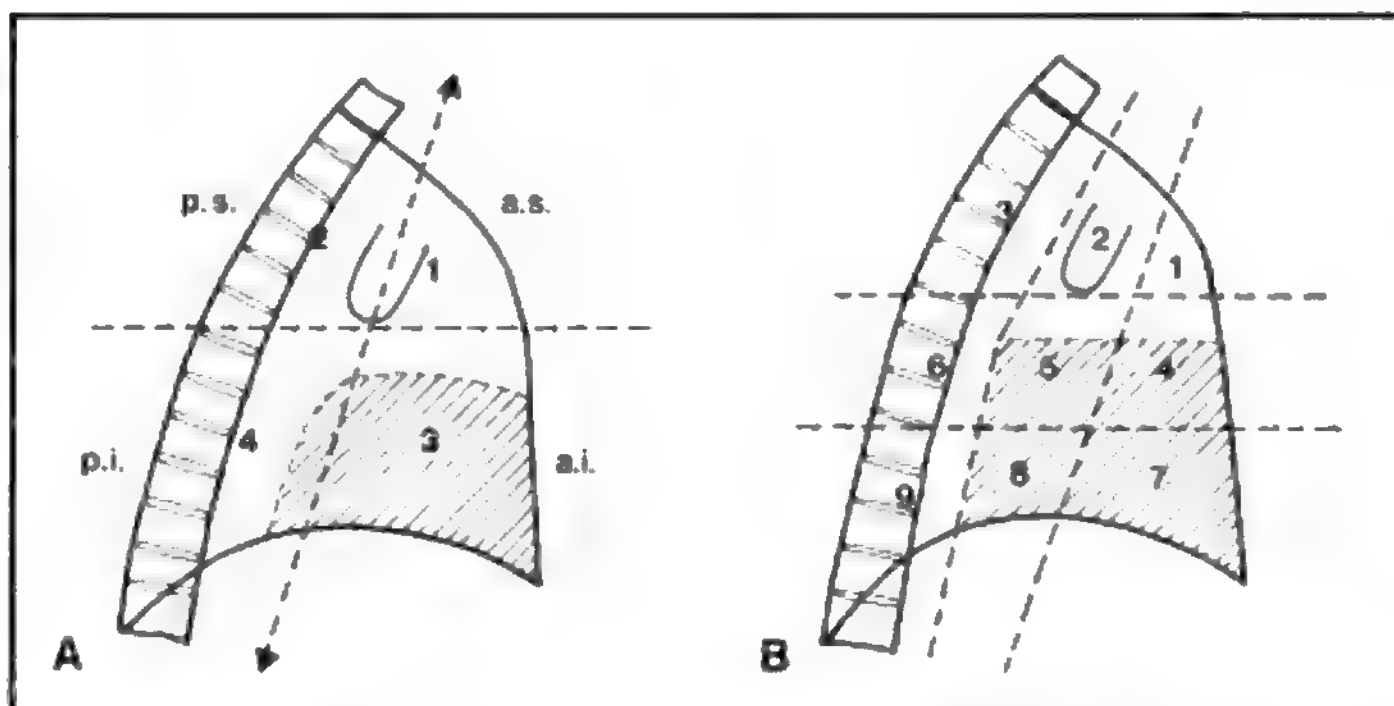
l'arco aortico e i suoi rami collaterali.

Davanti al piano vascolare e dietro lo sterno è situato il timo, costituito da due lobi uniti da un istmo centrale i cui due corni superiori passano alla base del collo per raggiungere i lobi tiroidei.

c) Nei 2/3 inferiori del m. si trova essenzialmente la massa cardiaca, appoggiata sulla parte orizzontale del diaframma; essa riduce il passaggio viscerale posteriore ad uno stretto corridoio appiattito dall'avanti all'indietro e nel quale si trova l'esofago, che è fiancheggiato a *destra* dalla vena grande azygos, a *sinistra* dall'aorta, le quali attraversano il diaframma un po' più posteriormente rispetto all'esofago.

d) Nel terzo superiore si trova, tra l'esofago e il peduncolo vascolare cardiaco, la trachea, che si divide nei suoi bronchi principali: questi sbarrano orizzontalmente il m. per penetrare nella faccia interna dei polmoni. La biforcazione tracheale, designata comunemente come «carena» (in effetti il termine corrisponde al suo aspetto endoscopico), si proietta orizzontalmente sul corpo della IV vertebra toracica (proiezione tuttavia variabile secondo la morfologia del soggetto). La carena è un repere importante al centro del *carrefour* vascolare del peduncolo cardiaco.

1) Al di sotto di ciascun bronco, un vaso a direzione sagittale o parasagittale passa dalla parte anteriore alla parte posteriore del m.: azygos a destra e arco aortico a sinistra; sempre da questo lato, il nervo ricorrente passa sotto l'arco aortico e il lega-

Fig. 48. Definizione delle logge del m. *A*) Suddivisione classica del m. in 4 logge: anterosuperiore (a.s.); posterosuperiore (p.s.); anteroinferiore (a.i.); posteroinferiore (p.i.). *B*) Suddivisione in 9 logge sulla base dei 3 corridoi e dei 3 spazi: 1) anterosuperiore; 2) mediosuperiore; 3) posterosuperiore; 4) anteromediana; 5) mediomediana; 6) posteromediana; 7) anteroinferiore; 8) medioinferiore; 9) posteroinferiore (v. testo delle coll. 618-619 e fig. 49).

mento arterioso, teso tra questo e la biforcazione dell'arteria polmonare, per portarsi dalle vicinanze dell'aorta in prossimità dell'esofago.

2) Al davanti di ciascun bronco principale, e un po' al di sotto, è situato, sempre trasversalmente, il ramo, rispettivamente destro e sinistro, dell'arteria polmonare. Le vene polmonari passano più in basso.

3) In complesso questo *carrefour* mediastinico è un incrocio di peduncoli broncoarteriosi del polmone a direzione trasversale e di vasi a direzione anteroposteriore.

e) Tra tutti questi visceri e i vasi principali, così situati, si trova un tessuto connettivo lasso di «imbottitura», più o meno adiposo secondo i soggetti, nel quale decorrono dei vasi linfatici, interrotti da stazioni linfonodali, di cui le principali sono quelle:

pre- e sottobronchiali, destra e sinistra;
sottobronchiali e retrocavali a destra;
sottobronchiali e sottoaortiche (arco) a sinistra;
iuxtafreniche (precavali a destra, iuxtaortiche e presottoclaveari a sinistra).

PREMESSA DI PATOLOGIA CHIRURGICA

L'uso ha fatto sì che la patologia del m. sia stata frammentata e sempre più ridotta al punto che quella di alcuni organi in esso contenuti non è più studiata nel capitolo delle affezioni mediastiniche.

Schematicamente si può dire che la patologia del m. è essenzialmente quella degli spazi periviscerali e perivascolari e del loro contenuto linfatico, compreso dunque il timo, organo a struttura linfatica.

Tuttavia questa restrizione è piuttosto arbitraria, come suggeriscono le seguenti osservazioni:

a) nel campo dei *tumori*, quelli che interessano l'esofago, la trachea o, eccezionalmente, il cuore o il rachide, non vengono in pratica studiati con la patologia del m.;

b) al contrario, alcune formazioni tumorali a provenienza dal collo, soprattutto i *gozzi*, sono studiati con i tumori del m.;

c) la patologia dei grossi vasi e quella del cuore non sono più studiate con quella del m., ed eventualmente vi figurano solo a titolo di discussione diagnostica;

d) nel campo della traumatologia, la patologia del m. esiste isolata solo eccezionalmente, poiché, in genere, essa dipende da una lesione viscerale o vascolare. Perciò vi s'include spesso la trattazione delle rotture dell'esofago, dei grossi bronchi e dei grossi vasi del peduncolo cardiaco. Della patologia da traumatismo cardiaco sono qui studiate solo le eventuali conseguenze che provochino danno mediastinico, essendo la traumatologia cardiaca divenuta un capitolo a sé;

e) anche nel campo della *patologia infettiva*, le malattie infiammatorie del m. sono eccezionalmente spontanee, e, di solito sono conseguenti ad una rottura viscerale più spesso esofagea, raramente tracheale o bronchiale. Una tale rottura può dipendere sia da un trauma chiuso del torace, sia da una ferita di origine esterna, sia da una lesione in corso di esame endoscopico, sia infine da un processo tumorale e/o infiammatorio.

Possono essere inoltre in causa ferite di un viscere addominale in posizione toracica ectopica, o le ferite che interessino il m. attraverso una rottura diaframmatica o ancora la rottura di un ascesso subfrenico o di origine rachidea.

PREMESSA DI SEMEIOTICA RADIOLOGICA E CHIRURGICA

La patologia del m. è, molto spesso, povera di sintomi apprezzabili all'esame obiettivo e la discussione diagnostica si basa essenzialmente sulla radiologia (v. sopra: *semeiotica radiologica tradizionale* [col. 563] e v. anche sotto [col. 619]; v. *xeroradiografia* [col. 574], *tomografia assiale computerizzata* [col. 580]).

1) Lo studio radiologico, quale che sia il procedimento utilizzato, si fonda su *definizioni topografiche*, a loro volta basate sui concetti anatomici surriportati che, anche se stabiliti arbitrariamente, rispondono a un'esigenza pratica. Alla classica suddivisione del m. in *quattro logge* (fig. 48, *A*) si è sostituita così una divisione in *nove logge*, definita essenzialmente mediante il confronto di radiogrammi standard, in sagittale e laterale (figg. 48, *B* e 49).

Per quanto riguarda le *immagini in laterale*, si distinguono tre «corridoi» verticali e paraverticali:

un corridoio posteriore, che rappresenta la porzione prerachidea del m., dove discende l'esofago, fiancheggiato, al di sotto delle vene polmonari inferiori, dai legamenti triangolari del polmone;

un corridoio centrale, occupato, nel m. superiore, dalla trachea fino alla sua biforcazione e dal piano vascolare pretracheale;

un corridoio anteriore, rappresentato dalla loggia del timo tra lo sterno e il piano vascolare, e che si restringe dal basso in alto.

Per quanto riguarda le *immagini in sagittale* e *in laterale*, si distinguono tre «spazi», separati da due piani orizzontali:

un piano che passa per la carena separa lo spazio superiore da quello medio;

un piano che passa per le vene polmonari inferiori separa lo spazio medio dallo spazio inferiore.

Abbiamo, da molti anni, osservato che i reperi riportati da molti trattati per definire i piani orizzontali (che sono: il margine

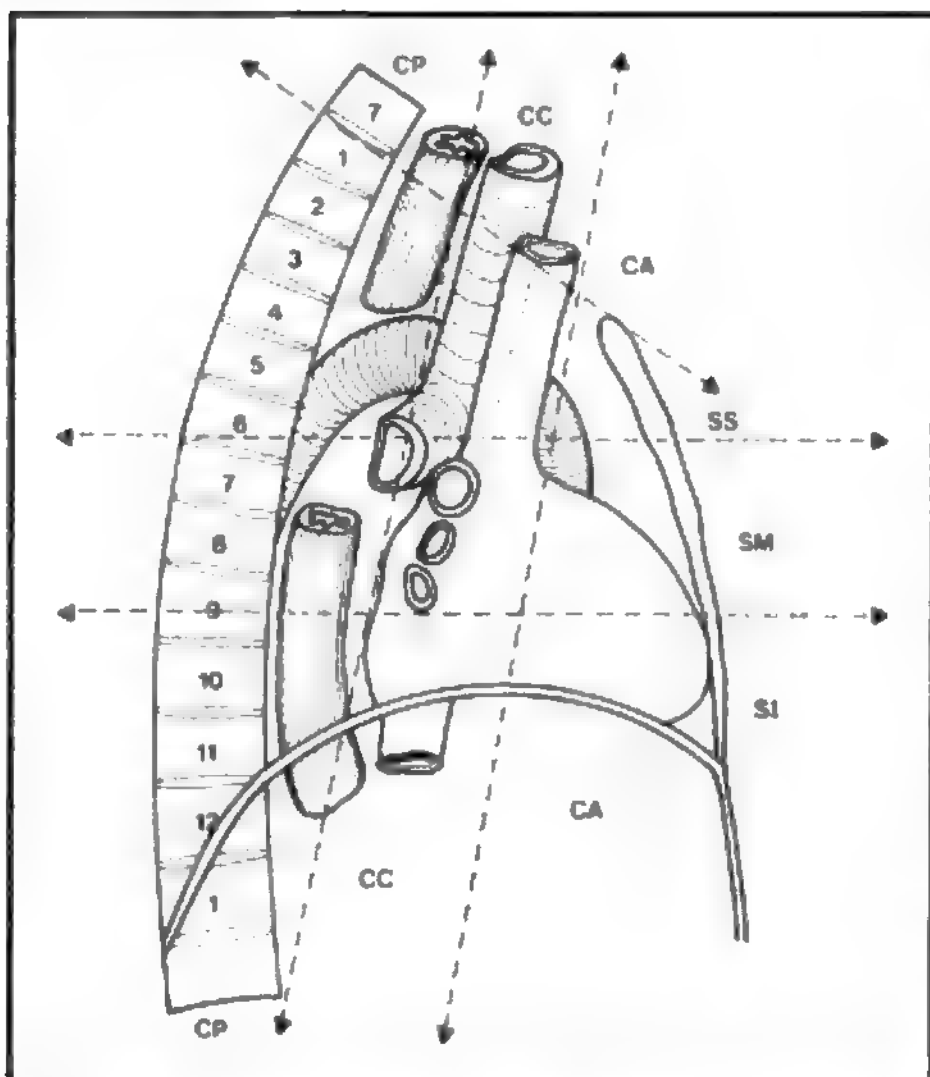



Fig. 49. Spazi e corridoi del m. Proiezione laterale. Suddivisione in 9 logge. CP) Corridoio posteriore; CC) corridoio centrale; CA) corridoio anteriore; SS) spazio superiore; SM) spazio medio; SI) spazio inferiore.

superiore dell'arco aortico e la carena), fanno sì che la loggia media sia quasi inesistente (in quanto la sua altezza viene a corrispondere al diametro dell'arco aortico), i due spazi superiori siano ristretti e in particolare lo spazio anterosuperiore diventi insignificante, ridotto a un sottile triangolo o perfino annullato nei soggetti con arco aortico in posizione alta, che si proietta sotto il manubrio sternale.

Esistono dunque, in ciascuno dei tre corridoi verticali, tre spazi (fig. 49) oltre alle nove logge. Tuttavia, i corridoi anteriore e medio non sono individuabili altro che nello spazio superiore e nella parte adiacente dello spazio medio. Ambedue, infatti, sono poi, andando verso il basso, occupati dalla massa cardiaca. Quest'ultima è situata dunque nelle logge anteroinferiore e medioinferiore e, in maniera più o meno evidente, secondo la morfologia del soggetto, occupa anche le logge anteromediana e mediomediana.

Vedremo, in particolare, a proposito dello studio dei tumori, l'importanza della topografia nell'elaborazione della diagnosi. Certamente questa sistematizzazione in logge, nonostante esse siano ben definite anatomicamente, rimane piuttosto arbitraria; queste logge non rappresentano, inoltre, una reale suddivisione del m.: è frequente che dei tumori o delle raccolte sconfinino in una o più logge vicine, od occupino totalmente molte di loro.

2) Questa topografia è valida qualunque siano le *tecniche d'individuazione e di localizzazione* adottate. Queste sono essenzialmente tre: la radiologia, la tomografia assiale computerizzata (T.A.C.), gli isotopi marcati.

La *radiologia* è la più utilizzata: eseguita con semplici radiografie di faccia e in laterale (spesso sufficienti per la diagnosi) o con i suoi accorgimenti più raffinati. Questi vanno dalle contrastografie vascolari più sofisticate, eseguite con stratigrafia secondo piani diversi (non soltanto trasversali e sagittali, ma all'occorrenza anche obliqui) all'opacizzazione dell'esofago, al pneumomediastino (le cui indicazioni tuttavia sono divenute più rare) alla lintografia, alla xeroradiografia (v. sopra, col. 574). L'esame contrastografico dell'albero tracheobronchiale è raramente utile in patologia mediastinica pura.

In secondo luogo è utilizzata la T.A.C. (col. 580), le cui sezioni sono dei veri disegni anatomici, particolarmente utili per rivelare le piccole opacità situate in zone normalmente opache ai raggi; essa permette spesso di stabilire la natura solida o liquida di un'opacità.

In terzo luogo, vi sono gli isotopi marcati (scintigrafia). La loro utilità in patologia mediastinica si è dimostrata, fino ad ora, piuttosto scarsa. La marcatura dei timomi con selenio-metionina e quella delle masse tumorali o linfonodali con isotopi diversi (tecnezio, gallio, etc.), non hanno risposto alle speranze di chi preconizzava la loro utilità.

Alla patologia del m. si attribuisce una serie di sintomi e segni di valore variabile, che verranno esposti nella trattazione delle differenti affezioni, che classifichiamo in 5 gruppi: tumori, traumi, infezioni, malformazioni congenite, patologia per contiguità.

Ciò premesso, i principali caratteri della *semeiotica mediastinica* possono così riassumersi.

1) Più della metà delle affezioni del m., i tumori in particolare, evolvono per molto tempo subdolamente e la loro individuazione è dovuta ad un casuale esame radiologico.

2) Al contrario, l'evoluzione dei tumori o dei versamenti del m. può manifestarsi con il quadro classico della *compressione mediastinica* (v. anche sopra: col. 602), che comporta quattro sintomi principali:

disfagia, per compressione dell'esofago;

tosse stridula o *cornage*, per compressione della trachea o di un bronco principale;

disfonia per paralisi ricorrenziale;

edema e cianosi della faccia, del collo e delle fosse sopraclavicolari per compressione della vena cava superiore.

Quest'ultimo è il più tipico e il più comune dei segni di compressione mediastinica. Può instaurarsi bruscamente o progressivamente, soltanto all'inizio influenzato dallo sforzo e dalla tosse. Si accompagna rapidamente ad una circolazione collaterale, che si rende manifesta con teleangettasie e/o varicosità di maggior calibro e anche ad un esoftalmo più o meno evidente. Può estendersi alle regioni pettorali e scapolari, realizzando il classico aspetto di «mantellina», e perfino agli arti superiori.

3) Tra questi due estremi, si nota spesso una sintomatologia banale, che traduce un'irritazione locale e resta una sintomatologia fittizia: tosse secca da irritazione, lieve disfagia o singhiozzo, sensazioni di fastidio retrosternale, palpitazioni o tachicardia, etc.

4) Aggiungiamo, infine, i segni di esteriorizzazione della patologia del m., che si classificano in due gruppi:

comparsa di una tumefazione o di un indurimento sternocondrale, o di linfonodi sopraclaveari, o individuazione di una massa situata dietro il manubrio sternale e/o al giugulo;

comparsa di segni semeiologici pleuropolmonari (versamento, atelettasia, etc.) o cardiaci (pericardite, fegato da stasi, etc.).

5) In complesso, tra il rilevamento radiologico fortuito e l'esistenza di un quadro raggruppante i sintomi sopra descritti, si possono immaginare tutte le possibilità intermedie, tra le quali alcune riguarderanno uno o più segni tipicamente mediastinici, mentre altre saranno più banali e meno caratteristiche.

Schematicamente, si può dire, nel campo dei tumori

mediastinici, che *a*) più della metà dei casi sono individuati da un casuale controllo radiologico; *b*) meno del 10% dei casi grazie a una sintomatologia tipica; *c*) gli altri casi rivelano una sintomatologia banale e la diagnosi sarà formulata per mezzo di una radiografia del torace; *d*) che di fronte a ogni immagine radiologica di tumore mediastinico, bisogna valutare sistematicamente la possibilità di una patologia vascolare o cardiaca.

In caso di altra patologia, il danno mediastinico molto spesso resta ugualmente discreto costituendo tuttavia, come vedremo più avanti, una grave minaccia.

Riporteremo, al termine della trattazione, una sintesi dei dati diagnostici in funzione della topografia (v. sotto: col. 652).

Fatte queste premesse, esamineremo più da vicino la patologia del m., che sarà raggruppata in tre capitoli: patologia tumorale; patologia cosiddetta «fittizia»; patologia non tumorale.

TUMORI

I tumori rappresentano la patologia del m. più frequente, comprendendo essa più dell'80% dei casi. Si possono dividere in due gruppi: il primo comprendente tumori frequenti, il secondo tumori rari o eccezionali.

Nel primo gruppo si trovano:
i timomi veri, detti linfoepiteliali;
i tumori linfonodali;
i disembriomi pluritessutali (eteroplastici);
le cisti, la maggior parte delle quali sono dei disembriomi unitessutali (omoplastici);
i tumori neurogeni.

Nel secondo gruppo si trova una grande varietà di tumori, per la maggior parte primitivi e di cui alcuni costituiscono varietà rare appartenenti al primo gruppo, che perciò saranno già stati descritti, in particolare, a proposito del timo, dei disembriomi e dei tumori neurogeni.

Timomi linfoepiteliali

I timomi linfoepiteliali rappresentano il 16% dei tumori del m.; la loro benignità è spesso difficile la affermare; infine, nel 30% dei casi, si associano a miastenia (v. anche: MIASTENIA).

Caratteri anatomici e topografici. Aspetti semeiologici e radiologici

Occupano la «loggia timica» da dove prendono origine; sconfinano spesso in basso, invadendo a volte il diaframma, e/o indietro, dove però rispettano sempre il corridoio posteriore, contro il quale le varietà voluminose ricacciano, talora, il polmone. Sono dunque essenzialmente tumori anteriori.

a) Hanno l'aspetto di un fibroma uterino: tondeggianti, bernoccoluti o plurilobati; al taglio appaiono bianco-grigiastri, solidi, poco vascolarizzati, a volte disseminati di piccole cavità pseudocistiche.

b) Aggettano più o meno verso una delle cavità pleuriche; la loro grandezza varia da quella di una noce a quella di enormi masse (tumore gigante; fig. 50) che occupano un emitorace, spingono indietro il polmone e sporgono nel lato opposto. Si sviluppano sia nel timo, che è a volte immerso nella loro compagine, sia a lato di questo (figg. 51, *A*, *B*, *C*; 52).

c) Di questi timomi linfoepiteliali esistono forme più rare: piatte o appiattite verso l'alto dalla porzione craniale del pericardio (i margini mediastinici rettilinei configurano il «fez musulmano che incappuccia il cuore»); piccole e invisibili all'esame radiologico, trovate per caso in corso di una timectomia di principio per miastenia; appiattite e diffuse sotto la pleura parietale, somiglianti ad un mesotelioma; ectopiche e situate nell'angolo cardiofrenico, a destra nove volte su dieci (forme benigne e senza miastenia).

d) Si osservano talvolta: calcificazioni nell'ambito dei grossi timomi, tumori satelliti sottopleurici, fatto questo che esclude la loro benignità, forme infiltranti, massivamente e diffusamente, tutto il m. (tumori maligni, recidive chirurgiche).

Esame istologico

Al microscopio ricordano la struttura del timo: una specie di spugna di tessuto epiteliale (termine preferito a quello di reti-

b

Fig. 50. Timoma gigante che occupa tutto un emitorace. *a*) Proiezione posteroanteriore; *b*) proiezione laterale.

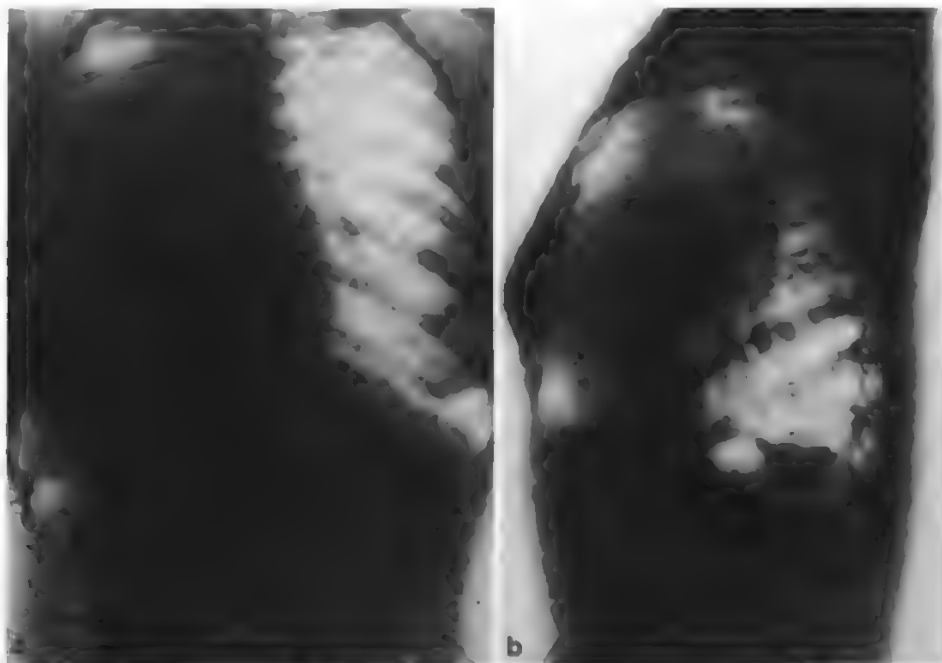
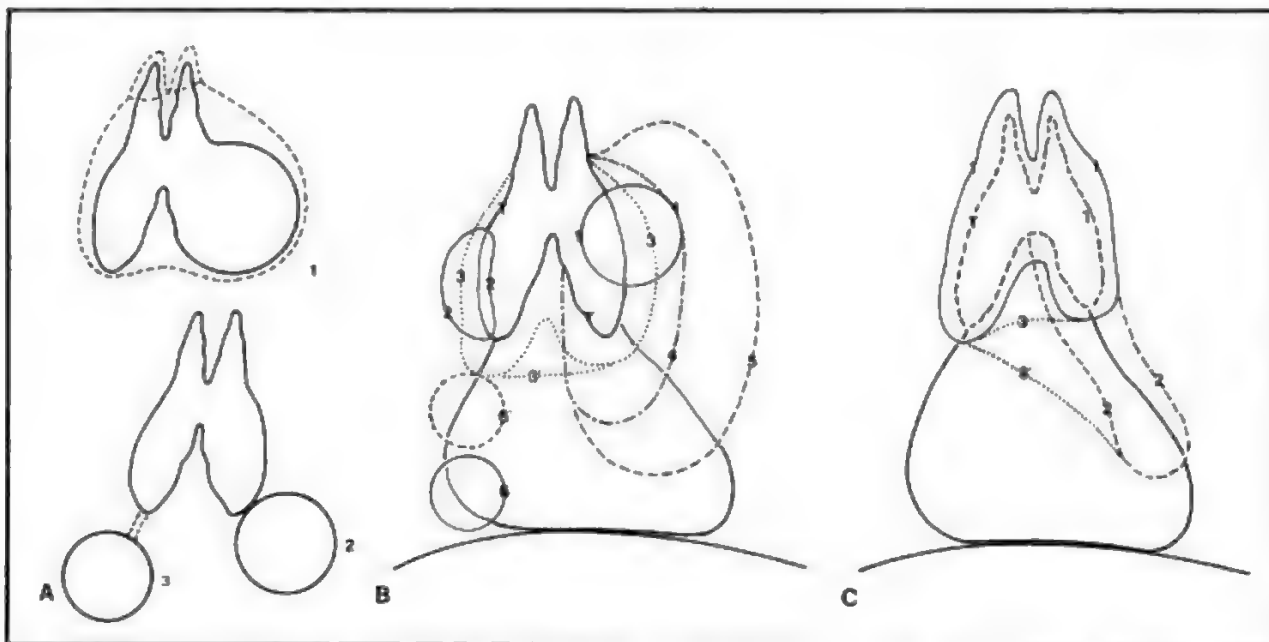



Fig. 51. Schema dei tipi morfologici di timomi. *A*): 1) timoma intratimico; 2) timoma extratimico (iuxtatimico); 3) timoma ectopico. *B*): 1) timoma a forma rotonda; 2) timoma a forma appiattita; 3, 3') timoma intratimico (uni- o bilaterale) massivo; 4) grosso timoma; 5) timoma gigante; 6, 6') timoma ectopico; T) confini del timo. *C*): 1) timoma piatto uni- o bilaterale; 2) timoma piatto su lobo ipertrofico; 3, 3') scomparsa della struttura bilaterale; T) confini del timo.

colare) con maglie occupate da linfociti T, da cui il nome di timoma linfoepiteliale (fig. 53).

La ripartizione dei due elementi può variare così come la morfologia delle cellule epiteliali, che va da piccoli elementi rotondi ad elementi fusiformi. La preponderanza epiteliale e la diminuzione dei linfociti indicano una tendenza alla malignità; quando questa è evidente, interessa unicamente le cellule epiteliali: sono stati descritti dei tumori epiteliali puri (Levine e Rosai).

Classificazione

Il confronto dei caratteri macro- e microscopici permette di classificare i tumori linfoepiteliali in tre varietà:

tumori benigni ben capsulati e senza alterazioni delle cellule epiteliali (45% dei casi);

tumori istologicamente maligni, in generale mal delimitati, e la cui componente epiteliale conferisce malignità (10% dei casi);

tumori detti «invasivi», che associano l'aspetto esteriore di un tumore maligno mal capsulato, invadente gli organi vicini, circondato spesso da tumori satelliti, a quello, microscopico, di un tumore linfoepiteliale benigno (45% dei casi).

È questa terza varietà che ha valso per lungo tempo ai tumori linfoepiteliali la denominazione di «tumori para-

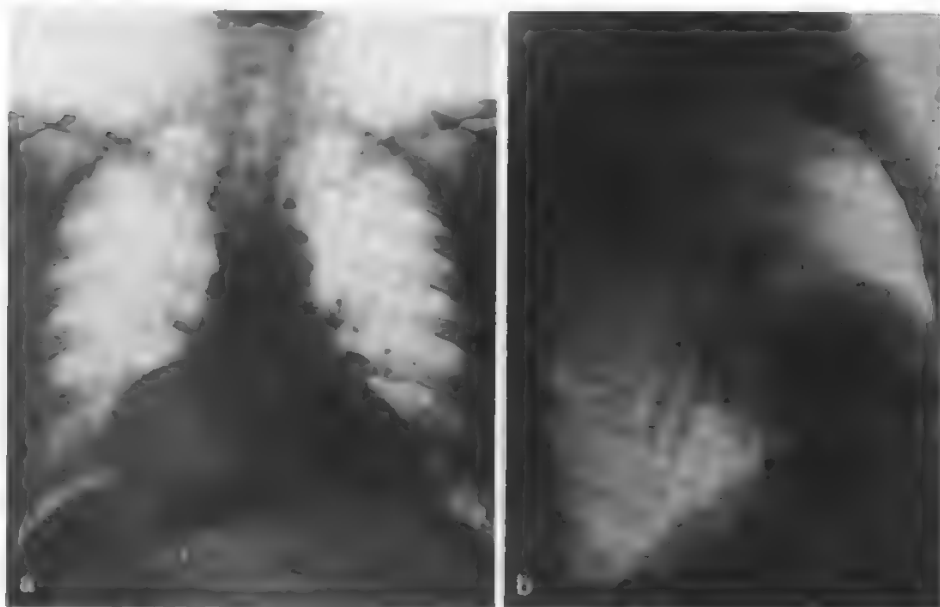



Fig. 52. Timoma ectopico. Radiografia in proiezione sagittale (*a*) e laterale (*b*).

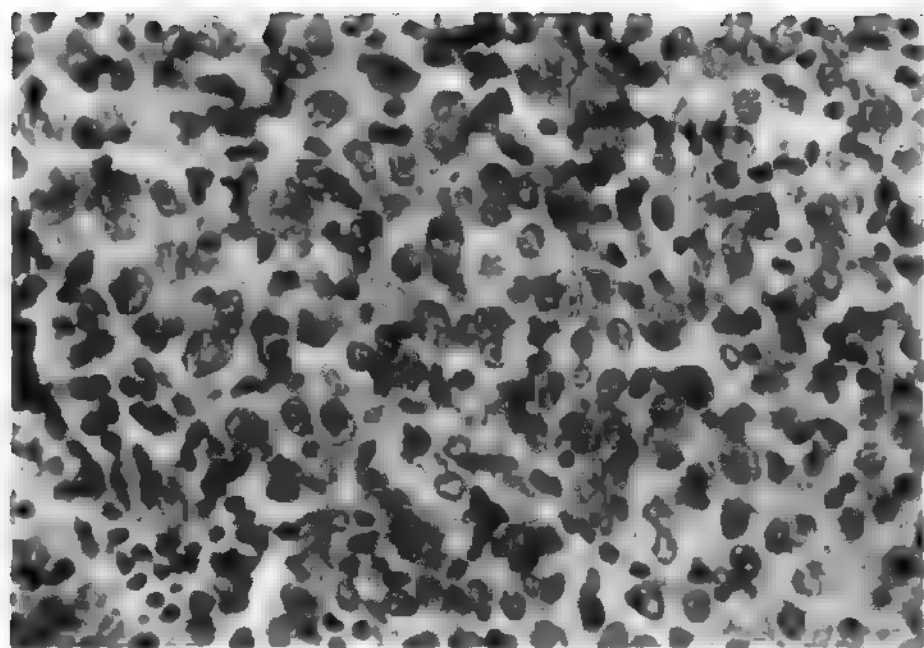



Fig. 53. Timoma linfoepiteliale. Trama epiteliale (cellule chiare) e popolazione linfocitaria (cellule scure).

dossali». Queste forme invasive sono, infatti, tumori maligni, ma dotati di malignità soltanto locale e non danno mai metastasi; la loro tendenza alla recidiva è elevata e la loro exeresi deve essere seguita da irradiazione locale. Talvolta il carattere invasivo non è ben evidente: allora, l'assenza di ogni criterio microscopico, che differenzi la componente epiteliale in maligna o invasiva, fa sì che, per prudenza, un tumore linfoepiteliale apparentemente ben delimitato deve essere considerato a iniziale carattere invasivo se sono presenti piccole zone proliferanti e/o interessamento di organi vicini anche molto circoscritto. L'aspetto macroscopico deve essere dunque accuratamente studiato.

Malattie associate

Il 35% dei tumori linfoepiteliali si accompagna ad una malattia a patogenesi immunologica.

La più frequente è la miastenia (30%). La sua associazione a un tumore del m. permette di affermare che si tratta di un timoma, tumore quasi sempre benigno o localmente invasivo, raramente maligno (per più ampi ragguagli v. MIASTENIA). Nel 5% dei casi può trattarsi: di anemia eritroblastopenica, di dis- o di ipogammaglobulinemia, di collagenosi (principalmente LES), di sindrome di Gougerot-Sjögren.

Queste condizioni morbose possono associarsi tra loro in maniera diversa. In generale la loro presenza aggrava la prognosi del tumore linfoepiteliale. Particolarmente severa è quella delle ipogammaglobulinemie.

Sintomatologia e diagnosi

Clinicamente il 50% dei tumori linfoepiteliali è scoperto per caso da una radiografia del torace; il 25-30% in occasione della diagnosi di miastenia, gli altri per l'esistenza di sintomi, tra l'altro quasi sempre banali (le sindromi mediastiniche sono rare nei tumori linfoepiteliali).

Determinante per la diagnosi è dunque la radiologia (la radiografia tradizionale, la tomografia, la flebografia timica) e la T.A.C., qualunque sia l'eventuale sintomatologia clinica.

Evoluzione e prognosi

La messa a punto dei trattamenti radiochirurgici ha modificato la prognosi delle forme maligne invasive.

Non curate, le forme benigne hanno un'evoluzione molto lenta, ma anche il rischio di una trasformazione invasiva o della comparsa della miastenia o di entrambe. Le forme maligne, o invasive fin dall'inizio, giungono molto rapidamente a complicazioni mortali da compressione mediastinica.

Dopo exeresi chirurgica, la recidiva è eccezionale per i tumori linfoepiteliali benigni. È invece frequente negli altri (80%) se non si procede a radioterapia complementare, dopo la quale la si osserva solo nel 20% dei casi. L'exeresi chirurgica, inoltre, se coesiste la miastenia, comporta il miglioramento, quasi la risoluzione di quest'ultima, nel 50% dei casi.

L'irradiazione (principalmente cobaltoterapia) resta il trattamento di elezione: dopo una toracotomia esplorativa, dopo l'exeresi parziale di un timoma invasivo, in caso di recidiva dopo exeresi chirurgica isolata. Essa procura più del 50% di stabilizzazioni per un periodo di 2-3 anni, e a volte guarigioni insperate.

La recidiva dopo trattamento combinato ha prognosi fatale nei 18 mesi successivi alla recidiva stessa.

Altri tumori del timo

Anche se la classificazione dei tumori del timo ha attualmente una sistematizzazione più chiara, grazie, tra l'altro, a dati embriologici e alla microscopia elettronica; essa non è, tuttavia, ancora totalmente risolta.

Le classificazioni più recenti (Rosai e Levine), riferendosi all'embriologia del timo, distinguono: tumori nati da elementi costituenti il timo (timomi linfoepiteliali e epiteliali puri, linfomi provenienti da timociti); tumori nati da cellule «ospiti» della loggia timica o dallo stesso parenchima ghiandolare; carcinoidi nati da cellule neuroendocrine; seminomi e disembriomi nati da cellule germinali. Bisognerà aggiungervi le localizzazioni di una malattia di Hodgkin limitata ai linfociti timici e i lipotimomi legati allo sviluppo ipertrofico del tessuto adiposo nel corso dell'involuzione timica.

La nozione di «cellule ospiti» e la presenza di colonne linfocitarie nei linfonodi che circondano la loggia timica mostrano ugualmente quanto sia difficile, in molti casi, affermare che si tratta veramente di un tumore del timo.

Ciò che segue si fonda sull'aspetto macroscopico, così come lo vede il chirurgo aprendo il torace, e divide i tumori non-linfoepiteliali in 3 gruppi.

Timomi non-linfoepiteliali (o pseudotimomi)

Assomigliano ai veri timomi e sono generalmente di piccolo o medio volume. Solo l'esame microscopico precisa la natura di questo pseudotimoma, di cui esistono 4 varietà:

1) il timoma di Hodgkin è una localizzazione, apparentemente isolata, della linfogranulomatosi nel timo: beneficia del trattamento della malattia di Hodgkin, anche se si è potuta realizzare la sua exeresi; 2) i seminomi; 3) i carcinoidi; 4) i disembriomi del timo, che sono tutti più rari del timoma di Hodgkin.

Sono anche di rara osservazione gli epiteliomi, a cellule rotonde o fusiformi (*spindle cells*), che sarebbero per alcuni solo delle varietà epiteliali pure del tumore linfoepiteliale.

Tutti questi tumori hanno un sicuro potenziale di malignità e la loro exeresi deve essere seguita da radioterapia. Non si accompagnano mai a miastenia. Può somigliare ad un timoma anche il linfoma benigno di Castleman (v.).

Cisti solitaria del timo e lipotimoma

Il secondo gruppo riguarda due tumori molto diversi, ma la cui origine timica è indiscutibile:

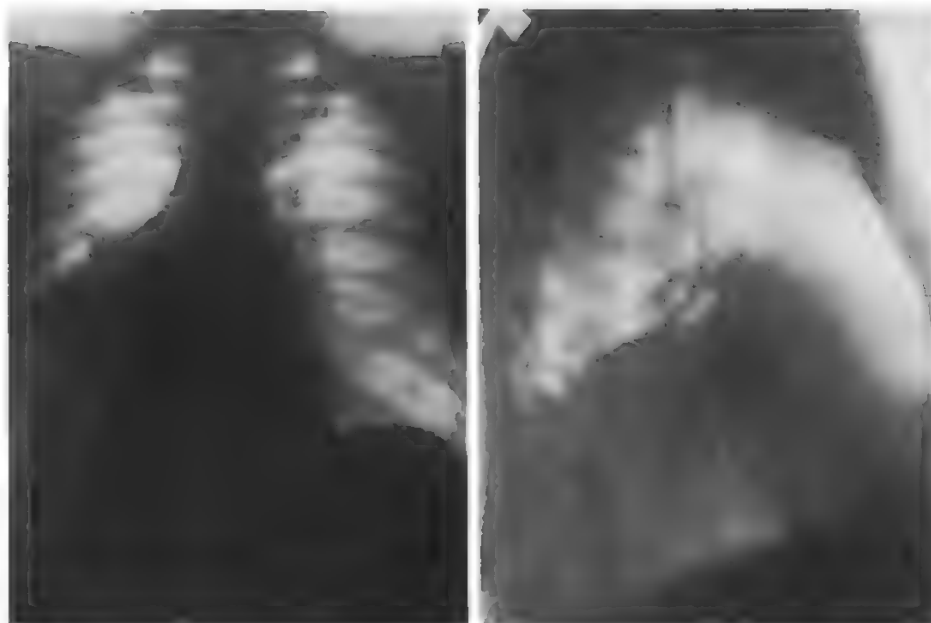



Fig. 54. Lipotimoma benigno. La massa di tessuto adiposo prende origine dal timo, scende lungo il pericardio fino al diaframma e occupa tutta la base di un emitorace. *A sinistra*, proiezione posteroanteriore; *a destra*, proiezione laterale.

a) la *cisti solitaria del timo*, a parete sottile e trasparente (che presenta al microscopio degli isolotti di tessuto timico), racchiude un liquido sieroso, e si sviluppa generalmente in uno dei lobi timici, qualche volta a lato del timo. È un tumore benigno (differisce dalle lacune cistiche che scavano a volte la massa fibromatosa dei tumori linfoepiteliali) e non raggiunge mai un grande volume;

b) il *lipotimoma*, sempre benigno, è un'enorme massa di tessuto adiposo che prende origine dal timo e che, lungo il pericardio, discende fino al diaframma e occupa tutta la base di un emitorace, potendo disturbare la meccanica cardiaca. Alla radiografia si vede localizzato nei corridoi anteriore e medio (fig. 54). La presenza di isole timiche nella massa adiposa permette la diagnosi e comporta una prognosi rassicurante.

Tumori della loggia timica

L'ultimo gruppo, piuttosto eterogeneo, comprende tumori diversi che sono situati o che hanno preso origine nella loggia timica, ma la cui reale origine timica è ancora discussa, in quanto spesso difficile da dimostrare.

Questi tumori si classificano in due sottogruppi.

Il primo è quello dei linfomi, che saranno esaminati più dettagliatamente nel capitolo successivo (col. 628).

Il secondo raccoglie tumori diversi classificati come: epiteliomi, adenocarcinomi, tumori connettivali diversi, corioncarcinomi, germinomi, paragangliomi, tumori paratiroidei, tumori «screziati» (*tumeurs bigarrées*) e, spesso, tumori «inclassificabili». A volte questi tumori appaiono come primitivi, altre volte sono metastatici, in maniera più o meno evidente; sono tutti francamente maligni o ad alto potenziale di malignità: se la loro exeresi è possibile, deve essere seguita da radioterapia.

Tutti i tumori di questo gruppo occupano la loggia timica e talvolta sconfinano da questa. Malgrado ciò, è arbitrario classificarli come tumori del timo, poiché: o non hanno affatto la struttura microscopica dei timomi linfoepiteliali, o non si può stabilire, dal punto di vista macroscopico, se si siano sviluppati a spese del timo.

Inoltre, di fronte ad un tumore che occupa in maniera massiva il m. anteriore, nel quale è divenuto impossibile identificare il timo, chiuso nella massa tumorale, non si può dire se il tumore stesso abbia preso origine dal timo o in prossimità di questo. È dunque preferibile, in assenza di criteri micro- o macroscopici di certezza, parlare non di tumori del timo, ma di tumori della loggia timica e ciò a maggior ragione in quanto a volte si tratta di metastasi provenienti da un focolaio primitivo sconosciuto.

Tumori linfonodali. Linfomi. Adenopatie

Costituiscono una patologia frequente, che bisogna distinguere, dal punto di vista macroscopico, in due gruppi.

Masse tumorali linfonodali

Può trattarsi di conglomerati di linfonodi molto ipertrofici, o di masse diffuse, infiltranti e occupanti, più o meno totalmente, gli spazi superiore e medio dei corridoi anteriore e medio. Rappresentano il 15% dei tumori del m.

Si tratta quasi sempre di linfomi, già descritti a proposito dei tumori del timo: malattia di Hodgkin (in questo caso, manifestazione molto diversa dal timoma hodgkiniano), linfo- e reticolosarcomi, emopatie diverse (malattia di Waldenström, etc.), talvolta affezioni angioimmunitarie. Assai frequentemente queste sono metastasi massive di un cancro, situato a distanza o nelle vicinanze (bronchi, tiroide), e che, al microscopio, assumono spesso un aspetto poco differenziato. La tbc può dare, oggi molto raramente, adenopatie simili (tbc pseudotumorale massiva).

Unilaterali o bilaterali che siano, queste masse hanno dei contorni più o meno irregolari, invadono massivamente il m., si spingono spesso verso il collo o verso i peduncoli polmonari; sono frequentemente associate a localizzazioni intertracheobronchiali, non sempre facili a vedersi con la radiografia. Il loro aspetto, per l'occhio esercitato, ricorda subito l'infiltrazione linfonodale massiva del m., neoplastica nove volte su dieci.

All'apertura del torace non si può più, in genere, distinguere le normali strutture del m., che, inoltre, è a volte circondato da linfonodi ben isolati e spesso voluminosi. Queste masse sono inestirpabili chirurgicamente, salvo eccezioni. Il loro aspetto microscopico permette

spesso di porre una diagnosi sicura, ma a volte si osservano degli aspetti difficili da classificare, come abbiamo già ricordato a proposito dei tumori diversi del timo; ugualmente, se si tratta di linfomi, è in genere impossibile stabilire se essi abbiano origine dal timo o dai linfonodi vicini.

Queste masse mediastiniche sono spesso isolate e la ricerca di altri focolai o di altre manifestazioni cliniche o biologiche resta negativa: la diagnosi non può allora fondarsi che sulla biopsia.

Altre volte, invece, vi sono manifestazioni extratoraciche associate, come le localizzazioni linfonodali cervicali, lomboaortiche (scoperte con la linfografia) o in altre sedi, alcune delle quali permettono una facile biopsia, decisiva per la diagnosi. Queste localizzazioni extratoraciche sono proprie generalmente dei linfomi, ma si riscontrano anche nei tumori linfonodali metastatici.

Altre volte queste masse mediastiniche fanno seguito a manifestazioni più specifiche di alcune affezioni, quali:

splenomegalia, febbre, prurito, eosinofilia, reazioni tubercoliniche cutanee negative, etc., in caso di morbo di Hodgkin;

alterazioni del quadro ematologico che si accompagnano ad alcuni linfosarcomi o reticolosarcomi;

sindromi paraneoplastiche diverse negli altri casi, soprattutto frequenti nel cancro di origine bronchiale.

Caratteri clinici. – Al di fuori dei sintomi di un'eventuale malattia associata, queste masse neoplastiche linfonodali si traducono spesso clinicamente in sindromi mediastiniche, in particolare da compressione della cava superiore; anche la paralisi del ricorrente è una delle loro manifestazioni più comuni, a volte precoce. Tuttavia, un certo numero di queste linfadenopatie neoplastiche sono scoperte per caso in corso di un esame radiologico di routine. Un esame ematologico completo che includa lo studio del midollo osseo è indispensabile alla diagnosi. Se la loro evoluzione non è molto rapida, esse hanno talora tendenza a invadere il piastrone condrosternale.

Evoluzione e prognosi. – L'exeresi chirurgica di queste masse linfonodali è resa impossibile dalla loro tendenza infiltrante e, contrariamente ai timomi, esse non beneficiano affatto di un'exeresi parziale, che la loro ricca vascolarizzazione, d'altra parte, renderebbe pericolosa.

In assenza di una biopsia linfonodale caratteristica, di un quadro ematologico specifico o di una sintomatologia particolare che permetta di formulare la diagnosi, bisogna andare a cercare quest'ultima nella massa stessa, che si raggiungerà con la mediastinoscopia o con una minitoracotomia o, anche, con una mediastinotomia. È in questo senso che si pone eventualmente l'indicazione chirurgica come mezzo per arrivare alla diagnosi.

L'importanza di una diagnosi precisa è fondamentale in quanto, anche se nel loro insieme questi tumori linfonodali hanno una prognosi grave o riservata, non si deve dimenticare che:

se si tratta di un morbo di Hodgkin, e se la localizzazione mediastinica è unica, si ottiene (eccettuate le forme al IV stadio) più del 60% di guarigioni con l'associazione chemioterapia-radioterapia;

se si tratta di linfoma non-Hodgkin, con gli stessi mezzi terapeutici si raggiunge difficilmente il 30% di guarigioni e il 20% di stabilizzazioni per qualche anno; i migliori risultati percentuali si hanno nei linfosarcomi aleucemici e senza localizzazione extratoracica;

se si tratta di masse metastatiche, la prognosi è molto grave, fatale a breve termine nei cancri originati nei bronchi o in diversi visceri, un po' meno grave nelle metastasi tiroidee, in cui lo ^{131}I e la cobaltoterapia permettono talvolta sopravvivenze insperate, anche se segnate da gravi sequele.

Linfadenopatie mediastiniche isolate

La loro localizzazione abituale non differisce da quella delle masse tumorali linfonodali; si tratta però di una o più formazioni ben delimitate, di volume più o meno cospicuo, a margini regolari, o più o meno bernoccolute, che provocano un'opacità radiologica che può somigliare ad un qualsiasi tumore del *carrefour* anteriore del m.

La loro natura può essere identica a quella delle masse tumorali linfonodali, di cui esse sono spesso la manifestazione iniziale. Tuttavia possono essere dovute ad altre cause, che solo raramente danno invasione progressiva del m.

1) La *tbc*, un tempo frequente, si osserva essenzialmente negli abitanti dei Paesi cosiddetti «in via di sviluppo». Anche se le linfadenopatie mediastiniche sono più spesso unilaterali, questa tuttavia non è una caratteristica regolare. A volte si osserva una sindrome clinica costituita da linfonodi cervicali, tbc polmonare con prima infezione recente e reazioni cutanee esplosive, che orienta la diagnosi; a volte esse restano isolate, e solo un approccio chirurgico ne stabilirà la natura.

La loro evoluzione spontanea può essere grave: fusione caseosa; perforazione in un organo o viscere vicino; insemenzamento polmonare, etc. I farmaci antitubercolari assicurano sette volte su dieci la loro regressione e la loro scomparsa. Alcune forme resistenti possono giustificare un'exeresi complementare.

2) La *sarcoidosi* (v.) si riscontra con una certa frequenza; essa provoca linfopoliadenopatie, in genere bilaterali, e predominanti da un lato. Abitualmente, queste sono scoperte per caso da una radiografia del torace; il procedimento diagnostico resta sempre lo stesso:

talora esiste un quadro radiologico (adenopatie degli ili, associate a immagini micronodulari nel parenchima polmonare), che, insieme a quello clinico (linfonodi superficiali con cutireazione negativa) orienta la diagnosi;

talora l'immagine mediastinica resta isolata, le biopsie dello sperone bronchiale sono negative e bisogna decidere per l'approccio diretto, poiché la reazione di Kveim, anche se molto specifica, rende necessaria un'attesa di molte settimane prima di poter essere interpretata.

Infine una eventualità rarissima è che linfadenopatie toraco-mediastiniche della sarcoidosi siano associate all'eritema nodoso (sindrome di Löfgren).

L'evoluzione è in generale benigna, abbreviata dalla corticoterapia (per chi ci crede!). La compressione mediastinica è eccezionale. Il rischio più grave è quello di una fibrosi polmonare se, al momento della diagnosi, esisteva già un danno parenchimale.

3) Le altre cause sono molto più rare. Bisogna ricordare:

la malattia di Brill-Symmers, la cui identità sembra perdersi nelle nuove classificazioni dei linfomi non-Hodgkin (v. LINFOMI);

ciò che si designa col termine vago «linfomi» del m., riferendosi a masse a struttura linfonodale che non si possono classificare come linfomi veri e propri o come linfadenite tubercolare o sarcoidotica, e di cui alcuni appartengono probabilmente alle affezioni di origine immunitaria (linfadeniti angioimmunoblastiche o LAI [v. LINFADENOPATIA ANGIOIMMUNOBLASTICA]);

ciò che si designa con il termine «granuloma del m.» che si localizza di preferenza dietro l'angolo azygos-cava, e può evolvere verso il corridoio posteriore procurando a volte disfagia. Si tratta di residui linfonodali senza speci-

ficità, chiusi in una pseudocapsula, costituita dagli organi vicini e dalla pleura mediastinica.

Questi residui linfonodali possono quindi essere estirpati: bisogna resecare il «coperchio» di pleura mediastinica e vuotare il contenuto, che è magma di aspetto caseoso o granuloso. L'origine di questi granulomi è una linfadenite, con concomitante periadenite, che si incista nel tessuto cellulare mediastinico, fra pleura, vasi e altre strutture vicine, mentre il linfonodo si colliqua in questa loggia, il cui contenuto, al microscopio, presenta qua e là alcune strutture linfatiche. La causa più frequente di questi granulomi sembra essere, in Europa, la tbc, negli U.S.A., invece, la coccidioidomicosi e l'istoplasmosi.

4) Infine, talvolta ci si può trovare di fronte ad una linfadenopatia che al microscopio non può essere classificata in un quadro conosciuto. Bisogna allora sempre prendere in considerazione la possibilità di una metastasi isolata, istologicamente atipica, di un cancro asintomatico e ancora occulto.

Disembriomi eteroplastici

Considerati in altri tempi come i più frequenti tra i tumori del m., sono in realtà meno numerosi dei timomi e dei tumori linfonodali, rappresentando il 10% del totale.

Sede

La loro sede è la stessa dei timomi, ma in essi non sono state osservate forme ectopiche nell'angolo cardiofrenico. Il loro volume è variabile: se piccoli o medi, si sviluppano, da un lato o dall'altro, senza predominanza; se grandi o addirittura giganteschi danno spesso un'immagine radiologica di opacità bilaterale anche se predominante in uno dei due lati (fig. 55).

Molto raramente si riscontrano dei disembriomi eteroplastici posteriori negli spazi superiore e medio, eccezionalmente nell'inferiore (sono state pubblicate alcune osservazioni di teratomi sviluppatisi all'interno del pericardio).

I rimaneggiamenti embriologici di cui le quattro logge anteriori e superiori sono sede (evoluzione degli archi e delle fessure branchiali e riorganizzazione dei tronchi vascolari maggiori), spiegano come questi disembriomi eteroplastici vi si localizzino elettivamente.

Anatomia patologica

Il loro aspetto anatomopatologico macroscopico è variabile:

a volte sono molto regolari, sferoidali, di consistenza più o meno omogenea, e mostrano al taglio aree solide e cavità pseudocistiche alternate;

a volte sono bernoccoluti, irregolari, molto eterogenei e mostrano al taglio delle isole solide di consistenza diversa: molli e gelatinose o compatte e dure e zone di cavitazione talora estese. Nell'ambito di queste isole si possono riscontrare aree di tessuto osseo o cartilagineo, denti, ciuffi di peli o di capelli: è l'aspetto di un teratoma, la cui struttura è a volte «pseudoembrionaria». Sono tumori che danno immagini radiologiche di ossificazione o di calcificazione, uniche o multiple, talora persino quella tipica di un dente incluso.

Istologia patologica

L'esame istologico, ricalcando l'aspetto macroscopico, ne distingue due varietà:

da una parte i più frequenti disembriomi eteroplastici didermici, originati da due foglietti embrionali, l'endoderma e l'ectoderma;

dall'altra, i disembriomi eteroplastici tridermici, l'espressione più tipica dei quali è quella dei teratomi «pseudoembrionari», la cui genesi è spiegata dalla persistenza nell'ambito mediastinico di un «germe» capace, per partenogenesi, di trasformarsi in una sorta di «embrione mostruoso».

Diagnosi

I disembriomi eteroplastici sono, nella maggioranza dei casi, dei tumori benigni senza tendenza alla trasformazione maligna, ma che possono comprimere pericolosamente gli organi vicini, o insinuarsi tra questi o in questi fistolizzarsi: fatti questi che rendono impossibile la loro exeresi completa. L'escissione incompleta porta quasi sempre ad una recidiva inestirpabile, anche se sempre benigna, ma tanto più grave in quanto questi tumori sono assolutamente insensibili alle radiazioni ionizzanti.

Esistono tuttavia dei casi di disembriomi eteroplastici maligni, che sarebbero di solito forme maligne dall'inizio;

a b

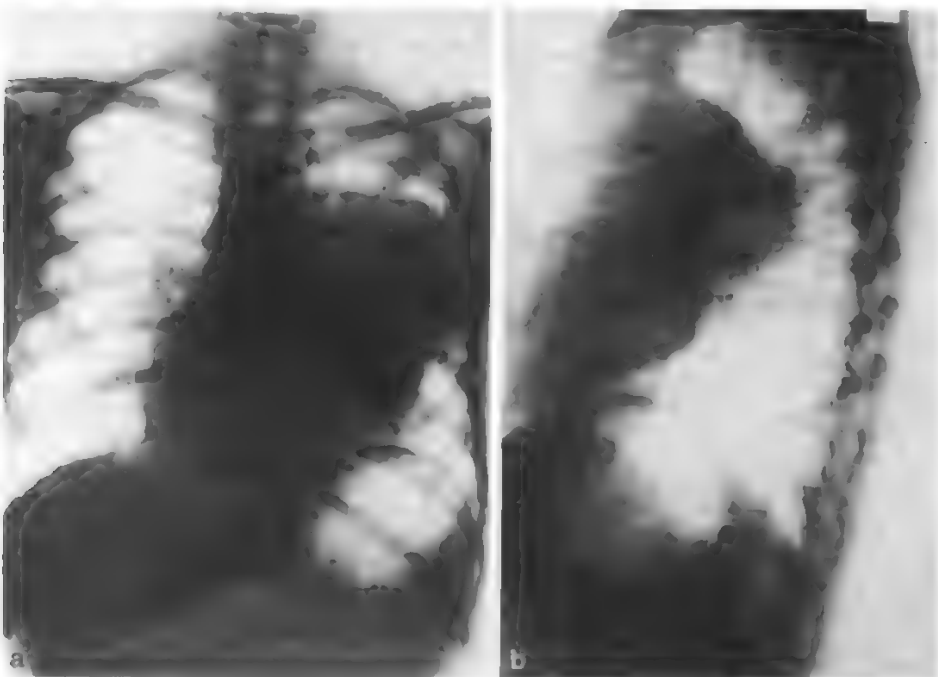



Fig. 55. Disembrioma eteroplastico: proiezione sagittale (*a*); proiezione laterale (*b*).

alcuni di questi tumori, a predominanza unitessutale, sono attualmente classificati come «carcinomi embrionari». Tra questi ha una particolare individualità il corioncarcinoma mediastinico. Esso è a volte secondario ad una localizzazione genitale (postmolare nella donna, testicolare nell'uomo); altre volte è primitivo e presenta sempre la peculiarità di secernere gonadotropina corionica (HCG). Il reperimento di questo ormone nel sangue e nelle urine ne permette la diagnosi. La sua prognosi è molto più severa del corioncarcinoma a localizzazione genitale nonostante le possibilità della chemioterapia e della chirurgia. I disembriomi eteroplastici non si accompagnano a malattie determinate, come ad es. alcuni linfosarcomi si accompagnano a leucemia o alcuni timomi alla miastenia. Solo eccezionalmente sono stati descritti casi di sindrome miastenica in concomitanza con disembriomi eteroplastici che presentavano aree di tessuto timico. Tuttavia la loro diagnosi è a volte facilitata da alcuni dati clinici e strumentali:

a) aspetti radiologici di calcificazione e/o di denti inclusi;

b) presenza di peli nell'escreato, talora espettorato a vomica, sintomo molto raro, ma patognomonico;

c) presenza di gemellarità nella famiglia del paziente;

d) segni di endocrinopatia: pubertà precoce, ginecomastia, ipertiroidismo, etc.

Evoluzione

L'evoluzione spontanea dei disembriomi eteroplastici è sempre grave. La prognosi è fatale alla fine di un periodo, che può variare da 1 a 15-20 anni, a causa della progressiva compressione mediastinica, e a volte la morte è conseguenza della fistolizzazione del tumore, che può avvenire sia nell'esofago e/o nell'albero respiratorio, con gravi complicazioni infettive che interessano il tumore stesso e il m., sia in un grosso vaso, con emorragia catastrofica.

Trattamento

Il solo trattamento possibile è l'estirpazione chirurgica totale. Questi tumori sono infatti radioresistenti e la recidiva dopo exeresi parziale è al di là di ogni possibilità terapeutica. L'asportazione di un disembrioma eteroplastico avanzato può dunque giustificare, eventualmente, la messa in opera di tecniche eccezionali, quali la circolazione extracorporea e l'ipotermia controllata.

Quanto ai rari disembriomi eteroplastici maligni, essi sono sempre inestirpabili e di prognosi rapidamente fatale, qualsiasi atto terapeutico si possa tentare.

Cisti del mediastino e disembriomi omoplastici

La loro frequenza è di ca. il 12% dei tumori del m. In base alla loro origine se ne distinguono quattro varietà.

Cisti sierose

Le cisti sierose sono legate ad un difetto di suddivisione della cavità sierosa pleuropericardica primitiva, e rappresentano, in certo qual modo, l'evoluzione cistica di un diverticolo del pericardio.

Hanno le seguenti caratteristiche:

sono costituite da una parete fine e trasparente, formata da uno strato fibroso sottilissimo che presenta un rivestimento sieroso, non sempre ben individualizzabile e/o completo;

racchiudono liquido sieroso limpido, a volte incolore come acqua di roccia;

sono neoformazioni assolutamente benigne, che non

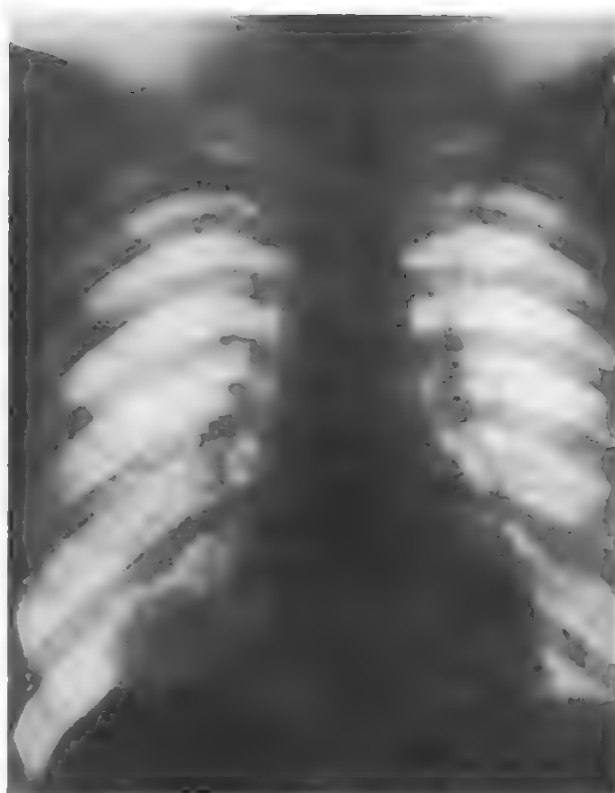



Fig. 56. Cisti pleuropericardica dell'angolo cardiofrenico destro.

degenerano mai, non raggiungono un volume cospicuo e non danno disturbi da compressione;

comunicano a volte con il pericardio attraverso un sottile canale o vi sono attaccate per mezzo di un peduncolo, vestigio del suddetto canale; più spesso sono libere, sporgenti nella cavità pleurica.

Si localizzano elettivamente ai limiti superiore ed inferiore del sacco pericardico e precisamente:

in basso, nell'angolo cardiofrenico, a destra nell'80% dei casi (fig. 56);

in alto, al di sopra e davanti al peduncolo polmonare, dunque al confine tra corridoio anteriore e medio.

Possono tuttavia localizzarsi in un punto qualsiasi o sulle facce laterali del m.

La loro evoluzione spontanea è del tutto benigna, essendo lesioni che sono e rimangono completamente asintomatiche. Se si è assolutamente certi della diagnosi, bisogna astenersi da qualsiasi intervento chirurgico; la toracotomia è infatti giustificata solo dal dubbio diagnostico, che tuttavia può sussistere in molti casi.

Disembriomi cistici omoplastici

Relativamente frequenti, i disembriomi omoplastici sono essenzialmente delle cisti originate dal tubo digerente primitivo e dai suoi derivati. Essi sono:

quasi sempre delle cisti «broncogene», il cui rivestimento interno è di tipo mucosa bronchiale (8% del totale dei tumori mediastinici);

a volte delle cisti «paraesofagee», il cui rivestimento interno è di tipo mucosa digestiva: più spesso esofagea (0,8%);

eccezionalmente delle cisti miste, che associano zone di tessuto respiratorio a zone di tessuto digestivo.

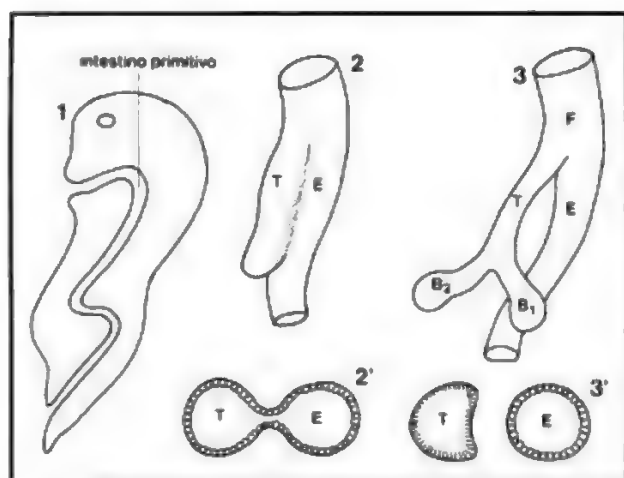



Fig. 57. Sviluppo dell'intestino primitivo anteriore dell'embrione. 1, 2 e 3) Sdoppiamento dell'intestino primitivo anteriore da cui hanno origine la trachea (T), la faringe (F), l'esofago (E) e i grossi bronchi (B_1, B_2). 2') Divisione non ancora avvenuta: mucosa di tipo digestivo. 3') Divisione avvenuta: mucosa digestiva nell'esofago e respiratoria nella trachea.

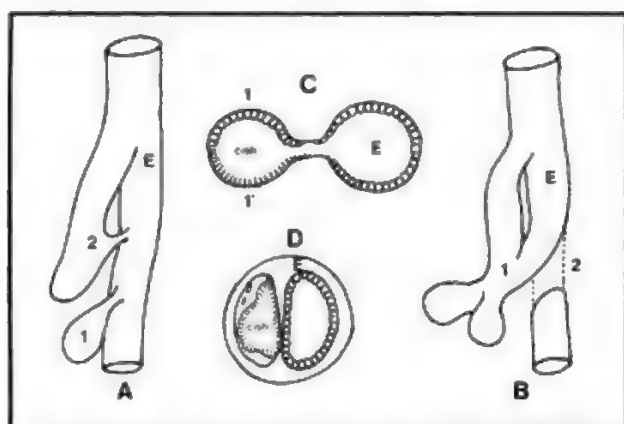



Fig. 58. Difetto di sdoppiamento dell'intestino primitivo anteriore. *A*) Formazione di cisti paraesofagee (1) e di cisti broncogene (2) comunicanti con l'esofago (E). *B*) Formazione di fistole (1) e atresie esofagee (2). *C*) Cisti comunicante con l'esofago, rivestita di mucosa digestiva (1) e respiratoria (1'). *D*) Cisti intramurale dell'esofago.

Questi tumori sono la conseguenza di un difetto di sdoppiamento dell'intestino primitivo anteriore, sdoppiamento dal quale originano la trachea e i grossi bronchi. Uno sdoppiamento aberrante localizzato porta alla formazione di una cisti che fa parte del quadro generale delle «duplicazioni» del tratto digestivo (figg. 57 e 58).

Queste cisti provengono quindi da un tessuto unico già differenziato: sono dei disembriomi omoplastici. Una volta separate dall'esofago primitivo, la loro mucosa subisce quasi sempre la trasformazione abituale di tipo bronchiale, ma una volta su dieci conserva il suo carattere di mucosa digestiva acquistando gli aspetti propri di qualunque tratto del tubo digerente (più spesso esofago) o mantenendo un aspetto embrionale.

Queste considerazioni embriogenetiche spiegano come queste cisti siano situate lungo il tratto aereo-digestivo, cui esse sono a volte attaccate per mezzo di un sottile cordone, eccezionalmente percorso da un canalino, come

la parete di alcune cisti broncogene racchiuda a volte degli abbozzi cartilaginei e come alcune di queste, insufficientemente evolute, restino incluse nello spessore della mucosa esofagea; come quelle la cui mucosa non ha subito la trasformazione abituale in mucosa bronchiale siano più spesso di tipo esofageo, ma a volte rivestite da mucosa gastrica (alcune volte sede di ulcera peptica) ovvero intestinale oppure anche pluridigestiva.

I disembriomi omoplastici sono dunque formazioni del corridoio posteriore del m., ma possono raggiungere il corridoio medio. Se ne distinguono tre tipi.

1) Le *cisti superiori* (fig. 59) sono situate al di sopra dei bronchi principali. Lo sbarramento opposto dall'arco aortico a sinistra fa sì che esse si rendano più spesso sporgenti verso l'emitorace destro. Possono, imbrigliate dalle strutture del *carrefour* mediastinico superiore, divenire compressive, soprattutto nel bambino, provocando accessi di dispnea con *cornage*. Il loro polo superiore può a volte insinuarsi nella base del collo.

2) Le *cisti medie* possono essere:

prepeduncolari, situate sul versante anteriore del bronco principale con proiezione nel corridoio medio;

retropeduncolari, situate dietro il bronco principale, lungo l'esofago;

intertracheobronchiali (fig. 60), appese sotto la biforcazione tracheale, esse respingono l'esofago indietro e spostano in avanti la faccia posteriore del pericardio.

Nelle proiezioni radiografiche laterali esse si proiettano nel corridoio posteriore, in quelle sagittali risultano mascherate dall'ombra cardiaca e spesso sono difficili da vedere.

Possono assumere carattere compressivo.

3) Le *cisti inferiori* sono raramente mediane; spesso sconfinano lateralmente, insinuandosi nel legamento triangolare del polmone, di cui divaricano i due foglietti, e vanno ad appoggiarsi sul diaframma. Raramente sono compressive.

Clinicamente, i disembriomi omoplastici cistici sono quasi sempre individuati in corso di un casuale esame ra-

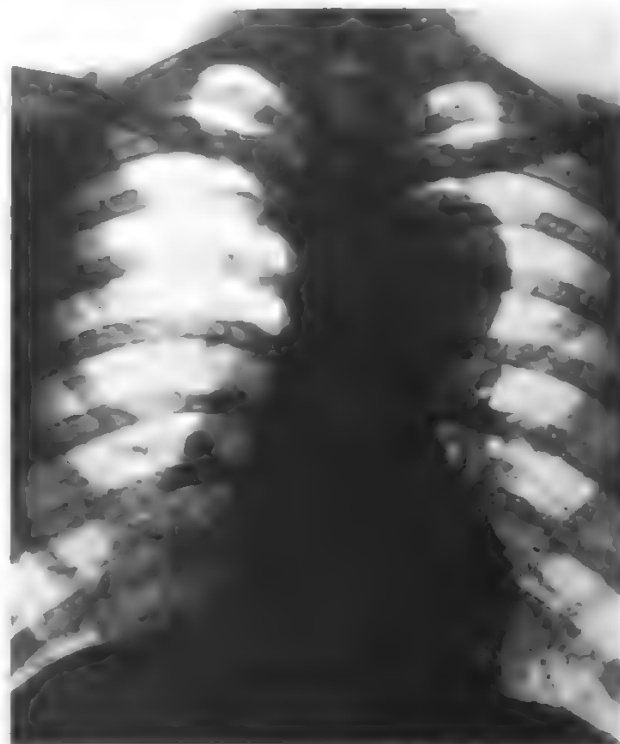



Fig. 59. Cisti broncogena superiore (proiezione frontale).

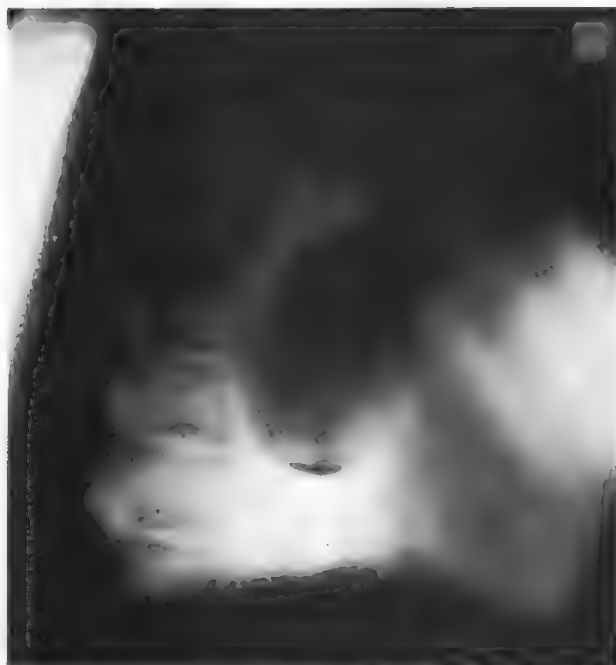



Fig. 60. Cisti broncogena intertracheobronchiale (proiezione laterale).

diologico: la sintomatologia è infatti generalmente molto banale. Non danno quasi mai «sindrome cava»; se divengono compressivi la disfagia è in genere il sintomo principale. La loro diagnosi non può essere formulata con sicurezza se non dopo apertura del torace e conferma dell'esame istologico. Le indagini più raffinate (angiografia selettiva, tracheobroncogramma) non rilevano alcun carattere specifico; la T.A.C. permette soltanto di affermare la natura liquida della loro opacità. Le cisti digestive, dette paraesofagee, non hanno, in questo gruppo, alcuna particolarità; sono situate spesso negli spazi medio o superiore, ma solo l'esame microscopico permette di riconoscere il loro carattere digestivo.

L'*evoluzione* di queste cisti non comporta trasformazione maligna. Tuttavia possono procurare compressione di organi vicini, infezione con il temibile rischio di fistola bronchiale, tracheale o esofagea; il loro trattamento chirurgico diventa allora difficile e pericoloso.

Devono dunque essere sempre asportate nel momento in cui sono riconosciute. La loro exeresi, se non sono suppurate, è di facile esecuzione. Occorre però eseguire l'intervento con accurata radicalità, essendo state descritte delle recidive dopo exeresi incompleta.

Cisti viscerali

Si tratta di cisti a parete sottile, generalmente ripiene di liquido chiaro, che si sono sviluppate a spese del corpo tiroideo o del timo, e che saranno descritte in altri capitoli (v. sotto: col. 644). Possono essere parte dell'organo in causa, o svilupparsi indipendentemente da questo. Sono in genere delle neoformazioni anterosuperiori o mediane.

Varietà rare

Ne distinguiamo tre gruppi:

a) nel primo gruppo includiamo tumori neurogeni a forma cistica pura, cisti embrionarie diverse, cisti a parete fibrosa pura e forme inclassificabili. L'esatta diagnosi può essere formulata solo dopo esame microscopico;

b) del secondo gruppo fanno parte le cisti idatidee, che verranno trattate in un altro capitolo (v. col. 648);

c) infine, al terzo gruppo appartengono le formazioni pseudocistiche, costituite da una parete sierosa sviluppata nel tessuto cellulare del m. e, come i granulomi, delimitate dagli organi intramediastinici e dalla pleura mediastinica. Si tratta generalmente di manifestazioni di origine tubercolare o di patologia per contiguità, e, soprattutto, di origine pancreatica. Queste formazioni non hanno localizzazione specifica, tuttavia non interessano mai le logge occupate dalla massa cardiaca.

Tumori neurogeni

Si tratta di tumori frequenti (15% almeno dei tumori del m.) e molto peculiari. Sono spesso designati, impropriamente, con il termine generico di neurinoma. Dal punto di vista clinico ed evolutivo, bisogna separare i tumori neurogeni isolati da quelli che fanno parte del quadro di una neurofibromatosi di von Recklinghausen.

Topografia e semeiotica radiologica

Originano quasi sempre dalla grande doccia costovertebrale, là dove emergono i nervi intercostali e dove questi sono intersecati dalla catena del simpatico con i suoi gangli, i suoi rami comunicanti, e le sue branche (splancniche). Poiché l'osservazione di tumori neurogeni originati dal tratto periferico dei nervi intercostali o dai tronchi nervosi verticali del m. (vago e frenico) è eccezionale, essi hanno sede essenzialmente nel corridoio posteriore, e anche posteriormente a questo (fig. 61). Infatti si sviluppano ai lati della colonna vertebrale e al davanti del collo delle coste: di qui, aumentando di volume, essi s'insinuano nel corridoio posteriore spostando lateralmente l'esofago.

Anatomia patologica

È classico distinguere due gruppi di tumori neurogeni.

a) Del primo gruppo fanno parte quelli che nascono dai nervi del sistema di relazione, le cui fibre sono circondate dalla guaina di Schwann. È più precisamente da questa che prendono origine tali tumori, che vengono designati anche con il termine schwannomi, fibroschwannomi. È a questi tumori, nati dai foglietti di rivestimento del nervo, che deve essere riservato il termine *neurinomi* o *neurilemmomi*.

Si riscontrano infine dei tumori anch'essi originati essenzialmente dalle guaine di rivestimento del nervo, ma che hanno nel loro contesto abbozzi di fibre nervose: sono i *neurofibromi*, che possono esistere isolati, ma che si trovano elettivamente nella neurofibromatosi di von Recklinghausen.

I tumori neurogeni sono generalmente rotondeggianti o emisferici, a volte ovali, con superficie regolare, ben capsulati, aderenti o incorporati nel nervo da cui nascono, che è quasi sempre un nervo intercostale. La catena del simpatico e/o suoi rami vi sono spesso inclusi. Quando sono situati davanti al foro di coniugazione, vi impegnano spesso un prolungamento di qualche mm. A volte, esiste un'espansione tumorale endorachidea, più o meno voluminosa, che può essere causa di compressione midollare; una specie di istmo riunisce le parti endorachidea e toracica: alcuni AA. designano l'insieme con la denominazione di «tumore a clessidra» (*tumeur en sablier, dumb-bell tumour*).

Sono benigni, nella maggioranza dei casi, ma possono degenerare, soprattutto se si tratta di neurofibromi, e ancor più se osservati nel quadro di una malattia di von Recklinghausen, come si vedrà in seguito.

b) Del secondo gruppo fanno parte i tumori nati dal sistema simpatico, e in particolare dai gangli. Se ne distinguono due tipi: i ganglioneuromi e i simpatomi.

1) I *ganglioneuromi* nell'adulto hanno un aspetto diverso dai tumori del sistema nervoso di relazione: a volte sono un po' più

Fig. 61. Tumore neurogeno medio: proiezione frontale (*a*); proiezione laterale (*b*).

affilati e a superficie più irregolare; nel bambino possono raggiungere un volume considerevole e sono spesso bernoccoluti e plurilobati. Prendono origine dalle cellule gangliari simpatiche mature. Generalmente benigni, possono tuttavia degenerare.

2) I *simpatomi* prendono origine dalle cellule gangliari immature. Queste provengono dalla cresta neurale primitiva e mantengono, in molti casi, il loro carattere neurosecretorio secernendo sostanze di degradazione metabolica delle catecolamine, generalmente ac. vanilmandelico, più raramente 5-HIA (ac. 5-idrossindolacetico). Questi tumori rientrano dunque nel vasto quadro dei tumori APUD (*Amino Precursor Uptake and Decarboxylation*; v. anche: SISTEMA APUD).

Sono essenzialmente tumori del bambino; secondo la terminologia classica, possono essere designati come:

simpatoblastomi, se provenienti da cellule già differenziate nel loro aspetto definitivo;

simpatogoniomi, se provenienti da cellule «madri», che hanno ancora l'aspetto di unità migrate dalla cresta neurale.

Sono spesso maligni sin dall'inizio, e quelli che appaiono come benigni mantengono un potere di trasformazione elevato, in particolare i simpatogoniomi. Il loro aspetto è a volte identico a quello di un neurinoma. Generalmente presentano superficie irregolare e limiti indistinti; di colore grigiastro, al taglio non sono omogenei, e mostrano a volte lacune pseudocistiche. Quando sono maligni, invadono gli organi vicini, principalmente il rachide e la parete toracica adiacente. Nel bambino possono raggiungere un grande volume, occupare tutta l'altezza della colonna vertebrale e sconfinare in tutti e due gli emitoraci.

Sintomatologia

Al di fuori della neurofibromatosi i tumori neurogeni sono, in più della metà dei casi, individuati in corso di una radiografia casuale o motivata da una sintomatologia dolorosa rachidea o intercostale. È bene sottolineare quanto segue:

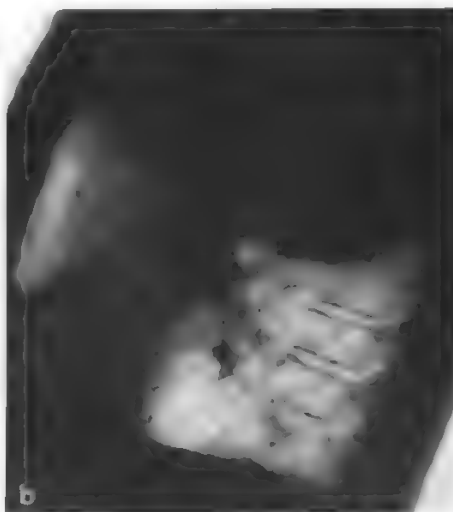
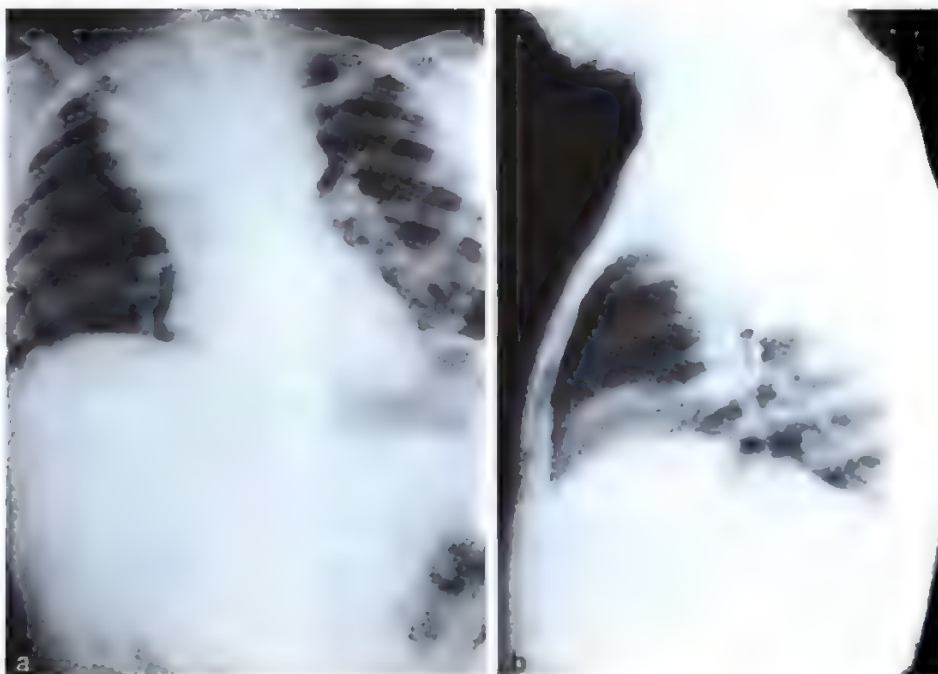



Fig. 62. Tumore neurogeno apicale: proiezione frontale (*a*); proiezione laterale (*b*).

Fig. 63. Grosso simpatoma che origina dalla doccia costovertebrale. *a*) Proiezione postero-anteriore; *b*) proiezione laterale.

a) molto rari sono i tumori neurogeni diagnosticati in occasione di una sindrome da compressione midollare, che suggerisce la presenza di un tumore a clessidra e giustifica un'accurata esplorazione neurochirurgica;

b) salvo il caso di sintomatologia dolorosa che richiami l'attenzione sul torace, la scoperta di un tumore neurogeno del m. posteriore non giustifica esplorazioni chirurgiche, anche se, come è frequente, il o i fori di coniugazione intervertebrali a livello della sua faccia posteriore appaiono più o meno allargati. Attualmente la T.A.C. deve essere il primo esame da eseguire in caso di dubbio, poiché è il metodo migliore per mettere in evidenza i rapporti del tumore con le vertebre;

c) di fronte ad un tumore neurogeno unico del corridoio posteriore l'evidenza di produzione di ac. vanilmandelico o di ac. 5-idrossindolacetico può a volte permettere la diagnosi di simpatoma, soprattutto nel bambino; la ricerca di questi metaboliti nelle urine dunque non deve essere dimenticata nell'iter diagnostico;

d) i tumori neurogeni dell'apice toracico, quando raggiungono un certo volume, perdono il loro carattere di tumori a sede posteriore occupando tutto l'arco della prima o della seconda costa (fig. 62). Si tratta a volte di tumori che hanno preso origine nella parte bassa del plesso brachiale; se non sono peduncolati, la loro exeresi può obbligare al sacrificio delle radici inferiori C_{VIII} e D_{I}. È dunque talvolta preferibile attendere, limitandosi al controllo, e quando subentrino modificazioni del quadro radiologico in peggio e/o compaia una sintomatologia «di richiamo», chiedere la collaborazione di un neurochirurgo per prendere una decisione operatoria.

Evoluzione e prognosi

L'evoluzione e la prognosi variano secondo il tipo di tumore in causa, e l'associazione eventuale con una malattia di von Recklinghausen, che si esaminerà in un paragrafo successivo.

L'evoluzione spontanea dei neurinomi è generalmente molto lenta. Il rischio di degenerazione maligna spontanea è raro. L'indicazione chirurgica è posta dalla presenza di sintomatologia dolorosa, dall'aumento di volume e dall'incertezza della diagnosi. Anche se si tratta di una chirurgia in generale benigna e seguita da eccellenti risultati, è bene tener presente che si è osservato il 3% di recidiva maligna dopo escissione di un neurinoma (o di un neurofibroma isolato) e che sono stati riscontrati alcuni casi di paraplegia dopo asportazione di tumori localizzati tra D_{I} e D_{VII} (soprattutto se situati a sinistra).

I ganglioneuromi mostrano semplicemente una tendenza un po' più elevata dei neurinomi all'accrescimento volumetrico e alla malignità, spontanea o per recidiva dopo exeresi.

La storia naturale dei simpatomi è molto diversa poiché terminano quasi fatalmente con la trasformazione maligna nel corso del loro accrescimento. L'exeresi delle forme benigne, o sospette, deve essere seguita obbligatoriamente da radioterapia ineccepibile sia nei riguardi della dose sia del centraggio (rischio di lesione midollare!). L'associazione radiochirurgica dà più del 70% di guarigioni. Le forme maligne, sia insorte spontaneamente che su recidiva, anche se restano ancora estirpabili, sono gravate da un prognosi fatale tra i 6 mesi e i 2 anni successivi.

Tumori neurogeni rari

Se ne possono distinguere due gruppi, sia secondo la topografia, sia secondo l'oncogenesi. Per quanto riguarda i tumori neurogeni rari per la sede, essi si possono osservare in un punto qualunque del m., nati per es. dal vago o dal frenico, a volte senza poterne riconoscere il tronco nervoso di origine e la cui diagnosi, al di fuori del morbo di von Recklinghausen, non può essere confermata se non con la toracotomia e successivo esame istologico. Per quanto riguarda i tumori neurogeni rari per oncogenesi, i simpatomi (fig. 63) si possono collegare agli altri tumori derivati dalla cresta neurale, come i feocromocitomi, alcuni paragangliomi, i chemodectomi. Come questi hanno sede nella doccia costovertebrale o ugualmente possono essere situati lungo l'arco aortico come più frequentemente si osserva nel caso di paragangliomi e chemodectomi.

21 - IX

Malattie associate: neurofibromatosi

La neurofibromatosi (v.), o malattia di von Recklinghausen, si accompagna, nel 10-15% dei casi, ad un tumore neurogeno endotoracico il cui rischio di trasformazione maligna è sempre elevato. Riveste spesso un carattere familiare.

Secondo la scuola di Nancy, la si colloca nel quadro delle «displasie vascolari sistemiche», legate a un vizio di sviluppo dei foglietti embrionali, e più particolarmente del foglietto neuroectodermico. Si sa attualmente che tutte queste embriopatie presentano una sintomatologia più ricca e hanno tanto più tendenza a subire la degenerazione maligna quanto più precocemente, nello sviluppo dell'embrione, esse insorgono (è la cosiddetta «tendenza blastica» della malattia di von Recklinghausen).

Nella neurofibromatosi si associano: 1) manifestazioni cutanee varie, che vanno da disordini della pigmentazione (macchie caffellatte) a proliferazioni esuberanti più o meno estese, costituite da ripiegature cutanee pachidermiche che hanno la consistenza di «gomitolo di spago», da formazioni verrucose a rilevatezze mollicce (*molluscum*). L'esistenza delle macchie pigmentarie fa classificare la malattia fra le «facomatosi»; 2) i tumori neurogeni, che possono interessare qualsiasi nervo, ma si localizzano generalmente sui grossi tronchi degli arti, sui nervi cranici (nervo acustico), sui nervi sottocutanei, formando sotto queste pelli mostruose nodi più o meno grossi; 3) in molti casi esiste una localizzazione cutanea maggiore, una specie di enorme fungo cutaneo a rivestimento bernoccoluto, che costituisce il «tumore principale» (*tumeur royale*).

A volte, invece, il tumore principale è costituito da un voluminoso neurofibroma endotoracico.

L'interessamento di tutti e tre i foglietti nell'embriopatia della malattia di von Recklinghausen è all'origine delle forme in cui coesistono anche malformazioni, viscerali o scheletriche, tra le quali si debbono ricordare le gravi scoliosi, che trasformano questi infelici in «mostri dalla pelle di rospo».

I tumori neurogeni osservati nella neurofibromatosi sono per la maggior parte neurofibromi, ma a volte anche ganglioneuromi, simpatomi, o gliomi. Essi hanno una innegabile tendenza alla degenerazione maligna e questo rischio è tanto maggiore quanto più le alterazioni cutanee sono estese, ed è massimo nelle forme cosiddette «caricaturali». I tumori neurogeni toracici ne sono particolarmente minacciati. La loro localizzazione più frequente rimane la doccia costovertebrale, ma se ne trovano anche lungo il decorso più periferico dei nervi intercostali e/o in pieno m., dove quelli che insorgono nel nervo vago sono particolarmente soggetti a degenerazione. Si possono dunque osservare neurofibromi iuxtavertebrali isolati o neurofibromatosi multiple, uni- o bilaterali, talvolta con aspetto «a corona di rosario» di uno o più tronchi nervosi. Alcuni evolvono a clessidra sia attraverso un foro di coniugazione, sia attraverso uno spazio intercostale, divenendo allora accessibili alla palpazione, oppure attraverso lo stretto cervico-mediastinico.

La neurofibromatosi esordisce nell'infanzia e la sua sintomatologia si arricchisce durante l'accrescimento. Secondo i casi, il rischio di degenerazione compare tra i 20 e i 40 anni. Spontaneamente è raro che i soggetti colpiti dalla forma cosiddetta «caricaturale» sopravvivano oltre la cinquantina.

L'asportazione di un tumore endotoracico sembra predisporre sia ad una recidiva maligna locale, sia alla degenerazione di un secondo tumore situato altrove. In effetti sembra che la chirurgia non faccia che esteriorizzare o accelerare una «tendenza blastica» elevata; infatti la percentuale di trasformazione delle forme «caricaturali» resta la stessa, con o senza exeresi di un tumore toracico associato. Ne risulta che, in queste forme «caricaturali», non bisogna intervenire sistematicamente, ma soltanto in caso di sintomatologia importante, tenendo presente che il rischio di trasformazione maligna oscura la prognosi.

Esistono delle forme minori della malattia, in cui le localizzazioni cutanee sono discrete, a volte ridotte a qualche macchia caffellatte. Vi è tendenza a considerare come forme fruste della malattia anche quei casi in cui sono presenti parecchi neurofibromi, molto spesso raggruppati in una stessa regione, ma senza alterazioni cutanee. Tuttavia anche in assenza di queste ultime, il rischio di recidiva maligna è identico a quello dei neurofibromi isolati. Collegare la malattia di von Recklinghausen un neurofibroma isolato richiede molta prudenza, ma, in un certo numero di casi, i criteri anatomopatologici ora meglio conosciuti permettono di farlo.

Gozzi endotoracici

Rappresentano il 12% dei tumori mediastinici. Ne distinguiamo due varietà: i gozzi di origine cervicale a sviluppo toracico e i gozzi isolati.

Gozzi di origine cervicale a sviluppo toracico

I gozzi di origine cervicale a sviluppo toracico costituiscono la varietà più frequente; interessano più spesso i soggetti brevilinei, a collo corto, nei quali normalmente, i poli inferiori dei lobi tiroidei sono praticamente situati nel m.

1. *Caratteri anatomici e topografici.* – Si tratta generalmente di gozzi unilaterali parenchimatosi, colloidi macro- o microfollicolari, a volte contenenti zone pseudocistiche, raramente accompagnati da ipertiroidismo e, in generale, benigni.

a) *La loro porzione mediastinica*, talvolta si continua regolarmente con il lobo tiroideo, e l'insieme conserva una forma conica o a bisaccia, talvolta ne è separata da una porzione ristretta che corrisponde al passaggio dello stretto cervico-mediastinico;

b) *quelli che nascono dal lobo destro* discendono: sia nel m. anteriore, passando davanti al piano arterioso formato dal tronco brachiocefalico sia, più raramente, nel corridoio medio, passando dietro il suddetto tronco arterioso, scivolando tra questo e la trachea;

c) *quelli che nascono dal lobo sinistro* incontrano lo sbarramento del piano arterioso, costituito dall'arco aortico e dai grossi tronchi collaterali di questo. È dunque raro che questi gozzi facciano sporgenza sotto la parete sinistra del m. superiore; essi tendono piuttosto a svilupparsi verso destra, sia nel piano prearterioso, passando davanti al tronco brachiocefalico, sia nel piano retroarterioso, incrociando la faccia anteriore della trachea, sia, a volte, interponendosi fra trachea ed esofago (gozzi intertracheoesofagei);

d) *sono spesso unilaterali* e, se bilaterali, sono raramente simmetrici: solo uno dei lobi si sviluppa considerevolmente. Notiamo ancora che esistono forme in cui i due lobi possono andare a toccarsi posteriormente passando fra trachea ed esofago, o tra esofago e colonna vertebrale; a volte i due prolungamenti posteriori si saldano tra loro costituendo un vero e proprio anello, che stringe la trachea o l'esofago e la trachea insieme (gozzo anulare); che il gozzo può a volte rispettare la parte cervicale e svilupparsi solo a partire dal polo inferiore del lobo;

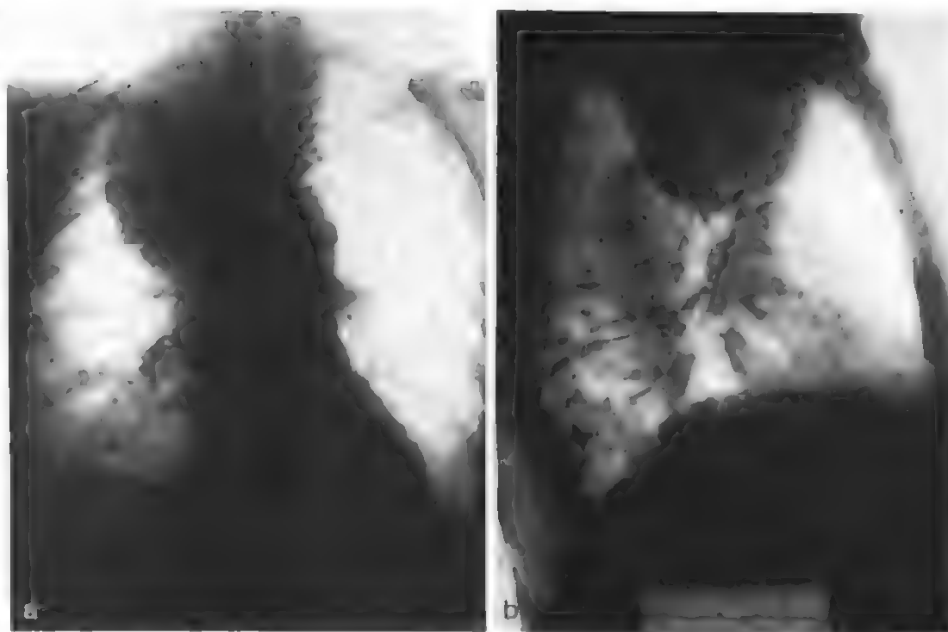
e) *il loro versante interno* si appoggia sulla trachea e schiacciando più o meno la sua parete può provocare una semplice depressione unilaterale, più o meno marcata, più o meno estesa in altezza, ma senza spostamento laterale importante; in caso di gozzo bilaterale, può provocare appiattimento bilaterale, che trasforma il lume tracheale in una fessura triangolare a base posteriore (forma «a fodero di sciabola»); infine può provocare appiattimento e schiacciamento da parte di un gozzo bilaterale e asimmetrico.

Queste modificazioni tracheali sono tanto più accentuate quanto più si accompagnano a condromalacia rivelata, all'endoscopia, dalla scomparsa degli anelli.

Dato che questi gozzi sono circondati da peduncoli arteriosi voluminosi e rinserrati nello stretto cervico-mediastinico, essi provocano spesso precocemente, prima di raggiungere un grosso volume, accidenti compressivi più o meno gravi.

L'esofago schiacciato prende una posizione variabile rispetto al gozzo, ma è raramente compresso;

f) *quando aumentano di volume*, i gozzi prearteriosi spostano la vena cava al di fuori e indietro e discendono fino all'arco aortico; i retroarteriosi spostano la vena cava in avanti e possono scivolare sollevando l'arco dell'azygos, fino al bronco principale destro, o occupare tutto l'apice toracico a livello dell'arco della II o III costa e dare un'immagine radiografica analoga a quella di un voluminoso tumore neurogeno apicale.

Fig. 64. Gozzo endotoracico: proiezione frontale (*a*); proiezione laterale (*b*).

Incastrati nel m. superiore possono provocare gravi compressioni: della trachea, come abbiamo già visto, con asfissia, della vena cava superiore, più raramente dell'esofago. Questi fatti compressivi possono essere graduali, se il gozzo aumenta lentamente e progressivamente di volume, ovvero bruschi, se si verificano emorragia e/o flogosi nel contesto del gozzo o questo s'impegna improvvisamente nello stretto cervico-mediastinico;

g) *radiologicamente* si presentano, in genere, come opacità della loggia anterosuperiore, sconfinanti più o meno indietro e in basso. Possono tuttavia presentarsi anche, nel m. superiore, come delle opacità del corridoio medio e posteriore.

Nel radiogramma in posteroanteriore, lo spostamento e l'appiattimento tracheale danno un aspetto molto particolare di scoliosi tracheale, con riduzione del diametro trasversale; questa immagine, anche se non è patognomonica, è tipica dei gozzi cervico-mediastinici.

2. *Aspetti clinici.* – Il comportamento di questi gozzi può essere così riassunto:

a) molti possono rimanere asintomatici e la diagnosi viene fatta in corso di un casuale esame radiologico;

b) altre volte sono diagnosticati per la presenza di sintomi e segni o banali, o da compressione mediastinica. In particolare, alcuni possono provocare una tale compressione della cava superiore, che una circolazione collaterale, veramente spettacolosa, fa sospettare la natura maligna della compressione stessa, che, quasi sempre invece, è dovuta a gozzo benigno;

c) l'esame clinico, che sia presente o no una sindrome mediastinica, apporta quasi sempre scarsi ragguagli. A volte si palpa un gozzo cervicale o una massa che affiora alla base del collo. La presenza di linfonodi cervicali o sopraclaveari deve sempre far temere una trasformazione maligna;

d) agli esami radiologici classici, arteriografia tiroidea inclusa, si aggiungerà la scintigrafia con ^{131}I o con ^{99m}Tc. Il 20% dei gozzi mediastinici sono captanti e una scintigrafia positiva conferma la diagnosi. Se la scintigrafia è negativa, nella metà di questi casi il polo inferiore del lobo da cui origina il prolungamento mediastinico non è visualizzato e l'associazione dell'immagine di amputazione del lobo tiroideo e della massa mediastinica radiologicamente accertata è molto significativa (fig. 64).

La T.A.C. può apportare preziose informazioni, in particolare evidenziando la continuità della tiroide con l'opacità mediastinica.

3. *Evoluzione e prognosi.* – Alcuni gozzi mediastinici sono ben sopportati per anni, a volte nonostante la voluminosità del gozzo stesso e una deviazione tracheale impressionanti. Due pericoli minacciano il paziente:

a) l'*asfissia acuta*, che può insorgere sia in casi in cui esistevano già i segni di compressione mediastinica, sia in portatori di gozzo mediastinico misconosciuto e sia infine in pazienti affetti da grosso gozzo cervicale che, ad un certo punto, s'immerge bruscamente nel m.: si dice che il paziente «inghiotte» il suo gozzo!

Questi pazienti devono essere trattati urgentemente, prima con intubazione orotracheale, che permette di dominare la situazione, poi, con calma, mediante l'exeresi del gozzo. Il vecchio metodo della radioterapia di riduzione, o «irradiazione di decompressione», è da proscriversi, perché espone a delle catastrofi;

b) la *degenerazione maligna:* questa è rara nei gozzi mediastinici. Talvolta occulta, essa è rivelata solo dall'esame istologico eseguito sul pezzo di resezione dopo un'exeresi senza carattere particolare: questo rilievo deve far temere come probabile una recidiva neoplastica. Altre volte, invece, la degenerazione è palese e la sua evoluzione è allora rapidamente sfavorevole, nonostante i tentativi di cura che associano chirurgia, radioterapia e radioisotopi (^{131}I). Può accadere inoltre che la degenerazione si riveli con la comparsa di una metastasi, generalmente ossea o polmonare. In ogni modo, la tendenza metastatica di questi gozzi maligni è notevole: la diagnosi implica dunque la ricerca sistematica di tutte le metastasi possibili, con metodica clinica, radiologica, scintigrafica, etc.

4. *Malattie associate.* – La coesistenza di una sindrome ipertiroidea o, all'opposto, di un mixedema è rara. Più frequenti sono gli episodi di tipo cardiotiroideo, anche se non è sempre facile stabilire quale sia il ruolo della compressione mediastinica.

Gozzi isolati

Accanto ai gozzi mediastinici di origine cervicale possono esistere nel m. *gozzi assolutamente isolati*, che sono sco-

perti per la presenza di sintomi banali. Si localizzano generalmente nelle 4 logge anterosuperiori, ma possono trovarsi ovunque.

La loro diagnosi è fatta il più delle volte, all'esame istologico, dopo exeresi di un tumore senza particolari caratteristiche. Talora, nel corso di indagini sistematiche, una scintigrafia positiva ne permette la diagnosi preoperatoria.

Sono stati osservati in associazione a gozzi cervico-mediastinici e situati al disotto o indietro rispetto al polo inferiore di questi: in tali casi si può rischiare di non riconoscerli nel corso dell'asportazione del gozzo soprastante.

Danno raramente disturbi compressivi e degenerano eccezionalmente.

Tumori rari

Rappresentano meno del 2% dei tumori del m. Se ne distinguono due gruppi dai quali verranno qui escluse alcune formazioni, comunemente studiate con questi, ma che ci sembra preferibile classificare nella «patologia mediastinica fittizia» (v. sotto).

1. Il primo gruppo riguarda varietà rare di alcuni tumori già studiati e classificati come frequenti. Questi sono:

i lipotimomi e cisti solitarie del timo;

i timomi non-linfoepiteliali, o pseudotimomi fra i quali si annoverano:

alcuni tumori linfonodali, quali la malattia di Brill-Symmers, i granulomi o il linfoma benigno (v. col. 626);

alcuni disembriomi, quali i corioncarcinomi, i teratomi fetali, i branchiomi, e tutto ciò che si può classificare sotto il termine «germinomi». A questo gruppo bisogna forse aggiungere dei tumori maligni difficili da classificare, che vengono designati come «carcinomi embrionari»;

alcuni tumori simili ai tumori neurogeni d'origine simpatica, quali i feocromocitomi, i chemodectomi, etc. (v. col. 642);

infine i tumori, già qui presentati come inclassificabili.

2. Vi sono poi dei tumori che non appartengono ad alcuno dei gruppi precedentemente ricordati.

Possono essere classificati nelle seguenti 4 categorie.

a) La prima è quella che noi designamo con il termine *tumori d'organo*; ne sono un esempio i tumori paratiroidei, generalmente situati nelle logge anteriori, superiore e media, a volte sconfinanti verso il collo.

b) La seconda è quella che noi denominiamo *tumori tessutali*, che possono essere, a loro volta, classificati in 6 varietà.

1) *Tumori connettivali puri*: quelli benigni sono costituiti essenzialmente da fibromi; ma si possono osservare: mixomi, condrofibromi, osteofibromi, condromi e amartocondromi, osteomi, infine tumori cosiddetti variegati (*bigarrées*). Quelli maligni sono costituiti essenzialmente da sarcomi. A questa lista, bisogna aggiungere, un po' a parte, i melanomi e melanosarcomi; e tumori spesso difficili da classificare, maligni, o a malignità potenziale, che vengono denominati, con termine vago e comprensivo, mesenchimomi.

2) *Tumori connettivo-adiposi*: sono dei lipomi puri, differenti dai timolipomi. Gli spazi medio e superiore dei corridoi anteriore e medio sono, ancora una volta, la loro sede di elezione. Alcuni hanno la particolarità di migrare verso la base del collo, o attraverso la parte anteriore di uno spazio intercostale, estendendosi e allargandosi sotto la parete (lipoma a bisaccia). Si osservano anche nello spazio mediastinico inferiore sia in corrispondenza dell'angolo cardiofrenico, dove è difficile distinguerli da una semplice ipertrofia delle frange adipose pericardiche (che a volte si continua con il grasso sottoperitoneale); sia nella parte inferiore della doccia costovertebrale dove è anche difficile distinguerli dall'ipertrofia del grasso perirenale erniato nel torace attraverso lo iato costolombare.

La degenerazione in liposarcoma è eccezionale (al contrario di quella dei mixomi) e colpisce soprattutto le recidive dopo exeresi di lipomi situati nelle parti superiori del m.

3) *Tumori d'origine vascolare*: uno dei meno rari è il linfangioma cistico (v. LINFATICO SISTEMA, VIII, 1832), amartoma di particolare interesse che si può osservare, in genere, negli spazi superiore e medio dei corridoi anteriore e medio. Sono stati ugualmente descritti emangiomi a predominanza venosa o arteriosa, isolati o associati ad altre displasie vascolari con localizzazioni diverse.

Talvolta questi tumori sono circoscritti, ben delimitati e facilmente estirpabili; altre volte, invece, sono mal definiti, specialmente i linfangiomi, e/o in continuità con altre masse linfangiomatose al collo o alle regioni ascellari. Altre neoformazioni linfangiomatose, ancora più diffuse, possono raggiungere i legamenti triangolari e i peduncoli del polmone. La distinzione dei linfangiomi mediastinici dalle linfangiomatosi diffuse nella stessa sede, o da quelle più proprie del polmone, estese al m., è molto ardua.

Questi processi morbosi possono interessare il dotto toracico, ostacolandone o bloccandone la corrente linfatica.

Quanto alle forme maligne dei linfangiomi, o degli emangiomi, esse sono eccezionali.

A questo gruppo, bisogna ancora ricondurre: gli emangiopericitomi; e alcune formazioni della doccia costovertebrale, che simulano un tumore neurogeno, ma che sono formazioni essenzialmente benigne, costituite da un ammasso di tessuto ematopoietico, racchiuso in una capsula regolare, anche se fragile.

4) *Tumori di origine muscolare*: sono i rabdomiomi o i rabdomiosarcomi, i leiomiomi o i leiomiosarcomi. Isolati nel m., essi sono estremamente rari; i primi sono generalmente tumori del cuore, i secondi dell'esofago.

5) *Tumori d'origine pleurica*: sono stati osservati sia fibromi pleurici, sia mesoteliomi localizzati. Evolvono generalmente verso il versante toracico della pleura, dove possono raggiungere il tessuto sottopleurico e gli spazi mediastinici. L'angolo cardiofrenico e la parte bassa della doccia costovertebrale rappresentano le localizzazioni più frequenti.

6) Bisogna considerare a parte i *tumori amiloidi* del m., la cui oncogenesi è sconosciuta. Oltre quelli liberi nel m., sono stati descritti tumori amiloidi della trachea.

c) La terza categoria riguarda delle masse neoplastiche rotondeggianti, a superficie regolare, ben isolate, estirpabili senza difficoltà (dunque molto diverse dalle invasioni massive da metastasi o da diffusione per continuità di tumori di organi vicini), che possono essere di tipo adenocarcinomatoso, epidermoide, indifferenziato, sarcomatoso o misto; a volte è possibile riferirle ad un cancro primitivo, in particolare del tubo digerente, ma, altre volte, si presentano come tumori primitivi.

In quest'ultimo caso si tratta di tumori inclassificabili, diversi, più o meno localizzati, che solo alcune finezze istologiche o citologiche attribuiscono a questo o a quell'istotipo, secondo criteri che peraltro variano da un patologo all'altro.

d) La quarta e ultima categoria riguarda i rari *tumori* o meglio *pseudotumori, parassitari*: questi sono sempre rappresentati dalle cisti da echinococco. Le cisti, assolutamente isolate nel m., sono eccezionali ma il m. può essere interessato sia da cisti polmonari che vi abbiano sconfinato, sia da echinococcosi multiple cardiopericardiche che possono, a fianco di una o di alcune formazioni maggiori, raggruppare centinaia di cisti minuscole.

Frequenza dei diversi tipi di tumore mediastinico e loro possibilità chirurgiche

Per illustrare la frequenza dei diversi tipi di tumore e le loro possibilità chirurgiche, ci varremo dei dati tratti da alcune nostre pubblicazioni, in particolare dalla statistica che abbiamo pubbli-

cato nel 1976 sotto il titolo «Profils des tumeurs chirurgicales du médiastin».

1) 742 casi complessivi ripartiti in:
142 tumori del timo = 19,1%
115 linfomi = 15,5%
111 tumori neurogeni = 15%
110 gozzi = 15%
93 cisti diverse (ivi compresi i disembriomi cistici omoplastici) = 12,5%
71 disembriomi eteroplastici = 9,6%
53 tumori maligni diversi = 7,1%
47 tumori benigni diversi = 6,2%

2) Queste percentuali differiscono un po' da quelle pubblicate da Bariéty e Coury nelle loro opere classiche, o da Clagett e coll., che hanno riassunto, nel 1971, l'esperienza della Mayo Clinic. La percentuale elevata di tumori del timo è da riferire al fatto che ci vengono inviati numerosi casi di miastenia. Le differenze tra queste diverse statistiche restano minime e non modificano la frequenza relativa delle diverse varietà di tumore, che si può dunque attualmente considerare ben stabilita.

3) È inoltre interessante sottolineare che dei nostri 742 tumori del m.:
485 erano benigni = 65,5%;
e di essi 462 (96,6%) sono stati escissi totalmente; 21 escissi parzialmente e 2 sono risultati inestirpabili;
257 erano maligni = 34,5%;
e di essi, 84 (32,5%) sono stati operati radicalmente; 46 escissi parzialmente e 127 sono risultati inestirpabili o sono stati operati a scopo unicamente diagnostico (biopsia).

La mortalità operatoria globale è stata del 2,4% (18 decessi), ripartita in 1,2% per i tumori benigni (6 casi) e 4,6% per i tumori maligni (12 casi).

4) I risultati a distanza sono stati: 96% di sopravvivenza, a 5 anni e più, nei tumori benigni. La percentuale è più difficile da stabilire per quanto riguarda i tumori maligni, considerando la difficoltà di seguire i pazienti, in genere affetti da linfomi, che ci vengono inviati per intervento a scopo unicamente diagnostico; questa percentuale varia tra il 30 e il 45%.

PATOLOGIA TUMORALE MEDIASTINICA «FITTIZIA». DIAGNOSTICA DEI TUMORI E DELLE IMMAGINI TUMORALI MEDIASTINICHE

Patologia tumorale mediastinica fittizia

Con il termine «fittizia» intendiamo nello stesso tempo dire: *a*) che alcune manifestazioni patologiche insorte sia fuori del m., sia nel m., a spese di organi la cui patologia è classicamente studiata a parte, hanno un'apparenza radiologica e a volte un quadro clinico che le fa somigliare singolarmente a dei tumori del m.; *b*) che anche se si tratta a volte di tumori, sono quasi sempre affezioni diverse, il cui aspetto radiologico è dunque pseudotumorale.

Pseudotumori d'origine mediastinica

1) Le *affezioni cardiovascolari*, congenite o acquisite, possono essere scambiate per uno qualsiasi dei tumori del m.: ciò deve essere sempre tenuto presente nella discussione diagnostica, anche quando un tumore possa sembrare evidente. Solo un comportamento rigoroso permetterà al clinico di evitare grossolani errori di diagnosi.

Vogliamo sottolineare che, d'altra parte, nei reparti di cardiologia, l'errore è spesso inverso e ci si dimentica spesso di prendere in considerazione ciò che non è d'origine vascolare.

Le più frequenti affezioni cardiovascolari che possono indurre in errore sono:
gli aneurismi dell'arco aortico o dei suoi vasi collaterali, che somigliano ai tumori degli spazi superiore e medio (fig. 65);
alcune malformazioni dei grossi tronchi venosi;
gli aneurismi dell'aorta discendente, che somigliano ad alcuni tumori del corridoio posteriore;
alcune ectasie cardiache, congenite o acquisite, che simulano ogni tumore che si sviluppi a contatto del pericardio;
alcune ectasie dei vasi mammari interni.
Se le radiografie standard e la tomografia non si rivelano decisive per la diagnosi, questa si fonda, oltre che sugli eventuali dati clinici, sulla T.A.C. e sulla contrastografia vascolare, che, grazie ad una tecnica ormai ben messa a punto, inducono solo eccezionalmente in errore.

2) Il *cancro dell'esofago* dà raramente immagini tumorali sulle radiografie standard. Al contrario, alcuni leiomiomi esofagei, e anche alcuni diverticoli, possono rivelarsi con immagini di tumore proiettate nel corridoio posteriore. Il megaesofago, infine, a volte determina degli allargamenti pseudotumorali di questo corridoio, ma la

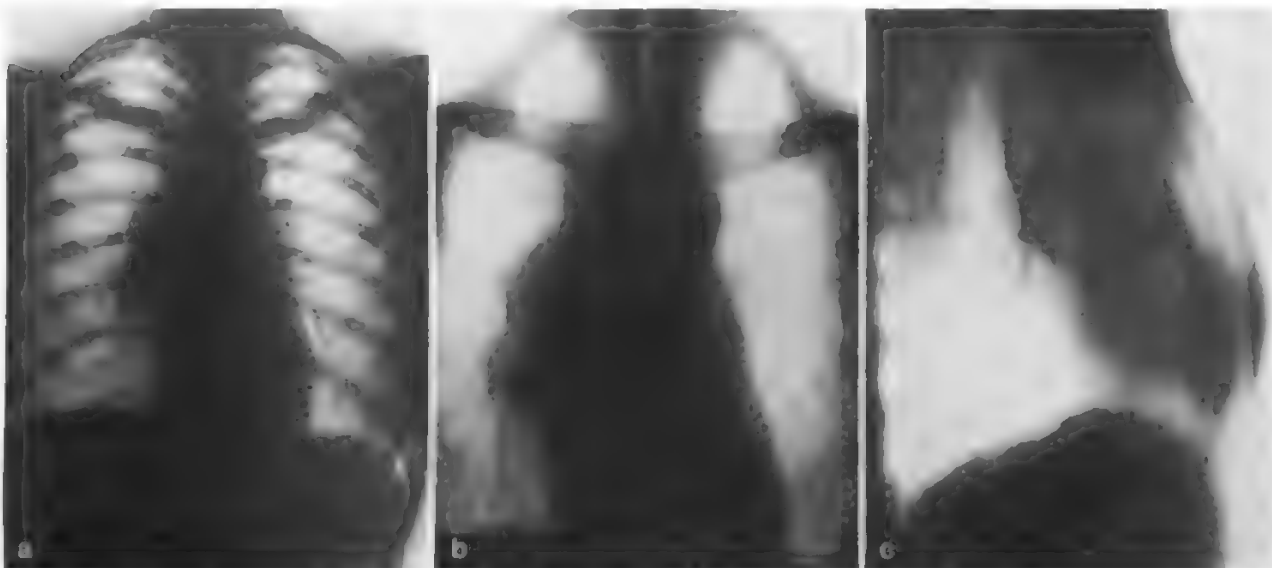



Fig. 65. Aneurisma traumatico dell'aorta ascendente. Radiografia in proiezione frontale (*a*); tomografia: proiezione frontale (*b*); proiezione laterale (*c*).

sua notevole estensione in altezza deve orientare la diagnosi, che sarà confermata dallo studio del transito con bolo opaco.

3) I *tumori della trachea* danno molto raramente un'immagine radiologica di difficile interpretazione.

4) Infine, alcune raccolte intramediastiniche, sierose o purulente, possono ugualmente simulare quadri radiologici tumorali.

Alterazioni patologiche di organi vicini

Anche tali alterazioni possono essere causa di difficoltà diagnostiche.

1) Anche se provenienti dal collo, i *gozzi mediastinici* sono, come si è visto, tradizionalmente inclusi nella patologia del m. A volte alcuni tumori cervicali (tiroidei, paratiroidei, linfonodali, neurogeni, etc.) possono migrare nel m.; alcuni diverticoli faringoesofagei misconosciuti possono essere apprezzati radiologicamente nel m. posteriore.

2) *Ernie* di diverso tipo, provenienti dal piano sottodiaframmatico (visceri cavi, fegato, rene, più raramente milza) possono dare immagini pseudotumorali: la presenza di eventuali aree d'iperdiafania o meglio di un livello idroaereo in seno all'opacità, l'esame radiografico del digerente con il pasto opaco, l'arteriografia e la T.A.C. permetteranno la diagnosi.

Nello spazio posteriore sono più frequenti le ernie iatali che possono simulare le cisti mediastiniche. Il pasto opaco e l'endoscopia ne stabiliranno la diagnosi.

Bisogna considerare a parte le ernie dette della fessura di Morgagni-Larrey o piuttosto della sua malformazione per difetto che lascia una fessura retro-costoxifoidea: queste ernie sporgono nel grasso pericardico, e sono situate nell'angolo cardiofrenico, a destra nove volte su dieci. Quando nella loro immagine si proiettano delle zone radiotrasparenti aeree, la diagnosi è praticamente sicura (fig. 66). Quando la loro opacità è uniforme, il pneumoperitoneo potrà, introducendo aria nel sacco sottofrenico, delinearne i contorni. Contemporaneamente l'opacizzazione con clisma del colon, che è l'organo più spesso impegnato nell'ernia, disegnerà nel sacco erniario la tipica figura di un omega maiuscolo (Ω). Se l'omento è in qualche modo aderente al sacco, il risultato di questi esami è falsato o limitato al fatto che il colon trasverso è angolato e fisso. La discussione è allora basata sulla diagnosi differenziale delle immagini d'aspetto tumorale dell'angolo cardiofrenico (v. col. 654), senza dimenticare le formazioni lipomatose già ricordate (v. col. 647).

3) *Tumori provenienti da confini laterali del m.*: alcuni tumori di origine broncopolmonare, o pleurica, possono evolvere verso il m., in genere negli spazi superiore e medio. Può essere impossibile precisare l'esatta topografia del tumore, anche con la T.A.C. Quando si tratta di blocchi tumorali invasivi che fondono il m. e il polmone adiacente in un'unica massa, la discussione è in pratica poco utile e la prognosi molto sfavorevole.

4) *Processi morbosi provenienti dal rachide*: si possono osservare ascessi freddi ossifluenti (d'origine cervicale o dorsale, raramente lombare superiore) che invadono o anche oltrepassano il corridoio posteriore e possono dare un'immagine pseudotumorale; tumori dei corpi vertebrali (condromi) che simulano un tumore neurogeno, meningoceli.

Questi ultimi hanno un'immagine radiologica identica a quella dei neurinomi e, come questi ultimi, possono accompagnarsi a un allargamento del foro di coniugazione o essere associati a una malattia di von Recklinghausen. La loro immagine è tuttavia un po' più appiattita e meno densa di quella dei tumori neurogeni. Il contesto clinico, la mielografia gassosa, la T.A.C., sono tutti mezzi che possono far raggiungere la diagnosi. Si tratta comunque di lesioni rare.

5) *Processi morbosi provenienti dallo sterno o dalla parte adiacente della parete toracica*: possono invadere il m., anche se, come si è visto, può accadere il contrario, e a volte può essere impossibile determinare il punto di partenza del processo morboso.

6) Infine, non si deve dimenticare che, come già detto, una raccolta liquida sierosa purulenta o ematica, proveniente da qualsiasi regione, può manifestarsi con una sintomatologia mediastinica, sia all'esame clinico sia, soprattutto, a quello radiologico.

Riassunto generale della diagnostica dei tumori del mediastino secondo la topografia

Alla suddivisione in logge e alla classificazione delle lesioni loggia per loggia, ci sembra preferibile la suddivi-

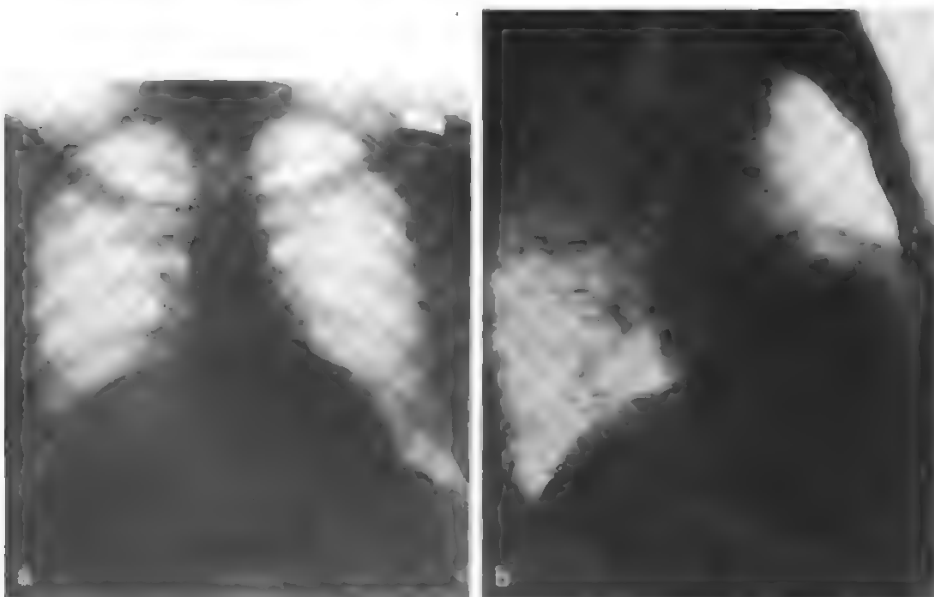



Fig. 66. Ernia retro-costoxifoidea: proiezione frontale (*a*) e laterale (*b*).

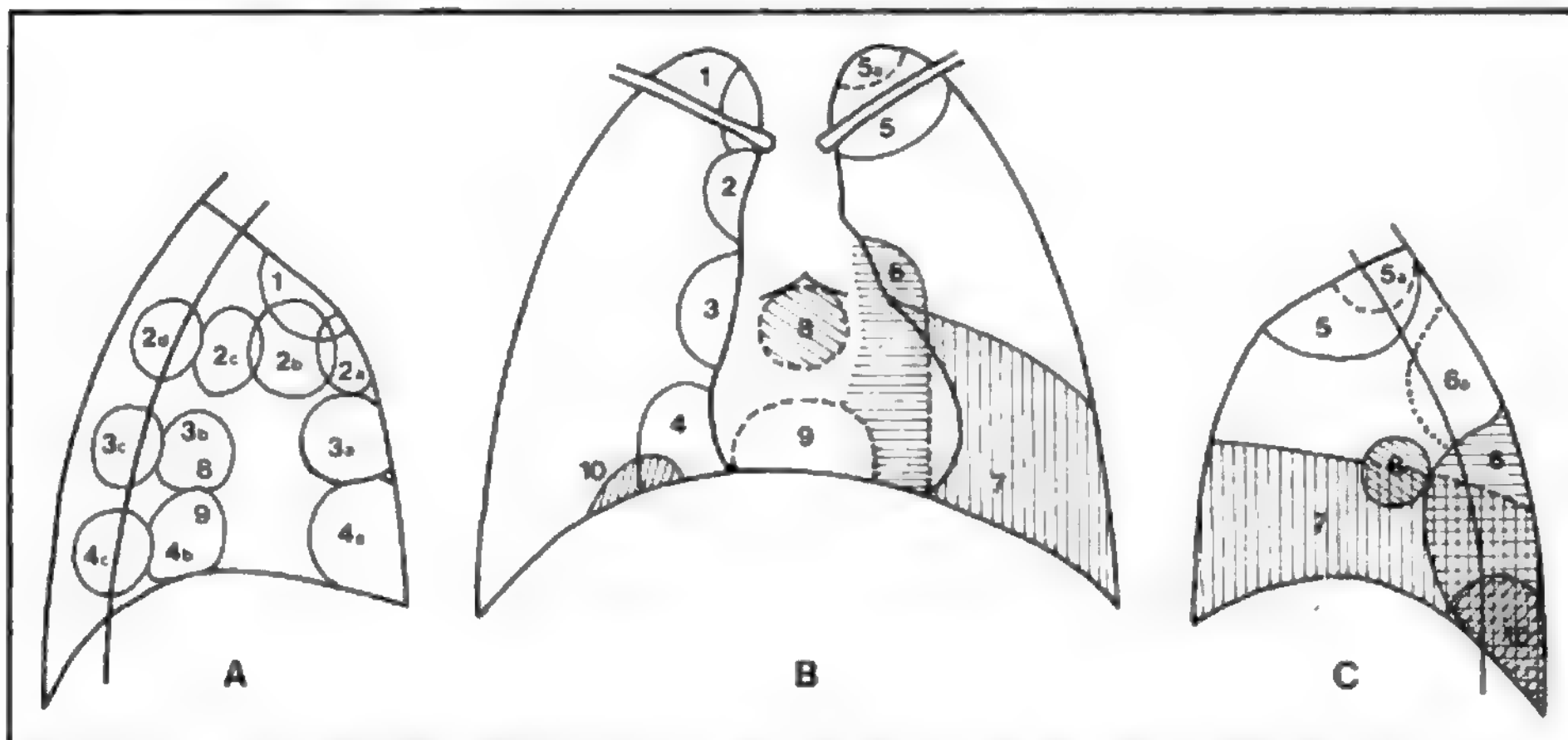



Fig. 67. Topografia schematica dei tumori e di alcuni «pseudotumori» del m. *A*) Proiezione laterale destra. *B*) Proiezione postero-anteriore. *C*) Proiezione laterale sinistra. Timomi: 2a, 3b, 4a, 2a + 2b, 2a + 2b + 3a, 2a + 3a, 3a + 4a, 2a + 3a + 4a, 5. Disembriomi: come i timomi. Linfomi: 1, 2a, 2b, 3a, 2c. Cisti broncogene e paraesofagee: 2c, 3b, 4b, 8, 9. Gozzi: 1, 1 + 2a. 1 + 2b, 1 + 2a + 2b, 1 + 2c, 5. Tumori neurogeni: 2d, 3c, 4c, 5, 5a, 6. Linfangioma cistico: 2a, 3a, 4a. Meningocele: 2d, 3c, 4c. Tumore neurogeno apicale: 5, 5a. Simpatoma: 6, 6a. Lipotimoma: 7. Cisti broncogena intertracheobronchiale: 8. Ernia iatale: 9. Rene ectopico: 10.

sione in corridoi, poiché risponde a dati anatomici fissi (v. coll. 618-619): *indietro*, il corridoio esofageo; *in avanti*, il corridoio anteriore che comprende la loggia timica e la regione dell'aorta ascendente; *tra i due*, l'asse tracheale e i vasi che lo circondano: *la parte inferiore* di questi due ultimi corridoi è occupata dalla massa cardiaca, e vi si possono raggruppare tutte le immagini che vi appartengono, sotto il termine «iuxtapericardiche».

Spazi superiore e medio del corridoio anteriore

1) È la localizzazione di elezione: degli aneurismi dei grossi vasi, dei piccoli timomi, dei disembriomi, dei gozzi prevascolari.

2) Può essere la localizzazione di alcune adenopatie e dei linfangiomi cistici.

Spazi superiore e medio del corridoio medio

1) È la localizzazione di elezione: dei tumori linfonodali, delle cisti broncogene superiori, dei gozzi retrovascolari, e naturalmente degli aneurismi.

2) Può essere la localizzazione di molti tumori rari (lipomi, cisti sierose, neurinomi del frenico, etc.).

Quadrante delle quattro logge

Nel quadrante delle quattro logge così delimitate si osservano elettivamente: aneurismi, gozzi, disembriomi, timomi (sempre a predominanza anteriore), masse linfonodali (che più o meno preferiscono lo spazio retrosternale).

Corridoio posteriore e suoi annessi (versante interno delle docce posteriori)

1) È la localizzazione di elezione: dei tumori neurogeni, delle cisti broncogene o paraesofagee, degli aneurismi dell'istmo e dell'aorta discendente.

2) Può essere la localizzazione delle ernie iatali, dei lipomi, delle ernie perirenali adipose, degli ascessi di origine rachidea, degli pseudotumori ematopoietici, dei meningoceli, etc.

Immagini apicali

Poiché il m. si restringe gradualmente verso l'alto, ogni tumore, qualunque sia il corridoio da cui prende origine nello spazio superiore, se diviene voluminoso occupa progressivamente il contorno della I e poi della II costa. Queste immagini apicali possono dunque corrispondere a una formazione vascolare, a un tumore neurogeno, a un gozzo retrovascolare, a volte a una massa tumorale linfonodale, e infine ai cancri dell'apice polmonare, a volte integrati nella sindrome di Ciuffini-Pancoast-Tobias.

Immagini iuxtapericardiche

Corrispondono allo spazio inferiore dei corridoi anteriore e medio, e (più o meno totalmente in relazione alla morfologia del soggetto, e/o all'altezza della massa cardiaca, etc.) al loro spazio medio.

Naturalmente, se l'immagine è proiettata sul contorno del pericardio, bisogna pensare a un'immagine cardiaca o vascolare.

1) Nella parte media del corridoio medio si possono osservare cisti broncogene, cisti sierose, linfadenopatie, etc.

2) Nel corridoio anteriore alcuni timomi o disembriomi, quando raggiungono un volume considerevole, possono sconfinare indietro, e a volte in basso, interessando talora il diaframma.

3) Nell'angolo cardiofrenico si localizzano elettivamente quattro tipi di formazioni: le cisti pleuropericardiche, i timomi ectopici, le ernie retro-costoxifoidee, alcuni fibromi pleurici. L'angolo cardiofrenico può inoltre essere sede di lipomi, ernie adipose, linfangiomi cistici, rarissimi disembriomi ectopici, etc.

Schema riassuntivo

La fig. 67 permette di riassumere questi dati e di dedurre le localizzazioni elettive di ogni varietà di tumore.

Naturalmente, come si è visto, la localizzazione topografica non è tutto: essa dovrà essere corredata anche di tutti i possibili dati clinici, in modo da evitare che in ogni caso si ricorra all'uso di routine, spesso inutile, di tutti i mezzi di indagine di cui dispone il clinico.

PATOLOGIA MEDIASTINICA NON TUMORALE

Patologia mediastinica d'origine traumatica

Come per i tumori, i traumi dei vasi che attraversano il m. e dei visceri in questo contenuti non sono studiati nella patologia traumatica del m., ma costituiscono capitoli a sé. Tuttavia, in molti casi, questi traumi esordiscono, talora in maniera inaspettata, con una sintomatologia che traduce una compromissione del m. ovvero una patologia del m. Si tratta essenzialmente di versamenti negli spazi cellulari del m., che a volte sono poco importanti e non provocano altro che segni radiologici, e a volte sono causa di sintomi e segni clinici di compressione o di esteriorizzazione. Bisogna distinguerne tre gruppi.

Pneumomediastino

Il pneumomediastino, o enfisema mediastinico (v. anche: ENFISEMA), può essere definito una «raccolta aerea» nel m. conseguente a una rottura delle vie aeree o eccezionalmente dell'esofago. La rottura può interessare sia la trachea e/o i grossi bronchi, sia il parenchima polmonare. In quest'ultimo caso l'aria può introdursi sia direttamente nel m., se preesiste una sinfisi mediastinica, sia indirettamente, dalla cavità pleurica sede di un pneumotorace, attraverso una lacerazione della pleura mediastinica.

a) Le forme più leggere di pneumomediastino si traducono alla radiografia in una piccola immagine trasparente che solleva e disegna in maniera più o meno evidente il contorno delle pleure mediastiniche, cui si associa in genere un po' di enfisema sottocutaneo, percettibile alla palpazione del giugulo e/o delle regioni sopraclaveari.

b) Le forme più gravi comportano una ben maggiore fuoruscita di aria, che distende la base del collo, colma i normali infossamenti e appiana le normali prominenze della regione, e che a volte si estende fino a dare un'enfisema parietale generalizzato. Spesso associati a un pneumotorace ipertensivo, a volte bilaterale, questi pneumomediastini compressivi conducono rapidamente a un grave stato anossico mettendo in pericolo la vita se non li si decomprime rapidamente. Non ci si deve lasciare sviare dal quadro dell'enfisema esteso, né dimenticare che questo traduce sempre la presenza di una raccolta aerea mediastinica e/o pleurica ipertensiva.

c) Tra questi due estremi, esistono i gradi intermedi, e il loro valore semeiologico resta identico: bisogna ricercare la perdita d'aria. Come si è già detto, la sorgente del versamento d'aria può essere:

una rottura della trachea e/o dei bronchi principali, che dà quasi sempre un quadro drammatico, ma anche, e con una frequenza non trascurabile, può tradursi in una sintomatologia poco caratteristica e poco allarmante, con rischio di aggravamento brusco in un secondo tempo;

una rottura corticopolmonare, che provoca quasi sempre un versamento aereo modesto, ma può dar luogo, specie se si verifica in un polmone enfisematoso, a forme più imponenti, che possono simulare la rottura delle grosse vie aeree.

Le conseguenze terapeutiche di tutto ciò sono: opportunità dell'esame endoscopico nel traumatizzato che presenti un pneumomediastino; necessità di decomprimere d'urgenza ogni pneumotorace ipertensivo (il che

Fig. 68. Emomediastino per ferita d'arma da fuoco.

decomprimerà indirettamente il pneumomediastino associato); necessità, di regola, di intervenire chirurgicamente se si scopre una rottura tracheale e/o bronchiale o se il drenaggio del pneumotorace non porta il polmone «a parete» e continua ad aspirare senza fine abbondante quantità di aria, segno di una perdita cospicua e permanente.

Versamenti ematici o emomediastino

Sono conseguenza di una rottura vascolare, in particolare di una rottura dell'istmo aortico, che richiede una riparazione chirurgica urgente. È infatti noto, dagli anni sessanta circa, per merito soprattutto dei lavori di Parmley, che le rotture aortiche non sono mai immediatamente mortali e che è dunque possibile, a condizione di una diagnosi formulata tempestivamente, evitare una loro evoluzione mortale.

a) Le *forme minori* di questi versamenti ematici si traducono in un semplice allargamento radiologico dell'ombra mediastinica (fig. 68). Conoscendo la frequenza non trascurabile delle rotture incomplete o tamponate dell'arco aortico (o dei suoi rami collaterali), questa immagine deve condurre ad eseguire d'urgenza un'aortografia, tecnica ormai standardizzata. Se si scopre una rottura aortica, si deve intervenire senza indugio, conoscendo il rischio di aggravamento successivo, e spesso cataclismico, di queste rotture vascolari parziali o temporaneamente tamponate.

b) Le *forme maggiori* si traducono in un'immagine «pseudotumorale» del m. superiore o in un allargamento cospicuo, associati talora ad ecchimosi, infiltrazione emorragica, o ematoma della base del collo. L'evoluzione è rapidamente progressiva. L'aortografia è indispensabile e urgente.

La prognosi è resa sfavorevole dal frequente rischio della precoce comparsa di una sindrome di compressione mediastinica con rottura nella cavità pleurica che spesso subentra brutalmente, e che, quasi mai, una decisione di toracotomia «eroica» riuscirà a dominare.

In alcuni di questi casi, se si è costretti ad intervenire, bisogna farlo d'urgenza, ed essere pronti ad affrontare un eventuale aggravamento della rottura con emorragia massiva, che sopravviene nel corso della sistemazione del paziente sul letto operatorio o all'apertura del torace. Alla circolazione extracorporea totale, si preferiscono ora delle tecniche più semplici (assistenza circolatoria periferica, *shunt* temporaneo del tipo Got, etc.).

Si possono osservare tutte le forme intermedie tra le due estreme. Bisogna ricordare: che alcuni emomediastini possono essere associati fin dall'inizio a emotorace, e/o ad emopericardio, e che la semplice radiografia non può essere sufficiente per fare il bilancio della situazione; che, oltre alle rotture dell'aorta e del fascio delle sue collaterali, *altri vasi mediastinici sono a volte in causa* (mammarie interne, vena cava superiore e affluenti); che alcuni traumi del cuore possono provocare l'emomediastino.

Altri versamenti

Sono molto meno frequenti.

a) Il *chilomediastino* da rottura alta del dotto toracico è eccezionale; l'immagine radiografica orienterà all'inizio verso un emomediastino e soltanto la puntura esplorativa, e/o la linfografia, stabiliranno la natura del versamento.

b) Le *rotture esofagee* sono, nel loro insieme, meno rare: possono dipendere da trauma contusivo, da una lesione iatrogena in corso di endoscopia, da un corpo estraneo o possono essere spontanee (sindrome di Boerhave). In quest'ultimo caso il trauma può essere definito «interno» indotto da un violento sforzo di vomito. Esse sono causa di pneumomediastino generalmente poco importante con enfisema alla base del collo, che dà il caratteristico crepitio alla palpazione, che può essere visibile alla radiografia e spesso associato ad un pneumotorace. Se per un motivo qualsiasi si è orientati verso tale diagnosi, essa sarà confermata da un esame radiografico del transito esofageo, eseguito, meglio che con il bario, con contrasto solubile (Gastrografin®). Se la diagnosi è tardiva o non è posta, si giunge inevitabilmente a una mediastinite, accompagnata da grave sindrome tossinfettiva, e spesso da empiema pleurico. La morte è quasi inevitabile; i rari casi a evoluzione spontanea non mortale esigono in seguito un trattamento lungo e difficile (drenaggi multipli e ripetuti, possibilità di una esclusione esofagea). Queste rotture sono gravi in quanto le possibilità di successo di una sutura diventano nulle già 12-18 h dopo il trauma. Tuttavia, anche se la diagnosi è posta un po' in ritardo, un drenaggio ben eseguito del m. (per via cervicale per quanto riguarda gli spazi superiori e medio, per via transpleurica e/o mediastinica posteriore per quanto riguarda lo spazio inferiore) può permettere di salvare un buon numero di pazienti (Abbot, Le Brigand, etc.).

Insieme alle rotture esofagee bisogna ricordare quelle, molto rare, di un viscere addominale dislocato nel m. (ernia diaframmatica).

Sequele della patologia precedente

Elenchiamo, per concludere, le sequele mediastiniche della patologia precedente:

a) *sequele spontanee*, quando l'evoluzione, per caso, non sia stata rapidamente mortale: stenosi tracheale; aneurisma traumatico; mediastinite cronica e fibrosi mediastinica, con o senza piccoli focolai fistolosi residui; stenosi esofagea;

b) *sequele postoperatorie* che, in aggiunta alle possibili recidive lesionali, sono, come vedremo, compito della chirurgia del m.

Infezioni del mediastino

Le *infezioni mediastiniche* prendono l'aspetto sia di flemmoni diffusi, sia di raccolte ascessuali, queste ultime spesso conseguenza dei primi. Inizialmente acute e sempre gravi, se non portano a morte il paziente, possono diventare croniche dando luogo a complicazioni e a sequele (v. sopra: *mediastiniti*, col. 590).

Infezioni mediastiniche primitive

Le infezioni sono eccezionalmente primitive; compaiono in corso di una sepsi, in seguito a rottura o fissurazione spontanea di un diverticolo esofageo, a causa di un tumore mediastinico infettato, in seguito a suppurazione polmonare aderente al m., o a empiema non curato o mal drenato, eccezionalmente in seguito ad ascesso freddo vertebrale o ad ascesso subfrenico.

In realtà solo la prima varietà etiologica, cioè la mediastinite in corso di sepsi, è veramente primitiva, mentre le altre sono in rapporto con una patologia preesistente.

Infezioni mediastiniche secondarie: traumatiche

Le principali cause sono state già enumerate a proposito dei traumi dell'esofago: la più frequente è la ferita iatrogena dell'esofago o della laringe in corso di esame endoscopico. Molto più rari sono gli incidenti da broncoscopia o da mediastinoscopia. Anche la rottura spontanea dell'esofago è da considerare una lesione da «traumatismo interno».

Infezioni secondarie: postoperatorie

Se ne distinguono due gruppi: il primo riguarda gli interventi su organi vicini, cervicali (operazioni su laringe, trachea, esofago), subfrenici (cura di ernia iatale o di megaesofago), endotoracici (exeresi polmonare allargata); il secondo gruppo riguarda gli interventi su organi del m., esofagectomia, terapia chirurgica di un diverticolo esofageo, di una stenosi postraumatica o neoplastica della trachea, operazioni di chirurgia cardiaca. Questi interventi possono essere suddivisi in tre sottogruppi:

1) quelli eseguiti attraverso toracotomia semplice, standard, laterale o anteriore;

2) quelli eseguiti attraverso sternotomia verticale, totale o parziale;

3) quelli eseguiti per via combinata, associando la toracotomia a sezioni condrocostali multiple e/o a sternotomia.

Evoluzione e trattamento

Come si è visto a proposito dei traumi dell'esofago, l'evoluzione spontanea si conclude, nove volte su dieci, con la morte, in un drammatico quadro settico.

Base fondamentale del trattamento, oltre a una rianimazione ben condotta, e a un'antibioticoterapia intensiva diretta dallo studio del o dei germi responsabili, resta il drenaggio effettivo del m., completato da irrigazioni continue, le cui modalità dipendono dalla via di accesso precedentemente utilizzata: si devono distinguere quattro casi.

a) Dopo *sternotomia*, l'accesso per sbrigliamento ese-

guito sotto il manubrio sternale per la via del giugulo è raramente sufficiente: occorre sbrigliare la sternotomia, e mettere in posto uno o più tubi di drenaggio. La sternotomia può essere allargata senza paura poiché non vi è rischio pleuropolmonare. Il trattamento è lungo, e sono spesso necessari ritocchi operatori per combattere l'inevitabile osteite concomitante e/o la formazione secondaria di piccoli recessi suppuranti, spesso difficili da raggiungere e da individuare. Naturalmente, secondo lo stato generale e l'intervento in causa, si può essere costretti ad asportare le protesi cardiache precedentemente installate; è ovvio che la prognosi, in questi casi, è strettamente riservata.

b) Dopo *toracotomia*, il rischio di collasso polmonare e di formazione di tasche pleuriche che si infettano precocemente limita le possibilità di un ampio drenaggio mediastinico. Si dovrà, secondo le condizioni della pleura adiacente, discutere se sia preferibile il drenaggio transpleurico o la mediastinotomia, posteriore o sottomanubriale secondo i casi.

c) Ugualmente, dopo una via di accesso combinata, la modalità di drenaggio dovrà essere scelta in funzione del rischio di inoculazione pleurica, rischio a volte bilaterale. Ad aggravare le mediastiniti che seguono a questi interventi con vie d'accesso allargate e inconsuete, si aggiungono, quasi inevitabilmente, le suppurazioni della parete, così frequenti dopo la sternotomia.

d) Nelle mediastiniti insorte dopo *intervento cervicale* è in genere sufficiente un drenaggio retrosternale o sopraclaveare; raramente si è costretti a una mediastinotomia posteriore complementare. Nelle mediastiniti successive a intervento subfrenico, si deve sempre tentare di correggere il drenaggio per via addominale, prima di ricorrere a una mediastinotomia posteriore, o a un drenaggio misto pleuromediastinico.

e) L'efficacia dei drenaggi si tradurrà nell'abbassamento della curva termica, nel miglioramento delle condizioni generali, nella diminuzione dell'iperleucocitosi, etc. I progressi locali saranno controllati con la fistolografia attraverso il tramite dei drenaggi, a intervalli regolari secondo necessità, associata all'occorrenza con esami contrastografici dell'esofago, e/o dell'albero tracheobronchiale, come pure da controlli endoscopici dei tramiti fistolosi e/o dei visceri fistolizzati. Non ci si deve mai affrettare a togliere i drenaggi; è meglio lasciarli più a lungo del necessario che non abbastanza a lungo!

Sequele

Questa patologia mediastinica lascia spesso sequele, più o meno gravi: sclerosi a volte stenosante (esofago o bronchi); piccoli focolai di suppurazione residua profonda o parietale, che richiedono interventi successivi e che si aggiungono alle sequele della patologia viscerale iniziale (fistole aeree o digestive più o meno larghe, stenosi più o meno serrate, etc.); esse possono rendere persistente lo stato di malattia generale e locale.

Patologia mediastinica inconsueta

Distrofie

Le distrofie sono rappresentate essenzialmente dalle rarissime *mediastiniti fibrose*, diverse da quelle che sono state ricordate (v. sopra: *mediastiniti*), fra le sequele di un'infezione acuta o cronica.

Alcune hanno una causa evidente, come quelle che conseguono a irradiazione del m., in particolare per trattamento di alcuni tumori (linfomi Hodgkin e non-Hodgkin, cancro bronchiale, etc.). La diagnosi differenziale tra una fibrosi postirradiazione (o *factitia*) e una recidiva tumorale è difficile: questa difficoltà può giustificare una biopsia, come pure una «minitoracotomia a scopo diagnostico». Esiste tuttavia un numero considerevole di mediastiniti fibrose o fibrogranulomatose, a etiologia incerta, e che quindi vengono classificate come «idiopatiche».

La fibrosi, più o meno diffusa e omogenea, provoca sulle strutture più morbide e deprimibili che attraversano il m., come la cava superiore e l'esofago, restringimenti spesso serrati e multipli (stenosi ad anelli sovrapposti). Queste stenosi pongono difficili problemi diagnostici e si arriva a diagnosticare la fibrosi mediastinica per esclusione. Il loro trattamento è solo palliativo: *bypass* della cava superiore, non sempre realizzabile, *bypass* dell'esofago con anastomosi digestiva o gastrostomia.

L'etiologia, che spesso è stata riferita alla tbc, per la maggior parte dei casi non provata o che è a volte parassitaria o micotica in paesi tropicali, resta, alle nostre latitudini, generalmente sconosciuta. Alterazioni delle ghiandole endocrine, disordini del metabolismo sono stati chiamati in causa come per la fibrosi retroperitoneale o perirenale (ruolo del metilsergide). Forse le mediastiniti luetiche, così care agli AA. antichi, rientrano ugualmente in questo quadro, anche perché la loro specificità non è sempre facile da provare.

Malformazioni congenite

Le malformazioni congenite più frequenti del m. interessano i grossi vasi e l'esofago (atresia e fistole) e sono dunque studiate altrove (v. CARDIOCHIRURGIA; ESOFAGO). Ricordiamo semplicemente che abbiamo osservato in bambini due casi di grave scoliosi (uno dei quali dipendente da osteite fibrocistica di von Recklinghausen) che avevano ridotto lo stretto cervico-mediastinico ad una fessura sternorachidea così angusta da dare compressione tracheobronchiale grave con turbe asfittiche. Questa situazione si è dimostrata in tutti e due i casi senza scampo.

PATOLOGIA MEDIASTINICA DEL BAMBINO

È dominata ancor più che quella dell'adulto dalla patologia neoplastica.

Nel lattante e nel bambino piccolo (fino a 4 o 5 anni) si osservano in particolare: ipertrofia del timo, tumori neurogeni di origine simpatica, cisti broncogene e disembriomi.

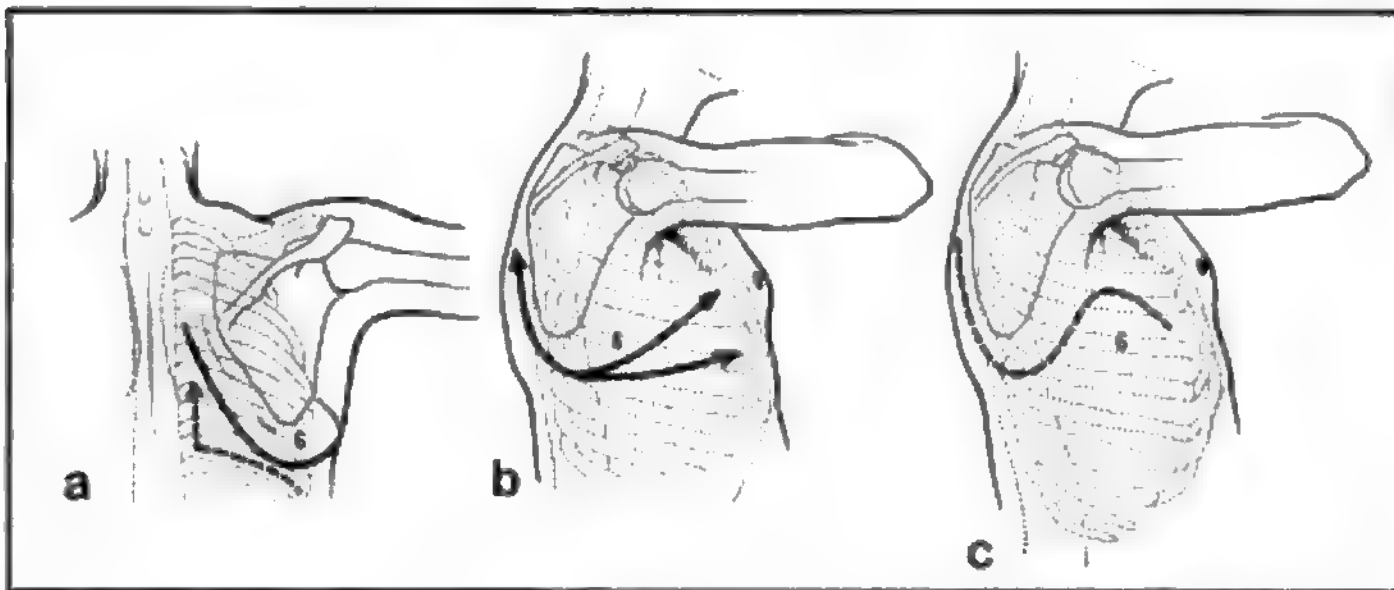
Nel bambino e nell'adolescente si osservano di preferenza: ipertrofia del timo, timomi linfoepiteliali, linfomi, cisti broncogene, disembriomi eteroplastici, tumori neurogeni vari e, soprattutto, neurofibromatosi di von Recklinghausen.

In molti paesi del Terzo Mondo si osservano ancora nel paziente giovane linfadenopatie tubercolari pseudotumorali.

Nel campo della traumatologia, le rotture delle grosse vie aeree, con pneumomediastino compressivo, non sono eccezionali.

CHIRURGIA

SOMMARIO

Fig. 69. Tracciati dell'incisione cutanea per la toracotomia posterolaterale (*a* e *b*). Con la linea continua sono indicati i tracciati consigliati; con la linea tratteggiata, i tracciati sconsigliati (*a* e *c*). (*Da «Nouveau Traité de Technique Chirurgicale», 1973, Masson*).

Premessa

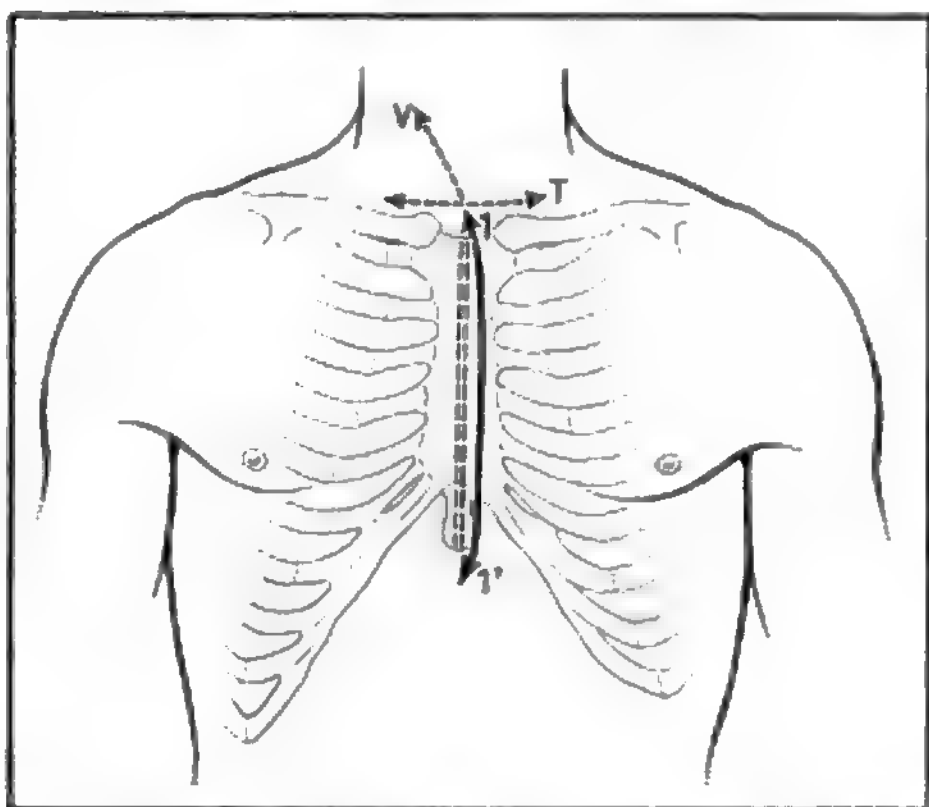
Avendo trattato i problemi del drenaggio delle mediastiniti nei paragrafi precedenti, ci limiteremo qui alle *regole generali* della chirurgia dei tumori del m. scartando per definizione tutto ciò che riguarda la chirurgia cardiovascolare (v. CARDIOCHIRURGIA), quella della trachea (v.) e dell'esofago (v.).

La chirurgia del m. ha le stesse regole generali della chirurgia a torace aperto: anestesia leggera, intubazione selettiva (sonda di Carlens) ogni volta che si apre la pleura, emostasi accurata ma mezzi di reintegrazione ematica pronti a far fronte senza ritardo ad un'emorragia importante, riespansione polmonare impeccabile al termine dell'intervento e drenaggio appropriato.

Vie di accesso

L'accesso al m. può essere effettuato sia direttamente per via transternale, sia attraverso una cavità pleurica per via toracotomica, sia attraverso il collo per via cervicotomica.

1. La *toracotomia* è giustificata di fronte a piccoli tumori laterali. Essa può essere:

posterolaterale (fig. 69) per i tumori posteriori (tumori neurogeni, cisti broncogene o paraesofagee, etc.) e ogni qualvolta si sospetti un interessamento del polmone;

anterolaterale (sottomammaria nella donna) per i tumori anteriori (timoma, disembrioma, etc.) di piccolo o di medio volume;

ascellare o ascellare allargata (tipo Noirclerc) per le indicazioni precedenti, se l'operatore ha dimestichezza con queste vie di accesso.

2. La *sternotomia verticale* è giustificata di fronte a tumori del corridoio anteriore e medio che occupino tutta la larghezza del m. e che sconfinino più o meno da un lato. Essa sarà:

totale (fig. 70) se il tumore discende fino allo spazio inferiore;

parziale (fig. 71) associata se necessario alla cervicotomia trasversale soprasternale, se si tratta di tumori alti (timomi, gozzi).

3. La *sternotomia trasversale* con toracotomia anteriore bilaterale non è più utilizzata. Restano, quale unica indicazione di questa tecnica alcuni disembriomi o timomi giganteschi che interessano, nella loro evoluzione, più o meno un polmone.

4. La *cervicotomia trasversale bassa* è spesso sufficiente per asportare un gozzo mediastinico, un piccolo timoma mediano, un timo vestigiale. In caso di difficoltà basta eseguire una *manubriotomia verticale* per ottenere luce e spazio sufficienti alle manovre operatorie; la sezione verticale complementare di tutto lo sterno non è quasi mai necessaria.

5. *Vari modi di allargamento e diverse combinazioni delle suddette vie di accesso* sono usati quando si tratta di estirpare tumori di grande volume.

a) La toracotomia posterolaterale standard può essere ampliata in avanti solo fino al margine dello sterno; indietro l'esposizione è invece notevolmente aumentata con l'interruzione dei colli di una o di più coste.

b) Le toracotomie anteriori e laterali possono essere ingrandite, sia con la sezione iuxtasternale di una o più cartilagini costali, sia per mezzo della sezione trasversale dello sterno, che può essere continuata, al bisogno, in una toracotomia anteriore controlaterale.

c) Le sternotomie verticali possono essere allargate con sezione trasversale di un emisterno e toracotomia anteriore.

d) Alcune vie d'accesso si rivelano insufficienti all'exeresi programmata anche dopo ampliamento, fatto che è in genere conseguenza di un errore di diagnosi. Occorre allora ricorrere ad un'altra via d'accesso: 1) nel caso che un gozzo cervico-mediastinico non possa essere ragionevolmente estirpato attraverso una toracotomia, bisogna aggiungere una cervicotomia se la toracotomia è stata

Fig. 70. Tracciato della sternotomia verticale totale. L'incisione cutanea (1-1') deve essere sfalsata lateralmente rispetto alla incisione ossea. La parte superiore dell'incisione può terminare con una incisione orizzontale (T) oppure con una cervicotomia obliqua (V). (*Da «Nouveau Traité de Technique Chirurgicale», 1973, Masson*).

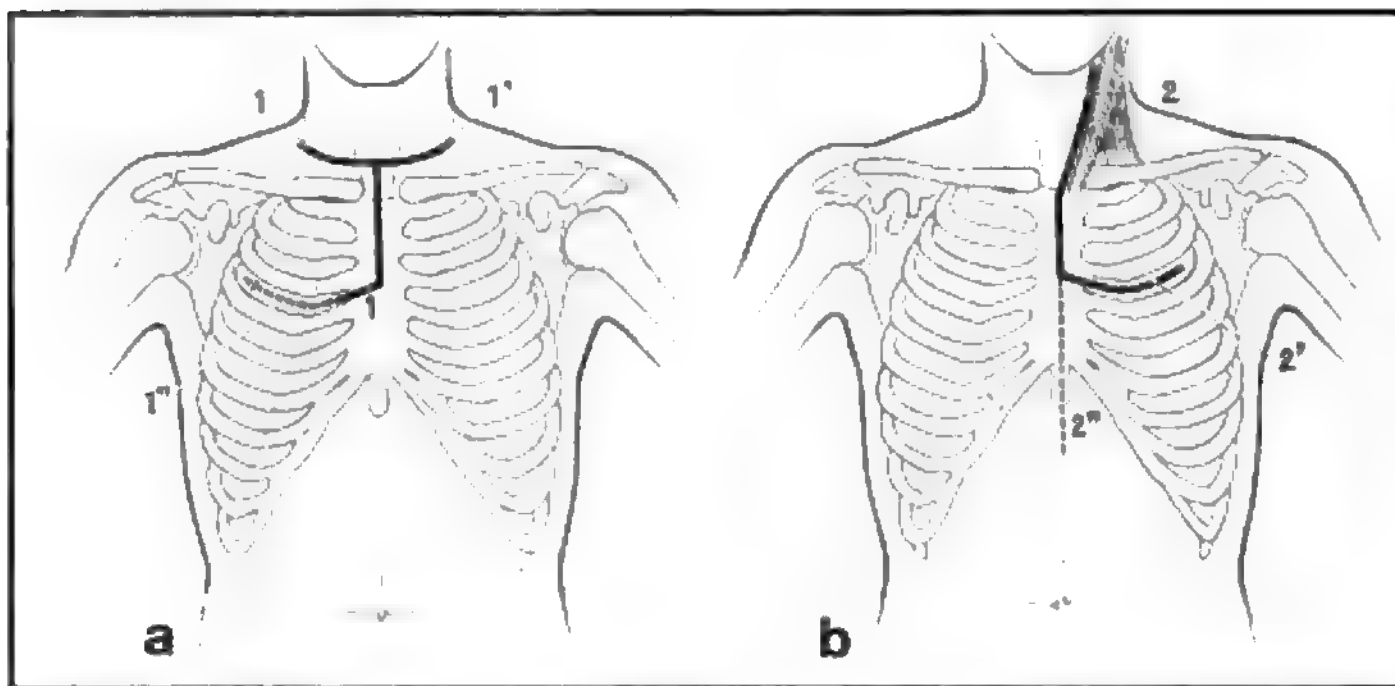



Fig. 71. Sternotomia parziale alta. *a*) Sternotomia alta e cervicotomia «a cravatta» (1-1'); possibile ampliamento mediante toracotomia anteriore (1-1''). *b*) Sternotomia alta con cervicotomia obliqua (2) e toracotomia anteriore (2'); possibile totalizzazione della sternotomia (2''). (*Da «Nouveau Traité de Technique Chirurgicale», 1973, Masson*).

eseguita per via anteriore, ovvero richiudere e ricominciare da capo per via anteriore se si trattava di una toracotomia standard; 2) la maggior parte dei tumori posteriori non potranno essere estirpati con sicurezza se si è scelta una sternotomia verticale. Nel caso di tumore basso, si può aggiungere alla sezione mediana una toracotomia anteriore a T coricata (⊢); se la massa da asportare è alta, una cervicotomia obliqua presternomastoidea permetterà in genere l'exeresi senza dover richiudere e ricominciare per via posteriore.

Non si può codificare ogni evenienza: una buona tattica cercherà di ottenere, in caso di difficoltà, l'accesso migliore con il minore traumatismo parietale possibile.

Tempo intramediastinico e chiusura della ferita operatoria

La chirurgia mediastinica non è soggetta a regole tecniche rigorose, quali ad es. si applicano in un'exeresi polmonare. La sua tecnica deve adattarsi ad ogni caso; tuttavia questa chirurgia è sicura se si lavora riferendosi sempre a punti di repere anatomici ben definiti e se, a conclusione dell'intervento, si ristabiliscono le condizioni necessarie alle normali funzioni cardiaca e respiratoria.

Principi informatori in chirurgia del mediastino

La chirurgia del m. presenta difficoltà tecniche molto variabili che vanno dall'escissione molto semplice di un piccolo tumore peduncolato, che basta «cogliere come un fiore» nel torace aperto, all'exeresi estremamente difficile di tumori voluminosi e/o invadenti le strutture vicine. Quando il tumore riduce lo spazio o modifica la struttura del m., si deve far ricorso ai seguenti principi fondamentali di guida: il *pericardio* resta uno dei punti chiave per la liberazione del tumore; se il tumore è aderente al pericardio e non ne può essere distaccato facilmente, l'apertura di questo semplifica subito le cose; il *tronco venoso anonimo* deve sempre essere repertato al di sopra del sacco pericardico: schiacciato da grosse masse neoplastiche, esso è spesso irriconoscibile e quasi invisibile.

I *frenici* devono, nei limiti delle possibilità, essere repertati e rispettati: alcuni tumori come i timomi e i linfomi circoscritti, possono essere asportati lasciando piccole quantità di tessuto tumorale lungo il nervo. La paralisi bilaterale del frenico è una drammatica complicazione; unilaterale, è accettabile in presenza di alcuni tumori maligni; ma nel paziente miastenico è sempre grave.

La paralisi *ricorrenziale* permanente per sezione del nervo: unilaterale è un'infermità fastidiosa, ma è a volte inevitabile; bilaterale, può essere causa di ostruzione respiratoria gravissima al momento in cui il paziente viene estubato, e lascia in seguito, nonostante i progressi della moderna otorinolaringoiatria riparatrice, un'infermità importante.

L'*invasione della lingula* si risolve con l'asportazione di questa, facile da eseguire se si dispone di una cucitrice automatica (UKL 60 o TA 55); l'invasione di una zona più estesa di polmone o di un peduncolo polmonare può condurre ad un'exeresi associata (lobectomia o pneumectomia).

Verso l'apice, il plesso brachiale deve essere accuratamente repertato e rispettato, salvo eccezioni.

Posteriormente, l'esofago deve essere visto e protetto: ci si asterrà dalle elettrocoagulazioni estese e ripetute nella doccia costovertebrale e si rispetterà il più possibile l'origine e il tragitto iuxtarachideo delle arterie intercostali (soprattutto a sinistra) essendo noto il rischio di paraplegia da ischemia midollare.

L'*apertura delle due cavità pleuriche* è spesso necessaria; l'importante, quando una pleura è stata aperta, è di accorgersi dell'eventuale apertura dell'altra.

È così che, dalla necessità di riconoscere, preparare o proteggere una struttura importante, nascono, per non lavorare pericolosamente alla cieca, le indicazioni ad ampliare la via d'accesso iniziale o ad aggiungere un approccio chirurgico complementare.

Casi particolari

Sono soprattutto da ricordare due eventualità.

1) È *necessario* stabilire la *diagnosi* di alcune neoplasie evidentemente inestirpabili, o di estese masse linfonodali. In questi casi le possibilità di approccio saranno, secondo la forma e la topografia del tumore, o la mediastinoscopia o le «mini-incisioni». Fra queste ultime si potrà scegliere la cervicotomia, la mediastinotomia anteriore (con resezione di una cartilagine), la toracotomia anteriore transpettorale, oppure la toracotomia laterale limitata. Se i «mini-mezzi» non consentono subito la prova desiderata con l'esame bioptico estemporaneo, bisogna ingrandire o cambiare l'incisione. Ovviamente, in caso di invasione parietale e/o di linfadenopatia esterna associata (cervicale o ascellare), il problema è sfortunatamente semplificato.

2) La seconda eventualità è quella dell'exeresi molto allargata di alcuni tumori giganti e/o invadenti e radioresistenti, che quindi richiedono un'exeresi totale. È in questi rari casi che si può discutere:

la necessità di una circolazione extracorporea se si deve, in particolare, interrompere la circolazione nell'arteria polmonare;

l'applicazione di protesi vascolari (vena cava superiore, arterie carotidi);

l'estensione dell'exeresi ad un polmone;

l'ampliamento semplice o complesso della via di accesso, o l'escissione parziale della parete, che a volte costringerà all'inserzione di una protesi.

Queste exeresi allargate sono sempre molto gravi: la mortalità è elevata. Si ricordi che l'exeresi associata dell'esofago non deve essere eseguita poiché comporta una percentuale proibitiva di complicazioni secondarie; che, se si è dovuto asportare un polmone, la resezione subtotale del pericardio e delle pleure mediastiniche lascia il cuore e l'altro polmone in equilibrio instabile in una immensa cavità toracica, dove questi sono facilmente soggetti a volvolo. Occorre riflettere bene prima di intraprendere questi interventi mediastinici super-radicali. Non si possono dare regole fisse: è questione di esperienza e di buon senso fare una scelta difficile tra l'astenersi e l'ostinarsi. Nella discussione non si deve perdere di vista la qualità della sopravvivenza che si potrà procurare al paziente.

Insieme alle exeresi allargate e difficili, bisogna ricordare i tentativi fatti *sulle recidive dei tumori mediastinici* già operati, o ridotti con la cobaltoterapia. Bisognerà farsi guidare dalle stesse regole sia nella decisione che nella condotta dell'intervento.

Conclusione dell'intervento e trattamento postoperatorio

Bisogna, anche qui, rispettare sei principi fondamentali, dato per scontato che alla fine dell'intervento l'emostasi sia stata realizzata correttamente.

1) Il *m. deve essere drenato* efficacemente per evitare la formazione di emomediastino:

se l'intervento è stato eseguito attraverso toracotomia è sufficiente il normale drenaggio pleurico, a condizione di non richiudere la pleura mediastinica;

se l'intervento è stato eseguito per via sternotomica, il m. sarà drenato con due o tre tubi, sia di tipo Redon, sia n. 18, che fuoriescono dalla base del collo, e uno dall'angolo xifocondrale; i tubi verranno rimossi tra la 2ª e la 6ª giornata postoperatoria.

2) Insistiamo sulla necessità di una *riespansione polmonare* impeccabile, che è facile da ottenere dopo toracotomia, ma non altrettanto dopo sternotomia. Nel corso di questa, l'apertura inavvertita di una, o delle due cavità pleuriche, è un rischio quasi certo e può essere causa di pneumotorace o di emopneumotorace. In caso di dubbio è meglio aprire risolutamente la pleura, pulirla dal sangue sparso nella parte declive (cioè nella doccia costovertebrale), mettere attraverso il terzo o il quarto spazio intercostale anteriore un tubo di drenaggio che risalirà verso l'apice del torace, quindi controllare *de visu* che la riespansione polmonare sia completa.

Se non si è proceduto in questo modo e se, una volta richiusa la parete, persiste ancora un dubbio, bisogna eseguire sul tavolo operatorio una radiografia di controllo: se verrà confermata l'esistenza di un pneumotorace, occorre drenarlo subito, per via anteriore o controlaterale.

3) La *chiusura*, qualunque essa sia, deve sempre essere eseguita con la massima cura, con dei punti serrati al punto giusto per evitare qualsiasi rischio di necrosi e/o di infezione parietale.

In particolare, dopo sternotomia, si controllerà di aver ben ravvicinato le due superfici di sezione dell'osso, utilizzando preferibilmente filo metallico malleabile, ed eseguendo una sutura accuratissima della cute senza lasciare spazi morti.

4) La chirurgia allargata risponde agli stessi principi. Se è stata eseguita una pneumectomia, si metterà nella cavità pleurica un drenaggio «a valvola» aperto a volontà. Se è stata aperta anche l'altra pleura, vi si metterà un doppio drenaggio, come dopo una toracotomia.

5) Se lo stato del paziente necessita, per una qualsiasi ragione, di un'assistenza respiratoria, questa sarà attuata tramite intubazione tracheale. È preferibile, dopo gli interventi sul m., evitare la tracheotomia, causa possibile di infezione. Se è necessario eseguirla, si cercherà di farlo con una piccola incisione, separata dalla via d'accesso, se quest'ultima è stata anteriore, e specialmente cervicale.

6) Infine, si ricordi l'importanza: di sottoporre al più presto questi operati ad una corretta chinesiterapia (toletta delle vie respiratorie, ripristino dell'attività diaframmatica, rieducazione muscolare, etc.); di sorvegliarli periodicamente dopo la dimissione, qualunque sia stata l'affezione in causa, eseguendo un esame funzionale respiratorio 6-8 mesi dopo l'intervento.

Bibliografia

Bariety M., Coury Ch., *Le médiastin et sa pathologie*, 1968, Masson, Paris.
Bernatz P. E., Harrison E. G., Clagett O. T., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1961, **42**, 4.
Dor J., *Ann. Chir.*, 1969, **23**, 11, 631.
Eschapasse H. ed., *Médiastin*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 1979, Paris, Fasc. 6047.
Giuli R., Estenne B. *et al.*, *Ann. Chir.*, 1977, **31**, 193.
Le Brigand H., *Appareil respiratoire. Médiastin. Paroi thoracique*, III, in Patel J., Leger L., *Nouveau traité de technique chirurgicale*, 1973, Masson, Paris.
Le Brigand H., *Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.*, 1977, **16**, 173.
Le Brigand H., Binet J. P., Langlois J., *Acta Chir. Belg.*, 1961, Suppl. II, p. 92.
Le Brigand H., Blondeau Ph., Faure J., *Acta Chir. Belg.*, 1961, Suppl. II, p. 79.
Le Brigand H., Merlier M. *et al.*, *Rev. Suisse Méd. Praxis*, 1978, **67**, 305.
Le Brigand H., Sulzer J., *Chirurgie du médiastin*, in *Nouveau traité de technique chirurgicale*, III, 1973, Masson, Paris, p. 621.
Levasseur Ph. *et al.*, *Nouv. Presse Méd.*, 1976, **11**, 2857.
Merlier M., Eschapasse H., *Les goitres à développement thoracique*, 1973, Baillière, Paris.
Molina C., Cheminat J. C., Dechambre H., *Rev. Prat.*, 1975, **21**, 1645.
Razemon P., Ribet M., *Chirurgie du médiastin*, 1970, Masson, Paris.
Rojas Miranda A., Toumieux B. *et al.*, *Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.*, 1972, **3**, 309.
Rosai J., Levine C. D., *Tumours of the Thymus*, 1976, American Registry of Pathology, Armed Force Institute of Pathology, Washington.
Tumeurs du médiastin, *Rev. Prat.*, 1975, **21**, 1545.

HENRI LE BRIGAND

MEDIASTINOSCOPIA

F. *médiastinoscopie*. - I. *mediastinoscopy*. - T. *Mediastinoskopie*. - S. *mediastinoscopia*.

Definizione

Con il termine mediastinoscopia s'intende un procedimento operatorio che consiste nell'esplorazione e nel prelievo bioptico linfonodale nel mediastino superiore retrovascolare.

L'intervento, proposto e attuato dallo svedese Carlens nel 1959, è genericamente indicato nei casi in cui si richiedono informazioni sulla natura dei linfonodi situati nel mediastino superiore. Tale metodo diagnostico ha trovato notevole favore per i risultati ottenuti e la trascurabile percentuale di complicanze ed è entrato in clinica pneumologica come usuale metodo d'indagine che

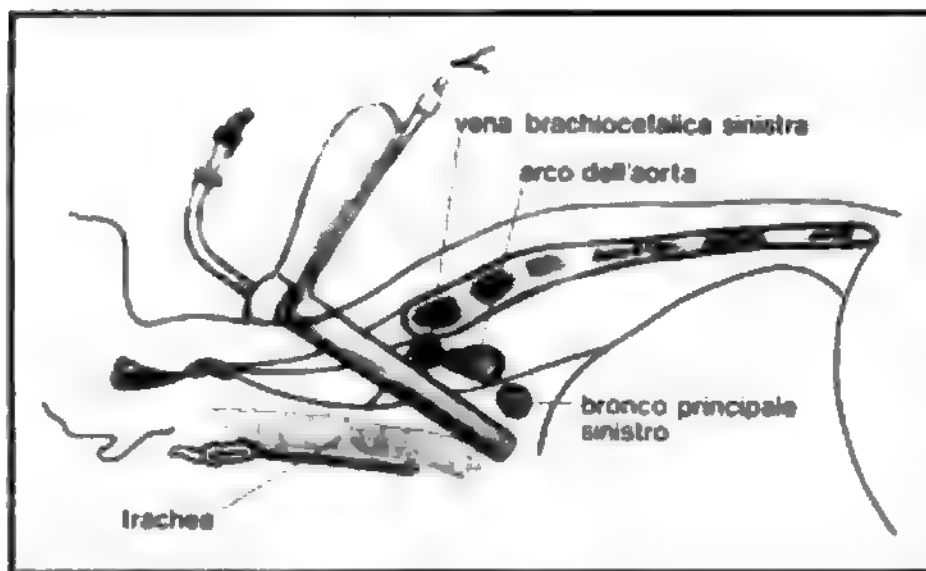



Fig. 1. Posizione del mediastinoscopio con le strutture che lo circondano in un piano sagittale schematico.

tende a sostituire la biopsia secondo Daniels (V. DANIELS, BIOPSIA ALLA).

Cenni di tecnica

L'intervento è eseguito in anestesia generale con intubazione endotracheale. Il paziente è disposto con il capo in leggera estensione.

1° tempo: incisione lunga 4 cm ca. sulla regione sternale, trasversalmente, 1/2 cm al disotto del giugulo, della cute e del sottocutaneo. Stirato verso l'alto il bordo superiore dell'incisione (rendendo così la breccia operatoria da trasversale a verticale) si incidono longitudinalmente le aponeurosi cervicali superficiale e media e si raggiunge la guaina viscerale derivante dall'aponeurosi cervicale profonda, che riveste la parete anteriore della trachea.

2° tempo: la fascia pretracheale viene incisa e, introdotto il dito indice della mano sinistra, si procede allo scollamento digitale per via smussa lungo le pareti anteriore e laterali della trachea.

3° tempo: separato per via smussa il piano tracheale dal piano dei grossi vasi, viene introdotto attraverso questa strada il mediastinoscopio ideato da Carlens (fig. 1). Sotto la guida dell'ottica, con l'aiuto di un aspiratore e con una pinza da dissezione introdotti attraverso il lume del mediastinoscopio, è possibile effettuare una dissezione ancora più bassa. Sono così esplorabili oltre la parete anteriore della trachea, caudalmente la biforcazione, lateralmente a destra la vena azygos, e a sinistra l'area attorno l'arco aortico. I linfonodi da sottoporre a biopsia sono facilmente distinguibili; ma quando ci si trovi di fronte a strutture non bene precisabili, simili a vasi o a cisti, è consigliabile, prima del prelievo bioptico, praticare una puntura esplorativa.

4° tempo: ritirato il mediastinoscopio, la ferita è chiusa per prima con pochi punti di catgut sui piani aponeurotici e in seta sulla cute.

Indicazioni e valore diagnostico

La m. ha due principali indicazioni: 1) nel cancro del polmone per la ricerca della estensione del tumore ai linfonodi mediastinici e per un giudizio di operabilità; 2) nelle affezioni a carico del sistema linfatico del mediastino per la ricerca di elementi di certezza istologica che non possano essere ottenuti con le indagini abituali.

La m. nelle diverse scuole chirurgiche è impiegata nel cancro del polmone sia come indagine operatoria di routine, soppiantando del tutto la biopsia alla Daniels, sia con indicazione limitata ai casi con sospetta diffusione mediastinica. I risultati hanno confermato la validità del metodo. Con la m. si sono rilevate condizioni di inoperabilità per diffusione mediastinica in oltre il 30% dei casi. Di conseguenza, nelle scuole chirurgiche in cui la m. ha trovato larga applicazione, si è osservata una forte riduzione di toracotomie esplorative.

Nelle adenopatie ilomediastiniche, l'unico elemento che assicuri la diagnosi per poter instaurare un adeguato trattamento è l'esame istologico. La ricerca diagnostica si conduce secondo i seguenti punti: 1) ricerca accurata di linfonodi palpabili al collo e prelievo bioptico; 2) se il risultato della biopsia gangliare è negativo o non si reperta alcun linfonodo palpabile, si esegue la m.

In particolare, nei casi di sospetta sarcoidosi a localizzazione intratoracica, la m. ha trovato impiego sistematico per l'assenza di complicanze, la facilità di prelievi bioptici anche multipli.

Limiti. Complicazioni. Controindicazioni

Alla m. non si può richiedere l'esplorazione del mediastino inferiore, al disotto dell'origine dei bronchi lobari superiori, che è inaccessibile al mediastinoscopio.

Una critica che si pone al metodo è la sua eventuale pericolosità; ma la critica è confutata dalla casistica. Le complicanze, mai mortali, rappresentate da enfisema mediastinico, emorragie sempre dominate con interventi successivi, paralisi ricorrenziali hanno un'incidenza percentuale dello 0,2%.

Le controindicazioni sono rappresentate dai casi di pazienti gravi, quando si esclude a priori ogni possibilità di interventi terapeutici, in cui la m. avrebbe un valore diagnostico fine a sé stesso. Accanto a questa controindicazione di ordine generale, se ne può porre un'altra rappresentata da una sindrome evidente di compressione mediastinica. In tale condizione è infatti da valutare il rischio di un'emorragia profusa, cui si potrebbe andare incontro con la m.

Bibliografia

Carlens E., *Dis. Chest.*, 1959, **36**, 343.
Maassen W., Greschuchna D., *La biopsia del mediastino e del polmone*, in Spina G., Bonsignore G., *La patologia respiratoria*, I, 1978, Ed. Medico Scientifiche, Torino, p. 669.
Oliva G., *Ann. Ist. Forlanini*, 1965, **25**, 191.
Vecchioni R., *La mediastinoscopia*, 1967, Piccin, Padova.

GAETANO OLIVA E FRANCESCO VALCI MAZZARA

MEDIATORI CHIMICI

F. *médiateurs chimiques.* - I. *chemical transmitters.* - T. *chemische Vermittler.* - S. *mediatores químicos.*

SOMMARIO

Sviluppo del concetto di mediazione chimica della trasmissione nervosa

Sono definite *mediatori chimici* alcune sostanze, presenti nelle terminazioni nervose, nel cervello e nel sistema ner-

voso periferico, che sono liberate dagli impulsi nervosi, attraversano lo spazio intersinaptico e dopo essersi fissate a siti specifici della membrana postsinaptica, chiamati recettori, inducono modificazioni della permeabilità della membrana agli ioni che danno luogo a depolarizzazione o iperpolarizzazione e quindi alla trasmissione di un segnale elettrico di tipo eccitatorio o inibitorio. In altri casi essi inducono modificazioni enzimatiche che si traducono in alterazioni della permeabilità ionica e in risposte di tipo contrattile, secretivo, elettrico.

La trasmissione dei segnali può avvenire fra due neuroni, come nei gangli periferici o nel cervello, o fra la terminazione di un motoneurone e una cellula muscolare striata o fra una fibra simpatica e una miocellula dei vasi o fra una fibra vagale e una cellula ghiandolare, etc.

I m. c. sono pertanto gli strumenti che permettono lo scambio rapido di informazioni fra i neuroni, che l'istologia, da Cajal in poi, ha dimostrato essere in contatto, per mezzo delle sinapsi, senza costituire una rete continua. Essi permettono anche il passaggio di informazioni dai neuroni alle cellule effettrici non nervose. Per queste ragioni sinonimo di m. c. è la parola «neurotrasmettitori», termine più preciso e pertanto oggi più usato e del quale ci serviremo spesso in questo testo.

Le origini della teoria della trasmissione umorale degli impulsi nervosi sono molto lontane. Infatti, già alla fine del secolo scorso, Lewandowsky e Langley, e pochi anni dopo Elliott, avevano osservato l'analogia che esisteva fra gli effetti vascolari della stimolazione dei nervi simpatici e quelli degli estratti di midollare surrenale che contengono adrenalina (AD). Elliott, nel 1905, scriveva: «l'adrenalina potrebbe quindi essere lo stimolante chimico liberato ogni qualvolta l'impulso (nervoso) arriva alla periferia».

Guidato da queste idee, Dixon, nel 1906, studiò gli effetti biologici di perfusati di cuori di rana i cui vaghi erano stati stimolati elettricamente e dimostrò che essi avevano un'attività inibitrice sui cuori normali e che l'inibizione era bloccata dall'atropina. Nello stesso anno, Taveau e Hunt sintetizzavano una serie di esteri della colina, il più attivo dei quali era l'acetilcolina, le cui proprietà farmacologiche e le analogie con gli effetti della stimolazione del vago venivano descritte accuratamente da Dale nel 1914. Tuttavia dobbiamo a Otto Loewi, nel 1921, la prima dimostrazione diretta che nel cuore di rana la stimolazione del vago liberava una sostanza, da lui chiamata «*Vagusstoff*», capace di ridurre la frequenza e l'ampiezza delle contrazioni nel cuore di una seconda rana. Analogamente, il secondo cuore è accelerato dal perfusato ottenuto da un cuore che era stato accelerato dalla stimolazione del simpatico.

Loewi ebbe il merito di costruire la teoria della neurotrasmissione sulla base di questi esperimenti, discutibili da un punto di vista tecnico, e di difenderla con energia raccogliendo a sostegno nuovi elementi sperimentali. Fra questi la dimostrazione che esisteva nei tessuti un enzima capace di inattivare rapidamente la «*Vagusstoff*», che molti risultati sperimentali indiretti facevano ritenere fosse acetilcolina (ACh). Tale enzima era una colinesterasi ed era inibito dall'eserina.

Negli anni '30, la messa a punto di metodi biologici, che permettevano un accurato dosaggio dell'ACh e delle «simpatine», ha offerto la possibilità di dimostrare con sicurezza la liberazione di queste sostanze dalle fibre nervose dei sistemi parasimpatico e simpatico e dalle fibre motorie a livello delle giunzioni neuromuscolari. Tuttavia solo nel 1945 è stato dimostrato da Von Euler che la «simpatina», che secondo gli esperimenti di Cannon, del 1921, si libera per stimolazione dei nervi splancnici, è noradrenalina. D'altra parte solo con l'avvento delle tecniche gascromatografiche e di spettrometria di massa è stato confermato, nel 1970, che la «*Vagusstoff*» di Loewi è veramente ACh.

Alla fine degli anni '30 la teoria umorale della neurotrasmissione era stata largamente accettata per spiegare la trasmissione nervosa a livello periferico. Veniva naturalmente avanzata la ipotesi che un meccanismo analogo potesse operare nel S.N.C. Le dimostrazioni sperimentali erano tuttavia molto tenui. È solo negli anni '50 che la dimostrazione nel cervello della presenza di ACh, noradrenalina (NA), dopamina (DA), 5-idrossitriptamina (5-HT) e delle loro variazioni nel corso di trattamenti farmacologici ha offerto elementi più sicuri all'ipotesi che i meccanismi neuroumorali siano in gioco anche nell'attività nervosa superiore. Lo sviluppo della ricerca nell'ultimo decennio ha portato alla definitiva e generale accettazione della teoria neuroumorale della trasmissione nervosa e ne ha dimostrato l'importanza anche nella medicina clinica.

Criteri per l'identificazione dei mediatori chimici

Fino agli anni '40 erano considerati ipotetici m. c. solo l'ACh, la NA e la AD. Ad essi, nel corso degli anni '50, si sono aggiunti la dopamina (DA), la serotonina o 5-idrossitriptamina (5-HT) e l'ac. γ-aminobutirrico (GABA). Lo sviluppo delle ricerche di neurobiologia ha permesso di stabilire i criteri generali che definiscono un neurotrasmettitore. Essi possono essere riassunti come segue:

1) una sostanza, per essere considerata un m. c., deve essere presente nel cervello e/o nelle strutture nervose periferiche e la sua distribuzione deve essere non uniforme;

2) nel tessuto nervoso devono essere presenti gli enzimi deputati alla sua sintesi e gli enzimi o i meccanismi deputati alla sua inattivazione;

3) l'ipotetico neurotrasmettitore deve essere liberato dalle terminazioni nervose nel cervello o nei tessuti periferici per effetto della stimolazione elettrica di tronchi nervosi o di vie nervose specifiche;

4) devono esistere nel cervello e/o nei tessuti periferici dei recettori ai quali il m. c. si deve legare in maniera stereospecifica per esercitare la sua azione di depolarizzazione o iperpolarizzazione;

5) l'applicazione della sostanza ritenuta un m. c. sugli effettori periferici o, mediante tecniche di microiontoforesi, su singoli neuroni nel S.N.C., deve indurre risposte simili a quelle evocate dalla stimolazione di specifiche vie nervose;

6) farmaci e ioni devono modificare in maniera qualitativamente simile le azioni causate dalla liberazione del m. c. dalle terminazioni nervose o dalla sua applicazione esogena.

Mediatori chimici, neuromodulatori, neurormoni

L'applicazione di questi criteri alle indagini neurochimiche, neuroistologiche ed elettrofisiologiche ha permesso d'identificare nel tessuto nervoso numerose sostanze che rispondono a tutti o ad alcuni di essi e che possono pertanto essere considerate m. c. Esse sono elencate nella tab. I e le formule di struttura nella fig. 1.

I m. c. devono essere considerati parte di un vasto gruppo di sostanze attive sul sistema nervoso chiamate «neuroregolatori» e comprendenti i neurotrasmettitori e i neuromodulatori. Anche i neuromodulatori sono presenti nel tessuto nervoso e per alcuni di essi sono stati identificati i recettori, tuttavia non sono liberati dalle terminazioni nervose per effetto di stimoli elettrici. In molti casi la loro sintesi avviene fuori del tessuto nervoso ed essi raggiungono i neuroni attraverso il plasma, il liquido cefalorachidiano e i liquidi pericellulari. I neuromodulatori non stimolano o inibiscono una cellula eccitabile, ma modificano gli effetti di altri eventi che avvengono sulle membrane cellulari. Ad es., la loro azione non dà luogo a un cambiamento di potenziale ma altera le conduttanze o i potenziali prodotti, o dall'attività *pacemaker* endogena del neurone, o da neurotrasmettitori liberati da altre si-

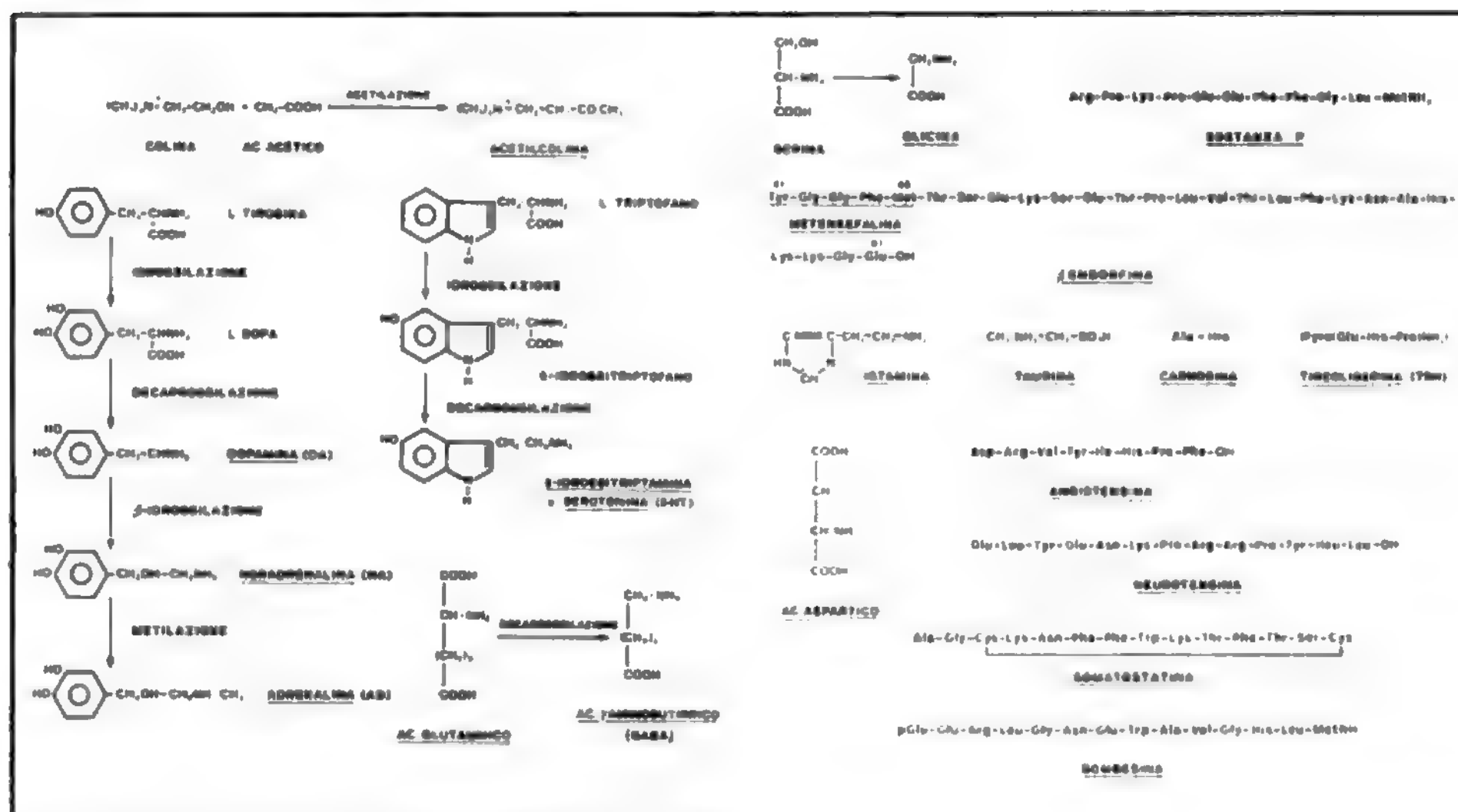



Fig. 1. Formule di struttura e sintesi dei principali m. c.

napsi. Esempi di neuromodulatori sono le prostaglandine, l'adenosina, gli ormoni corticosteroidei, la prolattina.

Alcune sostanze identificate nei tessuti nervosi come m. c. possono essere liberate anche da strutture non nervose e avere un ruolo di tipo ormonale. Esse sono state definite anche «neurormoni». Ad es., la AD è liberata nel sangue dalla midollare surrenale ed esercita azioni sistemiche, ma è anche contenuta in neuroni situati in alcuni nuclei del bulboponte ed è liberata dalle loro terminazioni. La β-endorfina è contenuta nell'ipofisi anteriore ed è liberata in corso di stress assieme all'ACTH. Essa è anche contenuta in un sistema di fibre nervose che originano nell'ipotalamo. La 5-HT è presente nelle cellule argentaffini della parete intestinale, può essere prodotta in grande quantità dai tumori carcinoidi ed è localizzata in un sistema di fibre che originano dai nuclei del rafe e si distribuiscono al midollo spinale e al proencefalo e telencefalo.

Uno schema generale dei meccanismi della neurotrasmissione, che saranno descritti nei prossimi paragrafi, è illustrato nella fig. 2.

TAB. I. I MEDIATORI CHIMICI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E/O PERIFERICO

a) Sostanze che rispondono a tutti i criteri per essere considerate neurotrasmettitori:

acetilcolina (ACh)	noradrenalina (NA)
adrenalina (AD)	dopamina (DA)
serotonina o 5-idrossitriptamina (5-HT)	glicina
ac. γ-aminobutirrico (GABA)	ac. glutammico
sostanza P	enkefaline e β-endorfina

b) Sostanze che rispondono solo ad alcuni dei criteri necessari per essere considerate neurotrasmettitori e la cui definizione richiede ulteriori ricerche:

istamina	tireoliberina o tiroliberina (TRH)
taurina	polipeptide intestinale vasoattivo (VIP)
ac. aspartico	neurotensina
angiotensina	somatostatina
bombesina	carnosina

Sintesi dei mediatori chimici

Come risulta dalla tab. I, si può ritenere che almeno 20 sostanze diverse agiscano come neurotrasmettitori nel cervello. Un po' minore sembra essere il numero di quelli attivi nelle diverse sezioni del sistema nervoso periferico.

Come appare dalla fig. 1, i m. c. costituiscono una famiglia eterogenea di sostanze chimiche comprendenti piccole molecole fortemente polari e ben diffusibili, come l'ACh o le catecolamine, aminoacidi e polipeptidi, anche di dimensioni rilevanti, come la sostanza P o la β-endorfina.

Uno dei criteri per definire m. c. una sostanza presente nel tessuto nervoso è la dimostrazione che esiste un sistema enzimatico per la sua sintesi nel tessuto nervoso stesso. In base ai meccanismi coinvolti nella loro sintesi i m. c. possono essere classificati in 3 gruppi:

1) m. c. sintetizzati da enzimi specifici, partendo da un precursore che il neurone non può elaborare ma deve ottenere dai liquidi extracellulari. Esempi sono l'ACh, formata a partire dalla colina, la 5-HT dal triptofano, le catecolamine dalla tirosina o dalla fenilalanina;

2) m. c. sintetizzati sui poliribosomi partendo da aminoacidi esogeni o di sintesi endogena. La sintesi polisomale può dare origine al neurotrasmettitore attivo o a un precursore che viene successivamente attivato per distacco da un pro-ormone o mediante una semplice rea-

zione chimica di amidazione o di chiusura di un anello. Esempi sono la sostanza P o la somatostatina;

3) il m. c. può essere un aminoacido non essenziale la cui sintesi può richiedere un enzima specifico localizzato nel neurone che produce il neurotrasmettitore. Ad es., il GABA è sintetizzato dalla glutammicodecarbossilasi, la glicina dalla serinaidrossimetiltransferasi. In altri casi la sintesi può avvenire nel neurone per opera di un sistema enzimatico non specifico, come nel caso del glutammato o dell'aspartato. La conoscenza delle differenze nei meccanismi mediante i quali i neurotrasmettitori sono formati ha una rilevante importanza pratica. Infatti è possibile stimolare la formazione di alcuni neurotrasmettitori aumentando nel plasma e nei liquidi extracellulari i livelli di quei precursori che il tessuto nervoso non è in grado di produrre. È questo il caso della DA la cui sintesi può essere stimolata dalla somministrazione di diidrossifenilalanina (L-DOPA) nella terapia del morbo di Parkinson. Inoltre si ritiene che la sintesi e la disponibilità di alcuni neurotrasmettitori, quali la 5HT e la ACh, siano influenzate dalla quantità di triptofano e di colina presenti negli alimenti.

Accumulo dei mediatori chimici nei neuroni

Tra la fine degli anni '50 e l'inizio degli anni '60, la microscopia elettronica ha permesso di dimostrare l'esistenza nelle terminazioni nervose, sia centrali che periferiche, di vescicole o granuli concentrati soprattutto nelle vicinanze delle sinapsi. Queste strutture subcellulari sono state successivamente isolate mediante ultracentrifugazione, esaminate con tecniche biochimiche e istochimiche e riconosciute come depositi di neurotrasmettitori. Esistono vescicole sinaptiche contenenti ACh e granuli formati prevalentemente da DA, NA o 5HT. In tempi più recenti, sono state identificate vescicole contenenti GABA, sostanza P, enkefaline.

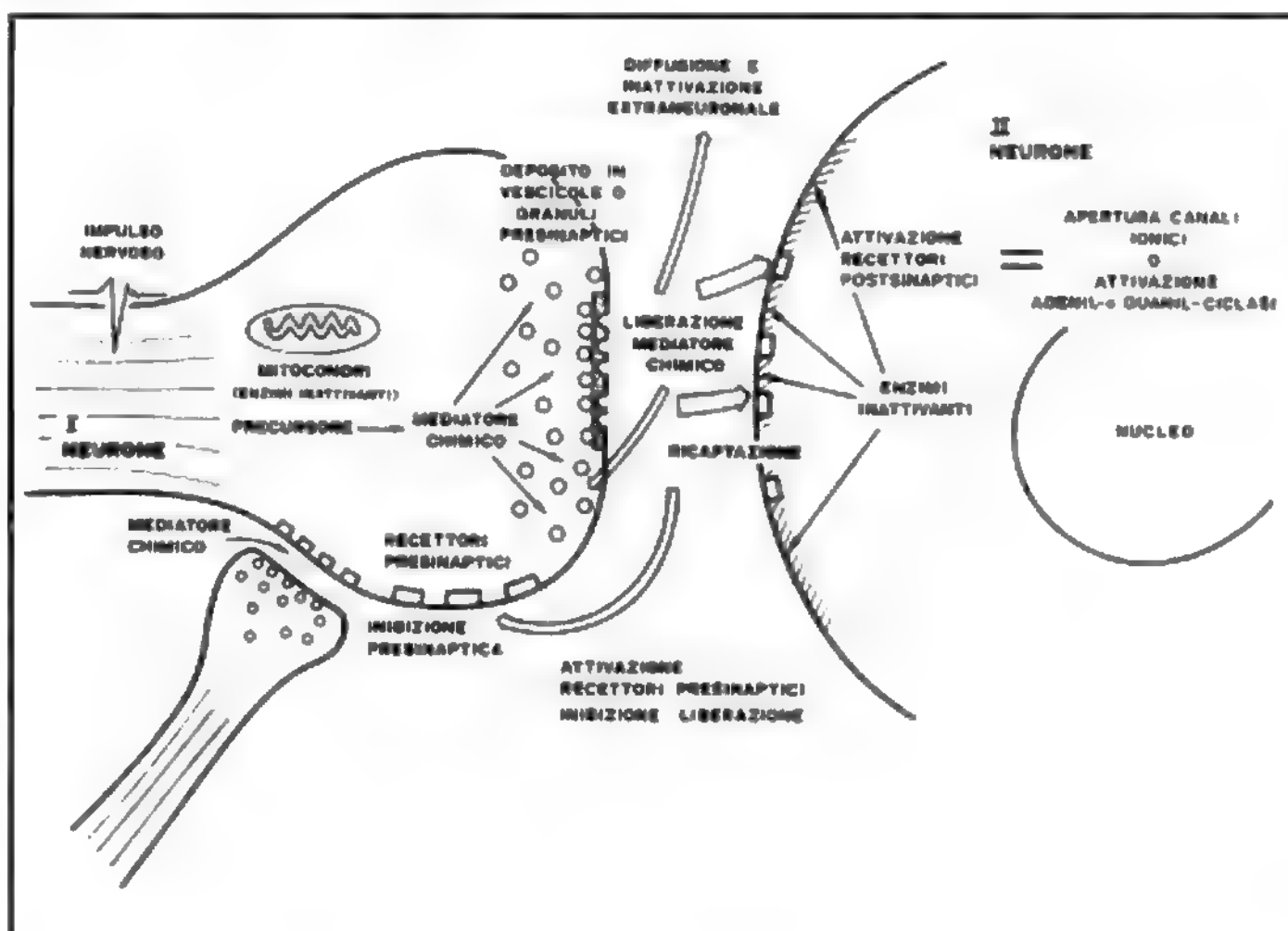
È pertanto possibile ritenere che tutti i neurotrasmettitori siano accumulati nelle terminazioni nervose in forma legata alle strutture proteiche che costituiscono i granuli o racchiusi dalle pareti delle vescicole. I mediatori sono in questo modo protetti dalla inattivazione da parte di enzimi presenti nel citoplasma neuronale e sono disponibili per essere liberati prontamente dagli stimoli nervosi, in quantità sufficiente ad evitare un rapido esaurimento del segnale elettrochimico fra neurone pre- e postsinaptico. Il progressivo svuotamento dei depositi, per effetto degli stimoli elettrici, attiva la sintesi che aumenta la disponibilità di neurotrasmettitore e ricostituisce i depositi. Se, d'altra parte, l'utilizzazione del m. c. è ridotta ed esso si accumula nei depositi, la sua sintesi diminuisce. Il controllo endoneuronale della sintesi dei neurotrasmettitori è basato principalmente sulla regolazione della velocità delle reazioni chimiche di sintesi e di trasporto dei precursori da parte della concentrazione del prodotto terminale.

Fuoruscita dei mediatori chimici dalle terminazioni nervose

L'arrivo degli impulsi nervosi lungo l'assone induce la liberazione dei mediatori dai loro depositi e la loro fuoruscita dalle terminazioni nervose. Due problemi vanno presi in esame: primo, in quale maniera il segnale elettrico si trasforma in segnale chimico con la liberazione di una quantità di m. c. proporzionale all'intensità e frequenza del segnale stesso; secondo, come i m. c., che sono molecole di natura polare, possono attraversare la membrana plasmatica della terminazione nervosa, che è di natura prevalentemente lipidica.

In base agli studi eseguiti con microiniezioni, con l'impiego di equorina, con chelanti e antagonisti del calcio, si può oggi ritenere che la depolarizzazione della terminazione nervosa indotta dagli impulsi elettrici e la conseguente penetrazione di ioni sodio aprano i canali per il calcio della membrana neuronale. L'aumento della concentrazione di Ca^{2+} nella terminazione induce la liberazione del neurotrasmettitore. Il processo di apertura dei canali per il Ca^{2+} richiede ca. 300 μsec e 200 μsec sono necessari per la fuoruscita del neurotrasmettitore. L'allontanamento del Ca^{2+}, probabilmente per opera dei mitocondri, interrompe la fuoruscita.

Fig. 2. Schema della trasmissione sinaptica. La figura rappresenta la terminazione di un neurone che prende contatto col soma di un secondo neurone (sinapsi assosomatica). A sua volta la terminazione di un terzo neurone o una collaterale del secondo prende contatto con la terminazione del primo modulando, tramite recettori presinaptici, la liberazione del m. c. Sono schematizzati nella figura la sintesi, la liberazione e il destino del m. c.

22 · IX

Si può ritenere che la liberazione di tutti i mediatori sia calcio-dipendente, tanto che la dimostrazione della calcio-dipendenza è considerata un criterio per definire una sostanza come possibile neurotrasmettitore.

La liberazione o secrezione dei neurotrasmettitori dalle terminazioni nervose sembra essere una versione specializzata dei meccanismi generali che operano in tutti i sistemi secretori dell'organismo e sembra avvenire mediante esocitosi delle vescicole sinaptiche. Esse si fondono con la membrana plasmatica esterna nelle zone attive della parete presinaptica e si aprono all'esterno. Le vescicole vuote, come è stato dimostrato da Zimmermann, sono riciclate e riempite con nuovo neurotrasmettitore.

L'esistenza di questo processo di esocitosi è confermata dalle immagini al microscopio elettronico, dagli studi sulla eterogeneità metabolica della popolazione delle vescicole sinaptiche, dalla dimostrazione che le vescicole possono assumere sostanze dall'esterno nel momento della loro apertura nello spazio intersinaptico.

Tuttavia i meccanismi fisicochimici del processo esocitosico non sono ancora del tutto chiari ed esistono AA. che, per lo meno nel caso della liberazione dell'ACh, ritengono che il neurotrasmettitore liberato derivi da una parte libera nel citoplasma. Esso diffonderebbe attraverso canali specifici della membrana citoplasmatica aperti dal Ca^{2+}.

La quantità di mediatore liberata dipende dalla frequenza e intensità degli stimoli elettrici che raggiungono le terminazioni nervose, ma è regolata anche dalla concentrazione dello stesso mediatore nello spazio intersinaptico. Infatti è stato dimostrato che l'aumento della concentrazione di ACh, DA, NA nello spazio intersinaptico ne riduce l'ulteriore liberazione, che è invece aumentata dai farmaci che bloccano recettori presinaptici, in questo caso chiamati da alcuni «autocettori», posti sulla terminazione stessa. L'attivazione di questi recettori sembra interferire con la penetrazione del calcio e ridurre l'ulteriore liberazione di neurotrasmettitore. Tuttavia questo sistema di autoregolazione non è presente in tutte le terminazioni nervose, ma è limitato ad alcuni distretti.

Azione dei mediatori chimici sui recettori

I m. c. fuorusciti dalle terminazioni nervose diffondono nello spazio intersinaptico e agiscono sulle membrane postsinaptiche tramite specifici recettori. I recettori sono siti specializzati della membrana plasmatica e consistono di almeno due componenti distinti, uno che riconosce e lega con legame reversibile il neurotrasmettitore e uno che traduce il riconoscimento in un successivo segnale, che può essere un'alterazione della permeabilità agli ioni o l'accumulo di un nucleotide ciclico.

I recettori di ogni m. c. riconoscono solo strutture strettamente simili da un punto di vista stereochimico e a ciò si deve la loro specificità. Composti chimici naturali o di sintesi strutturalmente simili al neurotrasmettitore possono imitarne le azioni e in tal caso sono chiamati «agonisti», ma possono anche legarsi al recettore bloccandolo senza attivarne il secondo componente. In tal caso parliamo di «antagonisti» dei recettori. La disponibilità di neurotrasmettitori o di loro analoghi marcati e dotati di un'elevata radioattività specifica ha consentito negli ultimi anni a Snyder e coll. di sviluppare metodi, oggi largamente diffusi, che permettono una misura diretta del numero e della affinità dei recettori per i rispettivi neurotrasmettitori e i loro analoghi strutturali, definiti «liganti» specifici dei recettori. Sono state ottenute in tal modo delle mappe della distribuzione dei recettori sia nel S.N.C. che nei tessuti periferici e le tecniche di autoradiografia ne hanno permesso anche la visualizzazione.

Nel cervello i recettori dei neurotrasmettitori sono situati sul corpo dei neuroni, sui dendriti e sulle terminazioni nervose stesse. Questi ultimi sono chiamati «presinaptici» e influenzano la liberazione di un secondo neurotrasmettitore e dello stesso neurotrasmettitore. Sono stati identificati recettori specifici anche sulle cellule della glia. Nei tessuti periferici i recettori sono presenti nei gangli, e su tutte le cellule effettrici, ad es. i recettori nicotinici per l'ACh della placca neuromuscolare, i recettori adrenergici della parete vascolare, etc.

La sintesi di analoghi dei neurotrasmettitori e l'uso di antagonisti hanno permesso di dimostrare che i neurotrasmettitori possono avere recettori multipli che riconoscono il neurotrasmettitore solo in una conformazione sterica preferenziale e che danno origine ad azioni diverse. È questo il caso dei recettori muscarinici e nicotinici per l'ACh, dei recettori α e β per l'adrenalina e la NA. Questi ultimi recettori possono essere distinti a loro volta in β_1 e β_2.

Secondo Eccles e McGeer le differenze tra le azioni postsinaptiche dei neurotrasmettitori sono riconducibili a due classi distinte. In base a tale classificazione le azioni postsinaptiche possono essere definite *ionotrope* e *metabotrope* (McGeer e coll., 1978).

Nella trasmissione ionotropa il m. c. agisce aprendo i canali ionici nella membrana postsinaptica e il suo effetto è inizialmente dovuto alla diffusione passiva di ioni attraverso i canali aperti. Le proprietà caratteristiche della trasmissione ionotropa sono: *a*) breve latenza, ca. 1 msec, *b*) aumento della conduttanza ionica e *c*) cambiamento del potenziale di membrana. La durata del cambiamento del potenziale è poco più lunga di quella dell'azione del neurotrasmettitore. Esempi di mediatori ionotropi eccitatori sono l'ACh a livello dei recettori nicotinici e il glutammato; esempi di neurotrasmettitori ionotropi inibitori sono il GABA e la glicina.

L'ACh, a livello dei recettori muscarinici e altri neurotrasmettitori, quali la NA, la DA, agiscono inducendo nella cellula postsinaptica una o più reazioni chimiche, che non aumentano direttamente la conduttanza ionica. In questo tipo di neurotrasmissione il m. c. agisce attivando un enzima. Gli esempi più studiati sono quelli dell'azione della DA sui recettori dopaminergici accoppiati all'adenilciclasi o quelli della NA e adrenalina sui recettori adrenergici, accoppiati anch'essi a un'adenilciclasi. Il legame recettore-adenilciclasi porta alla formazione di AMPciclico (adenosinmonofosfato ciclico) considerato un «secondo messaggero». Questo, a sua volta, attiva una proteinchinasi. Le proteinchinasi sono enzimi coinvolti in molte reazioni biochimiche specifiche. Esse possono, ad es., fosforilare una proteina e attivare una pompa elettrogenica, che depolarizza o iperpolarizza la membrana postsinaptica. Inoltre le proteinchinasi possono alterare la funzione microtubulare o stimolare la sintesi di RNA e quella proteica. Le risposte alla trasmissione di tipo metabotropo non si esauriscono in pochi msec, ma hanno durata molto più lunga. È stato dimostrato che in alcuni distretti, ad es. il cuore e i gangli simpatici, i recettori muscarinici per la ACh sono accoppiati ad una guanilatociclasi, la cui attivazione induce un aumento dei livelli di GMPciclico (guanosinmonofosfato ciclico). Questo nucleotide agisce come secondo messaggero.

Neurotrasmissione non-sinaptica

Abbiamo sinora descritto i meccanismi della neurotrasmissione nella loro forma più tipica, quale si può ritrovare, ad es., nella

trasmissione ionotropa mediata dalla ACh a livello della giunzione neuromuscolare o dal GABA a livello spinale. In essa il neurotrasmettitore è liberato da terminazioni sinaptiche separate dalla membrana postsinaptica da uno spazio intersinaptico di poche centinaia di nm. Tuttavia la microscopia elettronica ha dimostrato che il numero di vere sinapsi nel S.N.C. è relativamente limitato e che molte fibre, soprattutto quelle che contengono monoamine, presentano numerose varicosità con le quali terminano. Le varicosità contengono i neurotrasmettitori sotto forma di granuli e hanno le caratteristiche di una terminazione nervosa. Tuttavia il m. c., che fuoriesce per azione degli stimoli, non trova in questo caso i recettori postsinaptici in stretta contiguità, ma deve diffondere coprendo la distanza di qualche micron e può venire in contatto con recettori situati su diversi neuroni. Il segnale neurochimico trasmesso da un neurone non influenza pertanto solo un secondo neurone, ma può essere diffuso a più neuroni. È stata suggerita, a questo proposito, l'immagine di una comunicazione mediante altoparlante invece che per telefono.

Inattivazione dei mediatori chimici

Un presupposto essenziale della trasmissione neurochimica richiede che l'azione dei neurotrasmettitori si esaurisca rapidamente, in modo che la membrana postsinaptica possa ritornare nella condizione di poter ricevere un successivo segnale. Abbiamo già visto che nel caso della trasmissione ionotropa la risposta postsinaptica dura pochi msec, mentre è più lunga nella trasmissione metabotropa. È tuttavia necessario, in ambedue i casi, che il mediatore sia allontanato dal recettore e inattivato. Inoltre, la specificità e la precisione della trasmissione neuroumorale presuppongono che i neurotrasmettitori non diffondano liberamente dal citoplasma della terminazione nervosa ma solo in risposta agli stimoli elettrici.

Per ottenere questi scopi esistono, per ciascun m. c., uno o più meccanismi di inattivazione sia all'esterno che all'interno della terminazione nervosa. Essi possono essere schematizzati come segue.

1) Diffusione dallo spazio intersinaptico e allontanamento attraverso i liquidi pericellulari. Si tratta di un meccanismo, comune a tutti i neurotrasmettitori, che aiuta ad abbassare la loro concentrazione a livello dei recettori, ma che opera lentamente e con limitata efficienza.

2) Enzimi sulla membrana pre- e postsinaptica e nei liquidi pericellulari, che trasformano il neurotrasmettitore in un composto inattivo. L'esempio più classico è quello dell'acetilcolinesterasi, che idrolizza con estrema rapidità l'ACh in colina e ac. acetico. Altro esempio sono le catecol-*o*-metiltransferasi (COMT), che metilano le catecolamine dando origine a composti scarsamente attivi, quali la normetanefrina dalla NA.

Nel caso di m. c. di natura polipeptidica operano aminopeptidasi o esopeptidasi, la cui specificità è ancora oggetto di definizione. Le enkefaline possono essere inattivate da enzimi di questo tipo nel giro di alcuni secondi.

3) Captazione dei m. c. da parte di sistemi specifici, ad alta affinità, saturabili, situati nella stessa membrana presinaptica della terminazione nervosa da cui il mediatore è stato liberato o nella membrana di cellule gliali contigue.

Questo meccanismo è di grande importanza nell'inattivazione delle catecolamine e degli aminoacidi neurotrasmettitori, quali il GABA o il glutammato. La NA, ad es., è captata dalle terminazioni simpatiche periferiche o dalle terminazioni noradrenergiche cerebrali e può ritornare nei granuli sinaptici ed essere nuovamente liberata per opera di successivi impulsi nervosi. In questa maniera una rilevante parte del neurotrasmettitore liberato può essere riutilizzata, con evidente risparmio per il neurone. GABA e glutammato possono essere captati sia dalle terminazioni nervose specifiche che dalle cellule gliali. I sistemi di captazione possono captare sia i neurotrasmettitori veri e propri che composti chimici strutturalmente simili ad essi.

4) Enzimi nelle terminazioni nervose: è il caso delle monoaminossidasi mitocondriali che desaminano le monoamine (NA, DA, 5HT), non legate nei granuli ma libere nel citoplasma, e impediscono una fuoruscita di neurotrasmettitore non dipendente dagli stimoli nervosi.

Ciascun m. c. può essere inattivato da uno o più meccanismi. Inoltre gli enzimi inattivanti possono agire anche sui metaboliti dei neurotrasmettitori. Ad. es., la normetanefrina formata per metilazione della NA viene successivamente anche desaminata e trasformata in ac. vanilmandelico.

Un classico concetto della neurobiologia afferma che ciascun neurone è capace di sintetizzare, accumulare e liberare solo un m. c. Questo concetto, basato fino ad oggi su un larghissimo numero di dati sperimentali, è noto come principio di Dale. Tuttavia, a partire dal 1978, è stato dimostrato, soprattutto da Hökfelt e coll., che l'ACh presente nelle fibre dei nervi splancnici può coesistere con polipeptidi quali le enkefaline o i polipeptidi intestinali vasoattivi (VIP). Inoltre, le cellule cromaffini della midollare surrenale contengono enkefaline assieme alla adrenalina o NA, nei gangli simpatici sono stati identificati NA ed enkefaline, nel bulbo la sostanza P in neuroni che contengono 5HT.

È stato proposto il termine co-trasmettitore per la seconda sostanza presente nelle cellule nervose accanto al neurotrasmettitore primario, ACh o NA. Trasmettitore primario e co-trasmettitore sono liberati simultaneamente dagli impulsi nervosi. La funzione di questa doppia liberazione non è stata ancora definita. Tuttavia i risultati sinora pubblicati permettono di ritenere che il co-trasmettitore moduli il numero dei recettori disponibili per il neurotrasmettitore primario.

Malgrado queste osservazioni siano molto recenti e ancora incomplete, esse vanno tenute presenti perché potrebbero modificare in un prossimo futuro molti concetti sulla neurotrasmissione e neuromodulazione.

Interazioni fra mediatori chimici

Le interazioni fra neurotrasmettitori sono un aspetto fondamentale della complessità dei meccanismi della neurotrasmissione sia a livello periferico, sia, e soprattutto, nel cervello. Queste interazioni non assumono soltanto la forma, scoperta solo di recente, della simultanea liberazione di un trasmettitore primario e di un co-trasmettitore liberati dalla stessa terminazione. Le interazioni più note avvengono quando il m. c., liberato da una terminazione, stimola o inibisce la liberazione di un secondo trasmettitore: *a*) agendo su recettori postsinaptici siti sul corpo neuronale: ad es., l'ACh stimola la liberazione di NA dalle fibre simpatiche postgangliari, la DA inibisce la liberazione di ACh dagli interneuroni del nucleo caudato; *b*) agendo su recettori siti sulla terminazione del secondo neurone, recettori postsinaptici per il primo neurone ma presinaptici per il secondo neurone, e inibendo la liberazione: ad es., le enkefaline inibiscono la liberazione di sostanza P dalle terminazioni delle fibre afferenti primarie al midollo spinale.

Interazioni tra farmaci e mediatori chimici

Il parallelo sviluppo, a partire dagli anni '50, della neurochimica, della neurofisiologia e della neurofarmacologia ha permesso di dimostrare che la maggior parte dei farmaci attivi sul sistema nervoso centrale e periferico agiscono interferendo con i meccanismi della neurotrasmissione. È del resto facile comprendere che la discontinuità rappresentata dalle sinapsi sia più aggredibile da sostanze

TAB. II. MALATTIE SOSTENUTE DA ALTERAZIONI DELLA NEUROTRASMISSIONE

Malattia	Mediatore chimico	Causa
myasthenia gravis	ACh	distruzione su base autoimmune dei recettori nicotinici neuromuscolari
morbo di Parkinson	DA	degenerazione della via dopaminergica nigrostriatale
corea di Huntington	ACh, GABA	distruzione di interneuroni del nucleo caudato
demenza presenile di Alzheimer	ACh	degenerazione di vie colinergiche ascendenti alla corteccia
mioclono	5HT	etiologia ignota che si esplica attraverso un deficit dei sistemi serotoninergici
ipertensione arteriosa	NA	attivazione per molteplici cause del simpatico periferico
sindromi depressive	5HT (?), NA (?)	?
schizofrenia	DA (?), endorfine (?)	attivazione da cause ignote della via dopaminergica nigromesolimbica (?)

esogene, quali sono i farmaci, di quanto non sia la continuità dell'assone e del corpo cellulare.

Riassumiamo qui i possibili meccanismi di azione dei neurofarmaci documentandoli con gli esempi più tipici.

1) Stimolazione o inibizione della sintesi del m. c.: ad es., la L-DOPA, precursore della DA, nella quale viene trasformata per decarbossilazione e usata per stimolare la sintesi di DA, carente nel morbo di Parkinson.

2) Interazione con l'accumulo di mediatori nei granuli o nelle vescicole sinaptiche: ad es., la reserpina, farmaco che abbassa la pressione arteriosa e ha proprietà antipsicotiche, riduce i livelli di NA, DA, e 5HT nel cervello e negli organi periferici in quanto impedisce l'accumulo di questi neurotrasmettitori nei granuli sinaptici dei quali altera la matrice proteica.

3) Ostacolo o facilitazione della fuoruscita dei m. c. dalle terminazioni: ad es., la guanetidina, farmaco usato nell'ipertensione, esercita la sua azione, in parte, bloccando la liberazione di NA dalle terminazioni del sistema simpatico. Al contrario, l'anfetamina deve la sua azione stimolante, sul sistema nervoso centrale e sul simpatico periferico, alla sua proprietà di liberare DA e NA dalle terminazioni nervose.

4) Inibizione dell'inattivazione dei m. c.: *a*) farmaci che inibiscono enzimi inattivanti specifici, ad es. gli inibitori delle colinesterasi, gli inibitori delle monoaminossidasi; *b*) farmaci che inibiscono i meccanismi di captazione, ad es. la cocaina, alcuni antidepressivi. Ambedue i gruppi di farmaci aumentano il numero delle molecole che possono agire sui recettori postsinaptici e la durata della loro azione.

5) Blocco dei recettori specifici dei m. c.: esistono numerosi farmaci che agiscono con questo meccanismo sia a livello periferico che centrale: anticolinergici, come l'atropina e i suoi analoghi; antiadrenergici, come i derivati della segale cornuta; antiserotoninergici, come la metisergide o la LSD; antidopaminergici, come gli antipsicotici; farmaci che bloccano i recettori per le enkefaline e le endorfine, come il naloxone.

6) Stimolazione dei recettori specifici dei mediatori: anche questo meccanismo di azione è comune a molti farmaci definiti genericamente «agonisti recettoriali». Agiscono con questo meccanismo alcuni neurotrasmettitori usati in terapia, come la NA e la DA e tutti i loro analoghi strutturali, dalle amine simpaticomimetiche agli agonisti dopaminergici, quali l'apomorfina e la bromocriptina.

Risulta evidente da questo elenco che lo studio dei meccanismi della neurotrasmissione si è rivelato molto utile sia per comprendere il modo di agire di numerosi farmaci di origine naturale, quali la reserpina e la stessa morfina, sia per creare le basi per la sintesi di nuove molecole. Tuttavia è ancora completamente da studiare la possibilità di interferire con i m. c. di tipo polipeptidico che rappresentano un campo di sviluppo per la neurofarmacologia del prossimo futuro.

Falsi neurotrasmettitori

Una possibilità di interferire farmacologicamente con i meccanismi della neurotrasmissione è offerta dai falsi neurotrasmettitori. Si tratta di sostanze chimiche che hanno strette analogie strutturali con i mediatori naturali, ma se ne differenziano in quanto presentano una diversa affinità per i recettori. Le analogie strutturali, d'altra parte, fanno sì che essi siano accumulati, liberati e spesso ricaptati dai neuroni come veri trasmettitori. Sono stati sinora studiati falsi trasmettitori del sistema adrenergico e colinergico. I primi hanno importanza pratica, i secondi, per il momento, solo sperimentale. I falsi neurotrasmettitori possono essere sintetizzati dai neuroni partendo da precursori modificati o possono essere captati. Esempi del primo caso sono la formazione di α-metildopamina e α-metilnoradrenalina a partire dall'α-metildopa, la formazione di octopamina a partire dalla tiramina, di acetilmonoetilcolina dalla monoetilcolina.

Il secondo caso è esemplificato dalla sostituzione della NA con metaraminolo, un'amina simpaticomimetica che viene captata e accumulata nei granuli.

I falsi neurotrasmettitori determinano una riduzione della efficienza della neurotrasmissione e possono rappresentare un utile strumento terapeutico, come nel caso dell'α-metildopa usata nel trattamento dell'ipertensione. La formazione di falsi neurotrasmettitori nel corso del trattamento con inibitori delle monoaminossidasi o nell'alcolismo cronico può spiegare una parte degli effetti collaterali o tossici. È stato inoltre ipotizzato che difetti genetici nella sintesi dei neurotrasmettitori di natura polipeptidica, con formazione di neurotrasmettitori modificati, possano essere una causa di patologia nervosa e mentale.

Mediatori chimici in patologia

Lo studio dei neurotrasmettitori ha permesso di scoprire che la patogenesi di numerose malattie è dovuta all'alte-

razione di uno o più sistemi di neurotrasmissione, e di avanzare l'ipotesi che ciò possa avvenire anche nelle malattie mentali. Nella tab. II sono elencate le malattie nelle quali è stata dimostrata, o ipotizzata, sulla base di consistenti dati sperimentali, l'alterazione di uno o più sistemi di neurotrasmettitori.

Tutto ciò dimostra che nello studio dei m. c. la ricerca di base, che spesso per il profano sembra smarrita su argomenti remoti come l'organo elettrico della torpedine o le cellule argentaffini dei molluschi, si è tradotta, nel giro di pochi lustri, in importanti progressi per la medicina. È presumibile che tale sviluppo continuerà anche nel prossimo futuro.

Bibliografia

Essman W. B., *Serotonin in Health and Disease*, I-V, 1978, Spectrum, Jamaica, N. Y.
Filer L. G., Garattini S. *et al.*, *Glutamic Acid: Advances in Biochemistry and Physiology*, 1979, Raven, New York.
Gainer H., *Peptides in Neurobiology*, 1977, Plenum, New York.
Hökfelt T., Johanssons O. *et al.*, *Nature*, 1980, **284**, 515.
Jenden D. J., *Cholinergic Mechanisms and Psychopharmacology*, 1978, Plenum, New York.
Kelly R. B., Deutsch J. W. *et al.*, *Ann. Rev. Neurosci.*, 1979, **2**, 399.
Lipton M. A., Di Mascio A., Killam K. F., *Psychopharmacology. A Generation of Progress*, 1978, Raven, New York.
McGeer P. L., Eccles J. C., McGeer E. G., *Molecular Neurobiology of the Mammalian Brain*, 1978, Plenum, New York.
Minz B., *The Role of Humoral Agents in Nervous Activity*, 1955, Thomas, Springfield.
Moore R. Y., Bloom F. E., *Ann. Rev. Neurosci.*, 1979, **2**, 113.
Pepeu G., Kuhar M. J., Enna S. J., *Receptors for Neurotransmitters and Peptide Hormones*, 1980, Raven, New York.
Snyder S. H., *N. Engl. J. Med.*, 1979, **300**, 465.
Usdin E., Hamburg D. A., Barchas J. D., *Neuroregulators and Psychiatric Disorders*, 1977, Oxford Univ. Press.
Van Ree J. M., Terenius L., *Characteristics and Function of Opioids*, 1978, Elsevier, Amsterdam.
Von Euler U. S., Pernow B., *Substance P*, 1977, Raven, New York.
Yamamura H. I., Enna S. J., Kuhar M. J., *Neurotransmitter Receptor Binding*, 1978, Raven, New Yotk.
Zimmermann H., *Neuroscience*, 1979, **4**, 1773.

GIANCARLO PEPEU

MEDICAZIONI

F. *pansements*. - I. *dressings*. - T. *Verbände*. - S. *curas*.

SOMMARIO

Definizione

La medicazione è una tecnica terapeutica con la quale ci si prefigge di proteggere e favorire la guarigione delle soluzioni di continuità dei piani cutanei e dei tessuti sottostanti.

Essa è il più elementare atto della chirurgia e come tale va tenuta nella dovuta considerazione; infatti, se non correttamente eseguita, può esporre al rischio di complicare o ritardare la guarigione di una lesione di continuo che prometteva un regolare decorso.

Ambiente di medicazione

La m. va eseguita in ambiente adatto, fornito di adeguato strumentario chirurgico, nonché di sostanze medicinali, materiale di m., suppellettili varie, etc.; difatti ogni divisione ospedaliera, anche se contiene una sola sezione, è sempre provvista di una sala per visita medica e m.

La sala di m. deve essere ben illuminata sia da luce naturale che da luce artificiale, e per questo è provvista in genere di lumi mobili a lampada unica o a lampade multiple (scialitiche), adatte ad orientare il fascio di luce sulla zona da medicare.

L'attrezzatura dovrà inoltre comprendere:

a) un lettino da m. dove poter distendere, se necessario, il paziente. Il lettino deve essere scomponibile per dare modo ad una delle sue estremità di essere rialzata e permettere che il capo e il torace abbiano l'inclinazione voluta. Nei lettini ginecologici la parte inferiore è reclinabile, in modo che applicando i cosciali sia possibile porre la paziente in posizione adatta;

b) una scaletta a due gradini per facilitare la salita sul lettino del paziente;

c) uno sgabello e una sedia (alcune m. vengono preferibilmente eseguite col paziente seduto);

d) un tavolinetto per disporvi eventualmente gli strumenti e il materiale di m.;

e) un carrello mobile a due ripiani ove poter sistemare tutto il materiale occorrente per la m. (fig. 1, *a sinistra*);

f) un «servitore»: con tale termine viene usualmente chiamato un particolare tipo di supporto mobile per m., costituito in genere da un ripiano rettangolare metallico, sul quale viene preparato il campo sterile. Tale ripiano, delle dimensioni di 45 × 30 cm, è a sua volta sostenuto da un asse metallico regolabile a varie altezze, che è connesso in basso ad una base mobile con quattro piccole ruote. La fig. 1 (*a destra*) mostra appunto il servitore mobile Bastianelli, costruito in acciaio inossidabile, largamente usato nell'ambiente ospedaliero romano;

g) uno o due armadi dove sistemare tutto il materiale necessario (strumentario, medicinali, materiali da m., etc.);

h) una serie di bacinelle reniformi di varia misura;

i) un supporto metallico e un catino in acciaio inossidabile, allo scopo di potersi lavare le mani;

l) una scrivania;

m) un secchio per rifiuti.

Tutto quanto è stato elencato costituisce ovviamente il minimo indispensabile per l'attrezzatura di una sala di m., potendo essere di volta in volta necessarie numerose altre suppellettili e attrezzature.

Materiali di medicazione

Sotto questa denominazione si suole catalogare quella parte di materiale da m. costituita da compresse di garza, batuffoli di garza, tamponi cuciti, pezze da laparotomia, pezze laparotomiche forate, telini, lenzuoletti, lunghette di garza e garze iodoformiche.

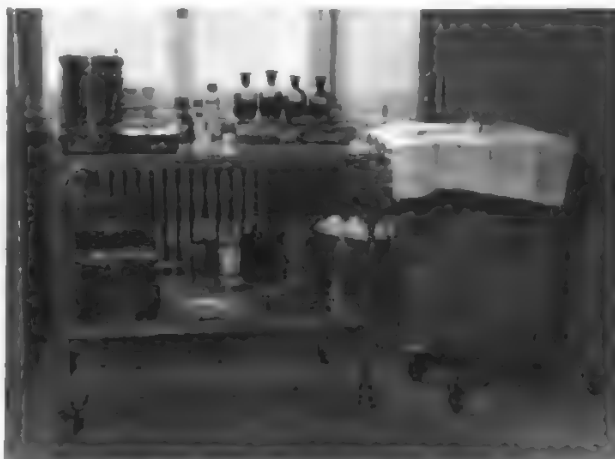



Fig. 1. *A sinistra*, carrello a due ripiani con il materiale occorrente per le m. e, *a destra*, servitore mobile di Bastianelli.

1. *Compresse di garza.* – Costituiscono il complemento indispensabile nel corso di ogni m. Sono quadratini di garza idrofila delle dimensioni di 10 × 10 cm, fino a misure di 20 × 20 cm, o anche maggiori.

Le garze servono per coprire le soluzioni di continuo dei tegumenti, come pure per asciugare e detergere le ferite dal sangue, dalle secrezioni, dal pus o da altri liquidi.

In commercio le garze esistono in varie confezioni non sterilizzate, sotto forma di pacchi da 1 kg, oppure in buste di grandezza variabile (10 × 10 cm, 15 × 15 cm, 20 × 20 cm) contenenti generalmente 50 compresse sterili pronte per l'uso.

In Italia esistono due tipi di tali confezioni sterili. Il primo tipo è formato da un involucro esterno di carta, ermeticamente chiuso, che racchiude a sua volta un'altra busta di carta, anch'essa incollata ai margini, entro cui stanno le compresse sterili. Il secondo tipo, invece, è formato dal solito involucro esterno, che contiene un secondo involucro di carta non incollato, ma soltanto ripiegato a pacchetto, entro cui stanno le garze sterili.

Quest'ultimo è indubbiamente più pratico, poiché, stracciata la busta esterna e dispiegando i lembi dell'involucro interno in modo da toccare solo quelle parti che non vanno a contatto con la garza, si può prelevare sterilmente la quantità di compresse occorrenti e poi richiudere il pacchetto conservando il resto della garza in condizioni di relativa sterilità.

V. anche: GARZE (VI, 2152).

2. *Batuffoli di garza.* – Si confezionano avvolgendo su se stessi i comuni quadratini di garza; sono molto utili per assorbire sangue e secrezioni specie in zone ristrette e sopra superfici limitate, con il vantaggio di non lasciare sfilacciature sulle ferite. Non esistendo già preparati in commercio, vengono normalmente confezionati nell'ambiente ospedaliero e quindi sottoposti a sterilizzazione in autoclave.

3. *Tamponi cuciti.* – Sono formati da più strati di garza (6-8), grandi circa 15 × 15 cm, cuciti insieme per i margini e orlati. Non si sfilacciano e possono essere lavati e riusati più volte.

4. *Pezze da laparotomia.* – Sono grandi quadrati di garza idrofila delle dimensioni medie di 30 × 30 cm, opportunamente usati sia in camera operatoria che in sala di m.

Gli strati di garza, in numero di 10 ca., vengono cuciti insieme e orlati lungo i margini per evitare sfilacciature. Le pezze laparotomiche possono essere usate più volte, dopo essere state lavate e sterilizzate in autoclave.

5. *Pezze forate.* – Sono comuni pezze da laparotomia nel cui centro viene praticato un foro di 4-6 cm di diametro, che viene opportunamente orlato. Sono molto utili in piccola chirurgia per circoscrivere campi operatori molto piccoli.

6. *Telini o lenzuoletti.* – Sono rettangoli di canapa e di tela robusta a tessitura fitta, delle dimensioni di 45 × 50 e 70 × 60 cm. Vengono adoperati per circoscrivere il campo operatorio sterile, come pure per ricoprire il tavolinetto e il servitore sul quale si dovranno appoggiare gli strumenti e il materiale di m. sterile.

7. *Lunghette di garza.* – Sono strisce formate da diversi strati di garza (da 4 a 6) nastriformi, orlate ai margini, larghe ca. 2 o 3 cm, lunghe 40 e più cm. Sono molto usate per lo zaffamento e il drenaggio di ferite profonde, e in certi casi per tamponamento.

8. *Garze iodoformiche.* – Sono un tipo di garza medicata, largamente usato in chirurgia. Si trovano in commercio già confezionate sterilmente, in buste chiuse, con doppio involucro di carta.

Medicinali per la medicazione

Comprendono le sostanze medicamentose comunemente usate nel corso di una m.

Alcune sono allo stato liquido, contenute in apposite bottigliette di vetro chiaro o smerigliato, debitamente etichettate, e in apposite ampolline munite di beccuccio. I liquidi più frequentemente usati sono: etere solforico, benzina, alcol etilico al 70%, soluzione acquosa di cloruro di benzalconio, perossido di idrogeno a 12 volumi, liquido di Dakin, soluzione fisiologica, tintura di iodio, alcol iodato, etc.

Altri medicinali che trovano largo impiego sono: pomate antibiotiche, pomate all'ossido di zinco o all'ittiolo, sostanze oleose, polveri antibiotiche, garze medicate, confezioni spray, pomate al povidone iodio (Betadine®), etc. Si ricorda che sono assolutamente da evitare le penicilline per i rischi di ipersensibilità.

Strumentario per la medicazione

Generalmente, per eseguire una m. di routine, occorre avere a disposizione alcuni strumenti chirurgici sterili; in pratica tali strumenti, insieme al materiale di m. (garze, «gnocchetti», lunghette, etc.), vengono preparati in comuni pezze da laparotomia e telini, che a loro volta vengono posti in speciali cestelli metallici per essere sottoposti a sterilizzazione (cestello di Schimmel-Busch).

Nelle m. semplici occorrono, in genere, due pinze, una anatomica e una chirurgica, necessarie a prelevare gli gnocchetti e le garze dal campo sterile; una forbice retta o curva, una sonda scanalata, e una pinza tipo Kelly o di Kocher o di Pean. Questi ferri costituiscono il «minimo indispensabile» per praticare una m. di routine.

Occorre però tenere presente che nel corso di una m. può essere richiesto con una certa rapidità l'uso di uno strumentario più adeguato: ad es. una pinza lunga, un cucchiaio di Volkmann, un isterometro e così via.

Proprio per tali eventualità su ogni carrello di m. esiste un vassoio metallico contenente lo «strumentario sussidiario o di riserva», già preparato sterilmente, dal quale può essere prontamente prelevato l'occorrente per una m. particolare.

Fare un elenco dettagliato di tale «strumentario di riserva» non è facile, poiché il contenuto varia in rapporto alle esigenze di un determinato tipo di chirurgia; comunque si può dire che i ferri chirurgici più richiesti sono: bisturi; pinze anatomiche; pinze a denti di topo; pinze chirurgiche; forbici rette e curve ad estremità acuminate od ottuse e più spesso ad estremità miste di cui una acuminata e l'altra ottusa; sonde scanalate; specilli; isterometri; divaricatori ad uncino; divaricatori nastriformi di Farabeuf; pinze emostatiche (di Kocher, di Pean, di Terrier, di Kelly, etc.); cucchiai di Volkmann; pinze di Allis; aghi da sutura con relativi porta aghi; materiale da sutura (seta, nylon, catgut); etc.

Sterilizzazione degli strumenti e del materiale di medicazione

I metodi più usati sono:

a) *sterilizzazione con fiamma*;
b) *sterilizzazione con ebollizione*;
c) *sterilizzazione con autoclave*.

a) Il primo tipo di sterilizzazione (sterilizzazione con fiamma o flambace), la cosiddetta sterilizzazione rapida per casi urgenti, si giova dell'azione diretta della fiamma. Si ricorre a questo metodo solo in casi di emergenza, dato che la sterilizzazione a fiamma, a lungo andare, altera gli strumenti, specialmente quelli taglienti.

Occorre versare 30-50 ml di alcol in una bacinella di ferro smaltato, ove siano posti gli strumenti, e accendere il liquido infiammabile. Quando la fiamma si è spenta, per raffreddare rapidamente gli strumenti basta versarvi sopra della soluzione fisiologica o dell'acqua distillata sterile.

b) La sterilizzazione con ebollizione si ottiene mediante la ebollizione in acqua con l'aggiunta di bicarbonato sodico nella proporzione dell'1%. Il bicarbonato ha il duplice scopo di proteggere la nichelatura degli strumenti e di aumentare il punto di ebollizione dell'acqua. È buona regola immergere gli strumenti quando l'acqua è in stato di ebollizione, onde evitare che la prolungata azione del calore possa danneggiarli.

Per l'ebollizione si possono usare, oltre ai comuni recipienti in ferro smaltato, anche speciali sterilizzatrici a corrente elettrica.

Il tempo di sterilizzazione è di ca. 20 min. Va ricordato che gli strumenti taglienti (bisturi e forbici) non vanno mai bolliti, perché l'ebollizione ne rovinerebbe il taglio. Per ottenerne la sterilizzazione basta immergerli per almeno 20 min in una bacinella di alcol puro.

c) La sterilizzazione del materiale di m., telini, lenzuoli, pezze laparotomiche, garze, guanti chirurgici, va eseguita in *autoclave*,

apparecchio che utilizza il vapore acqueo sotto pressione di 2 o più atm (v. STERILIZZAZIONE).

Tecnica della medicazione

L'evoluzione di una ferita dipende, oltre che dalla correttezza della tecnica operatoria, anche dall'esatta esecuzione della m., da effettuare in asepsi. Pertanto, prima della m. è necessario che chi opera assicuri con comuni metodi la nettezza e disinfezione delle mani per le quali si può impiegare una soluzione acquosa al 4% di clorexidina o una soluzione saponosa di povidone-iodio.

Nel caso di ferite particolarmente infette, occorre usare guanti di gomma sterili (anche per propria protezione). Ci si deve sempre servire di pinze sterili e allontanare immediatamente gli strumenti già adoperati.

Il malato verrà posto in maniera tale da poter mantenere senza fatica, per tutto il tempo necessario, la medesima posizione e la m. sarà condotta con rapidità, evitando però che questa risulti pregiudizievole per il paziente.

Ogniqualvolta le manovre divengano dolorose, ci si fermerà e si ricercherà la causa per porvi, se possibile, rimedio. Si toglieranno e si svolgeranno le bende senza strappamenti o strisciamenti, che provocano dolore o sanguinamento, servendosi di una pinza per afferrare le fasce aderenti e di altra pinza per esercitare una trazione uniforme e continua.

La ferita sarà trattata con m. asciutta (asettica o antisettica) o umida, secondo la necessità.

Con due pinze si afferrano i tamponi sterili ripiegati e si deterge con essi la ferita, dapprima con tamponi asciutti e poi bagnati con soluzione di Dakin o altro disinfettante. Si provvederà in alcuni casi ad asportare i tessuti devitalizzati per l'effetto traumatico, escidendo i margini mortificati della ferita e regolarizzandoli in modo da allontanare dalla ferita tutti i tessuti che si prevede siano devitalizzati al punto di dover essere eliminati con un lungo processo di guarigione per seconda intenzione. Tale operazione (escissione primaria della ferita) sarà sempre effettuata previa anestesia locale o generale. Alla exeresi può seguire la sutura diretta dei bordi.

Se la ferita ha buon aspetto ed è «a piatto» (bottoni di granulazione uniformi, rosso-vivo, con orletto epiteliale liscio e sottile), quotidianamente o a giorni alterni verrà detersa con soluzione fisiologica o liquido di Dakin diluito al 50%, applicando eventualmente pomata antibiotica.

Se la ferita è profonda, infiltrata, con fondo grigiastro, pus ristagnante, granulazioni scarse e/o torpide, si eseguono durante la giornata 2 o 3 lavaggi con liquido di Dakin e si tampona con lunghette o semplici garze sterili, stipando la ferita dal fondo per evitare la formazione di tramiti fistolosi. La m. è corretta solo se sono stati messi in evidenza, e quindi tamponati, tutti i tragitti e gli scollamenti, avvalendosi di divaricatori tipo Farabeuf e di sonda scanalata. Può essere utile, in questi casi, ricorrere a m. con strisce di garza iodoformica.

Quando una ferita suppura da tempo, facilmente dà luogo a granulazioni eccedenti l'orletto epiteliale che ritardano la guarigione. Perché l'epitelizzazione proceda più rapida, queste gemme esuberanti saranno asportate con le forbici e/o cauterizzate con la matita di nitrato d'argento.

Quando si abbia una ferita notevolmente e da lungo tempo secernente, si eviterà la macerazione e l'infiltrazione della cute circostante sana, proteggendola con pomata all'ossido di zinco, olio di vasellina, etc. Talune soluzioni di continuo profonde, piaghe, ulcere di qualsiasi natura, possono risultare particolarmente dolorose. In tal caso si potranno applicare anestetici oleosi all'1-2%, a lento assorbimento, o pomate alla procaina (Novocaina®) e simili.

La m. *asettica* è la più usata per tutte le ferite recenti non infette, dopo tutti gli interventi asettici e per la maggior parte delle ferite infette. È una m. quasi sempre asciutta, che ha lo scopo di assorbire le secrezioni e di proteggere la ferita dall'ambiente esterno e che comporta l'applicazione di uno strato di garza sterile e di uno di cotone idrofilo, se necessario, mantenuti a contatto per mezzo di fasciatura o di cerotto adesivo, leggermente debordanti dalla regione malata.

La m. *antisettica* serve ad evitare l'infezione delle ferite o a promuovere la guarigione di quelle già infette. A tal fine sono usate polveri o, preferibilmente, pomate o soluzioni idonee, tenendo presente che l'impiego di ogni antisettico deve essere limitato nel tempo perché spesso i germi diventano resistenti alla sua azione.

La m. umida agisce soprattutto in ragione della sua umidità e della sua temperatura; il calore umido, infatti, favorisce il riassorbimento e la delimitazione dei focolai flogistici.

Medicazione delle ferite

Ferite non infette

a) *Ferite da punta.* – La cute circostante e l'orifizio della ferita vanno disinfettate con alcol iodato, mercurio tiosalicilato o altro comune antisettico. Si pratica la m. asciutta (asettica o antisettica) a piatto.

b) *Ferite da taglio.* – Si disinfetta come sopra, si procede all'emostasi e alla sutura, e quindi si applica la m. protettiva asciutta.

c) *Ferite contuse, lacero-contuse, escoriazioni.* – Disinfezione della ferita, asportazione della cute e delle parti molli devitalizzate, emostasi, sutura, eventuale drenaggio filiforme, m. antisettica a piatto.

Se la ferita non è infetta, sotto l'escara si ha una buona epitelizzazione (guarigione sotto crosta). Talvolta vanno favoriti l'essiccamento e la mummificazione dei tessuti lesi, mantenendo la parte scoperta.

Cure generali e frequenza delle medicazioni. – Qualora il paziente non sia già stato vaccinato, va praticata la sieroprofilassi e vaccinazione antitetanica. Anche le ferite lacero-contuse, risalenti a 12 o 24 h prima, possono essere suturate, ma vanno tenute sotto stretta sorveglianza e deve essere instaurato il trattamento antibiotico.

Il materiale di m. deve essere rimosso quando è strettamente necessario, perché affatica l'infermo, provoca dolore, espone la ferita alla contaminazione e rappresenta quindi un pericolo di infezione secondaria.

È però necessario rimuovere precocemente la m. quando si sospetti l'infezione della ferita e rinnovarla più volte nelle 24 h se la secrezione è molto abbondante.

Piaghe e ulcere

Le ferite, soluzioni di continuo della cute, semplici o associate ad altre lesioni dei tessuti sottostanti, possono assumere in superficie i caratteri della piaga quando si associno fenomeni essudativi a quelli propri del processo di granulazione.

Il tessuto di granulazione, cui spetta il compito della riparazione nelle ferite con perdita di sostanza, presenta in questo caso una superficie coperta da una patina cremosa biancastra (essudato), che risulta costituita principalmente di leucociti, ed è inoltre punteggiata di bottoni carnosi facilmente sanguinanti.

Altre volte la perdita di sostanza può assumere l'aspetto di un'ulcera: il fondo è grigiastro, le granulazioni irregolari, edematose, pallide, torpide, i bordi ispessiti e callosi, scollati o introflessi.

L'ulcera ha scarsa tendenza alla granulazione e alla riparazione.

La m. della piaga e dell'ulcera deve avere quindi diverso intendimento.

Nel primo caso, nella piaga cioè, bisogna soprattutto combattere l'infezione, limitare l'essudazione e la granulazione eccessiva. Ciò sarà fatto con impacchi caldo-umidi di soluzione fisiologica e/o con l'irrigazione con il liquido di Dakin, con l'applicazione di garze grasse medicate, etc.

Nel secondo caso, cioè nell'ulcera, si deve principalmente eliminare i tessuti necrotici, impedire l'infezione e sollecitare la granulazione. Si procederà, a seconda dei casi, all'escissione dei bordi e alla detersione del fondo, raschiando via le granulazioni torpide con il cucchiaio di Volkmann e/o toccando queste ripetutamente con la matita di nitrato d'argento. Le cosiddette m. «stimolanti», a base di prodotti di origine placentare o vegetale, secondo i vecchi concetti di Filatow, anche se purtroppo largamente diffuse, non hanno alcun fondamento scientifico.

Sono descritte, infine, nei testi classici di patologia chirurgica, delle m. caratteristiche che assumono il nome degli AA. che per primi le hanno adottate e che, conservano ancora oggi, in casi particolari, la loro validità. Ricorderemo, fra queste, le m. alla Carrel e la m. alla Baynton e faremo anche cenno, più avanti, alle m. della mano, in caso di ustione.

Medicazione alla Carrel

Introdotta nella pratica durante la guerra 1914-18, essa consiste in un'irrigazione continua della ferita con liquido di Dakin, che viene portato a contatto di ogni recesso della ferita per mezzo di tubi con minuti fori laterali, collegati fra loro da cannule ad ipsilon, o semplici. I tubi hanno vari diametro e lunghezza e sono percorsi dal liquido di Dakin contenuto in un recipiente di vetro sterile, della capacità di 1 l, posto ad un'altezza di 1 m. L'apertura o la chiusura del tubo per mezzo di una pinza permette di regolare a volontà sia la quantità che la velocità del flusso irrigatore. Per i dettagli moderni dell'irrigazione-drenaggio, v. DRENAGGIO (V, 628, e fig. 2 a col. 630).

La m. alla Carrel trova oggi la sua indicazione specialmente nei casi di ferite molto estese e suppuranti, con numerosi e/o profondi recessi che non si possono sbrigliare e mettere a piatto.

Medicazione alla Baynton

Oggi è usata, limitatamente, nelle vaste ulcere e piaghe torpide postraumatiche e nel trattamento dell'ulcera varicosa della gamba. È fondata sul concetto che la compressione del piano granulante, specie in corrispondenza dell'orletto epiteliale, facilita lo slittamento dell'orletto epiteliale stesso e quindi, in definitiva, la riparazione.

Consiste nell'applicazione di strisce di cerotti previamente sterilizzate sulla fiamma, che vengono successivamente fatte aderire al tessuto sano circostante e incrociate ed embricate direttamente sulla ulcerazione.

La m. viene iniziata dal basso applicando le strisce in modo che ognuna di esse copra la precedente per ca. i 2/3 della sua altezza. Sul cerotto si pone uno strato di cotone sterile e si copre il tutto con un bendaggio elastico. La m. resta *in situ* da 3 a 7 giorni e si rinnova fino a guarigione.

Una variante più moderna della m. alla Baynton, con le sue stesse indicazioni, è la m. compressiva effettuata con garza grassa posta a contatto con l'ulcera, cui si sovrappone uno strato di materiale compressibile tipo gommapiuma, il tutto ricoperto da bendaggio elastico (tipo Tensoplast®).

Medicazione della mano in caso di ustione

Si tratta di una razionale innovazione nella m. della mano in caso di ustione. Si attua impiegando guanti sterili e medicati che vengono applicati sulla mano lesa, dopo accurata m. delle parti ustionate (v. FASCIATURE, VI, 895).

Medicazioni con metodo aperto

Il metodo di esposizione all'aria, detto anche «aperto» in contrapposizione ai metodi «chiusi», che consistono in m. con fasciature, viene attualmente eseguito negli ustionati in alcuni centri specializzati. Per questo metodo si richiedono speciali ambienti e apparati per la filtrazione e il condizionamento dell'aria. Infatti il suo espletamento presuppone una temperatura di 28 °C e un indice di umidità relativa intorno al valore di 70 e soprattutto la sterilità dell'ambiente stesso, ottenuta con metodi diversi (v. ANTISEPSI E ASEPSI, *unità di isolamento*, II, 375).

In questo ambiente il malato è tenuto scoperto, cioè senza m., fino a guarigione delle lesioni riportate. Soltanto il personale sanitario può accedere alla camera, munito di cappa, maschera e guanti sterili.

Bibliografia

Mauro M., *Terapia e tecnica chirurgica generale*, 1955, Idelson, Napoli.
Palumbo V., *Piccola chirurgia per il medico pratico*, 1955; Universo, Roma.

MARIO BERTINATTI

MEDICINA PREVENTIVA

F. *médecine préventive*. - I. *preventive medicine*. - T. *präventive Medizin*. - S. *medicina preventiva*.

SOMMARIO

Definizione

La medicina preventiva viene comunemente definita come un insieme di pratiche intese ad evitare l'insorgenza di malattie e, ove ciò non sia possibile, la loro progressione.

In questa definizione sono facilmente identificabili almeno due livelli di intervento preventivo: possiamo cioè intervenire prima che la malattia si sia instaurata (*prevenzione primaria*) oppure durante il periodo di latenza clinica della malattia (*prevenzione secondaria*); la prevenzione secondaria, quindi, s'identifica con l'accertamento diagnostico precoce e conseguente trattamento della malattia nella fase soggettivamente asintomatica. Attualmente si parla anche di *prevenzione terziaria*, identificando con questo termine il trattamento terapeutico della malattia conclamata e quello riabilitativo nel caso di forme invalidanti.

Pur riconoscendo che qualsiasi intervento medico, sia di tipo terapeutico che riabilitativo, può avere, specie se ben condotto, un aspetto preventivo, tuttavia sembra lecito affermare che esiste, ed è ben delimitabile, una m. p. propriamente detta che si identifica con tutti gli interventi che è possibile attuare: 1) sull'ambiente e 2) sull'uomo soggettivamente sano, al fine di prevenire l'insorgenza delle malattie o di conservare e promuovere lo stato di salute.

Prima di prendere in considerazione questi due ordini di interventi, conviene esaminare brevemente i cambiamenti che, in questi ultimi decenni, si sono verificati nella patologia delle popolazioni, soprattutto di quelle dei paesi industrializzati.

Patologia di ieri e di oggi

Fino a non molto tempo fa, la patologia più diffusa era quella infettiva. In questo scorcio di secolo, le vittorie conseguite nei confronti delle infezioni hanno condotto ad un aumento della vita media e, di conseguenza, ad una maggiore evidenziazione della patologia propria della terza età (malattie cardiovascolari, malattie dismetaboliche, neoplasie, malattie croniche dei vari organi e apparati); inoltre, il rapido sviluppo industriale, con la conseguente urbanizzazione e con il miglioramento delle condizioni economico-sociali, ha condotto ad un aumento non solo di questo tipo di malattie, ma anche delle forme mentali e della patologia di tipo infortunistico.

Ai fini della prevenzione, questo cambiamento potrebbe avere un interesse relativo se la vecchia e la nuova patologia avessero caratteristiche simili; invece esse hanno caratteristiche quasi diametralmente opposte.

Le malattie infettive, infatti, sono causate da agenti naturali (microrganismi), specifici e necessari, ad azione rapida; si tratta di malattie spesso guaribili, a decorso in genere acuto, e che, quindi, si concludono rapidamente con la guarigione o con la morte. In queste condizioni ogni miglioramento terapeutico si risolve, frequentemente, in un'abbreviazione del decorso della malattia.

La patologia degenerativa e anche quella infortunistica e le forme mentali sono favorite, nel loro manifestarsi, da cause ambientali e sociali; vi concorrono numerosi fattori rapportabili all'ambiente di vita e di lavoro (inquinamento ambientale, tempi e ritmi di lavoro, abitazione e trasporti in rapporto al luogo di lavoro, problemi del tempo libero, etc.) e ad errate abitudini di vita (alimentazione incongrua, sedentarietà, abuso di tabacco, etc.). Nessuno di questi fattori è necessario e la malattia può manifestarsi anche in loro assenza; tuttavia la loro presenza conduce ad una maggiore frequenza dell'evento morboso. Questi fattori agiscono lentamente nel tempo, favorendo spesso modificazioni croniche nel funzionamento di determinati organi e sistemi; modificazioni che possono essere prevenute o evidenziate e corrette e che, qualora non lo siano, possono sfociare nella malattia conclamata (esempio tipico: il diabete). Inoltre, essi sono aspecifici e cioè uno stesso fattore può predisporre a più di una malattia; basterebbe pensare ai rapporti che il fumo di tabacco sembra avere con l'infarto del miocardio, con le bronchiti croniche, con il cancro del polmone, con le vasculopatie cerebrali e periferiche. La suscettibilità all'azione di queste cause risente di una certa predisposizione familiare e varia quindi da un soggetto all'altro. Per quanto riguarda il decorso, questa patologia è cronica, inguaribile e, perciò, invalidante. In queste condizioni, ogni progresso terapeutico, prolungando la durata media della malattia senza condurre a guarigione, si risolve, paradossalmente, in un aumento del numero dei malati con conseguente aumento della spesa sanitaria.

Ecco, dunque, le sostanziali differenze tra la vecchia e la nuova patologia: nella patologia infettiva, acuta, i valori di *prevalenza*, e cioè il numero dei malati in atto, coincidono all'incirca con quelli di *incidenza* e cioè con i casi di malattia che si manifesteranno in un successivo periodo di tempo. È chiaro, infatti, che nel caso di malattie acute i malati nuovi si sostituiscono ai vecchi.

Nelle forme croniche, invece, i valori di prevalenza sono, approssimativamente, espressi dal prodotto dell'incidenza per la durata media della malattia. È evidente che nel caso di un aumento contemporaneo dell'incidenza e della durata media della malattia l'aumento dei valori di prevalenza sarà di tipo esponenziale.

Interventi relativi all'ambiente

Hanno parte fondamentale nella prevenzione: *a*) di alcune malattie infettive e parassitarie, quali, ad es., quelle ad eliminazione fecale (infezioni tifiche e paratifiche, dissenterie, epatite virale, etc.), la tbc, la malaria, etc.; *b*) della maggioranza delle malattie costituenti l'attuale patologia cronica non infettiva (malattie dismetaboliche e cardiovascolari, malattie croniche dell'apparato respiratorio, tumori, etc.).

Gli interventi ambientali messi in atto nella lotta contro le infezioni (costruzione di fognature, acquedotti, centrali del latte; opere di bonifica di terreni paludosi; demolizione e ricostruzione di quartieri malsani; etc.) sono più o meno importanti dal lato finanziario, ma non incidono quasi mai sui processi produttivi. Di conseguenza, questi interventi non hanno incontrato, specie nei paesi più ricchi ed evoluti, grossi ostacoli alla loro realizzazione e, migliorando le condizioni igieniche generali, hanno contribuito in maniera decisiva alla lotta contro determinate malattie infettive fino, in alcuni casi, alla loro scomparsa totale o quasi.

Gli interventi ambientali nei confronti della patologia non infettiva sono di tutt'altra natura; in questo senso si possono, infatti, individuare tre grandi gruppi d'interventi e cioè interventi relativi: *a*) agli inquinamenti di qualsiasi natura e origine e concernenti sia gli ambienti di lavoro che quelli di vita; *b*) ai tempi e ai ritmi di lavoro; *c*) all'ambiente sociale e, in particolare, ai legami che questo ha con l'ambiente di lavoro e cioè il problema del tempo libero, quello relativo ai trasporti e all'abitazione in rapporto al luogo di lavoro, etc.

Come si vede, si tratta di problemi che, direttamente o indirettamente, chiamano in causa il modo di produrre e di consumare. Ne viene di conseguenza che risolvere questi problemi sarà ben più difficile di quanto non sia o non sia stato risolvere gli altri ai quali accennavamo; perché, in definitiva, nel campo della produzione si tratta di mettere questa al servizio dell'uomo e non viceversa e nel campo dei consumi si tratta di anteporre i consumi sociali a quelli individuali.

Interventi sull'uomo

Gli interventi ambientali, pur rappresentando l'azione di fondo, non esauriscono il problema della prevenzione ma si completano con tutta una serie di interventi sull'uomo.

Anche in questo campo, tuttavia, si stanno verificando sostanziali cambiamenti in tema di prevenzione.

Fino ad oggi, infatti, questa, essendo rivolta soprattutto contro la patologia infettiva, ha assunto quasi sempre le caratteristiche della prevenzione primaria con interventi di massa (ad es. vaccinazioni), da attuare su gruppi di popolazione particolarmente esposti e facilmente identificabili; per di più, tali interventi sono sempre di tipo sporadico (vengono cioè applicati saltuariamente in uno stesso soggetto) e, al limite, possono essere anche di tipo impositivo (vaccinazioni obbligatorie).

Nei confronti della patologia cronica non infettiva la prevenzione è consistita, fino ad oggi, nell'accertamento diagnostico precoce per cui si è finito, almeno nel nostro paese, per identificare, o quasi, la prevenzione di questa patologia con il suo trattamento nella fase iniziale asintomatica.

Oggi le nozioni acquisite intorno ai fattori di predisposizione rendono possibile, in questo campo, anche l'attuazione di una prevenzione primaria. Ma la molteplicità dei fattori predisponenti fa sì che, in questo caso, anche l'intervento primario resti di tipo individuale; e ciò rap-

presenta, indubbiamente, un fatto nuovo in tema di interventi preventivi sull'uomo.

Inoltre, essendo i fattori di predisposizione aspecifici, l'intervento preventivo non può, nella fase iniziale, essere settorizzato e indirizzato verso questa o quella malattia. La prima fase deve essere conoscitiva e cioè intesa a raccogliere tutta una serie di elementi che consentano di poter diagnosticare verso quale tipo di patologia il soggetto è, presumibilmente, indirizzato. Solo quando si è arrivati a questo punto comincia a prendere corpo l'intervento vero e proprio nei confronti di un determinato settore di patologia.

E ancora, essendo la maggior parte dei fattori di rischio di tipo quantitativo (peso corporeo, pressione arteriosa, glicemia, sigarette fumate, etc.) è facile rendersi conto come sia possibile, sia pure in via approssimativa, una valutazione del rischio che un soggetto corre di andare incontro ad una determinata malattia.

Infine, questi interventi, concernendo abitudini di vita, non possono essere né occasionali né di tipo impositivo, bensì continui e di tipo educativo; in altre parole, si tratta di selezionare sistematicamente dalla popolazione i soggetti predisposti, dare loro consigli e prescrizioni e controllarli periodicamente, in maniera differenziata a seconda del rischio, al fine di evitare la malattia o, comunque, ritardarne la comparsa.

Si prenda, ad es., la prevenzione del diabete; non dovrebbe esservi dubbio che, oggi, questa non possa limitarsi alla selezione dei diabetici sconosciuti, ma debba essere attuata ricercando anche i predisposti (soggetti con familiarità positiva per diabete, con anamnesi positiva per alcune malattie di origine virale, donne con feti macrosomici o aborti ripetuti, soggetti con modificazione della tolleranza al glicoso, etc.); tutti questi soggetti dovrebbero essere seguiti, riveduti a intervalli variabili di tempo a seconda del rischio che corrono e dovrebbero essere dati loro, continuamente, consigli e prescrizioni con particolare riguardo al settore alimentare.

In questo contesto è evidente lo sviluppo che dovrà avere l'educazione sanitaria della popolazione e, in particolare, dei soggetti predisposti. Infatti, risultati positivi, in questo campo, potranno essere ottenuti soltanto se i soggetti da proteggere saranno opportunamente istruiti sui pericoli che corrono e convinti ad applicare determinate norme, il cui contenuto e la cui severità potranno, però, entro certi limiti, variare da un soggetto all'altro anche se si tratta di prevenire la stessa malattia.

In conclusione, quindi, la prevenzione della nuova patologia, per quanto attiene agli interventi sull'uomo, cessa di essere un intervento di massa, occasionale e di tipo impositivo per diventare individuale, continuo, di tipo educativo e, spesso, a forte contenuto sociale.

Si potrebbe anche concludere che, in futuro, m. p. significherà sempre più difesa della salute e sempre meno prevenzione di questa o di quella malattia.

Per la trattazione dei principali compiti di m. p. delle attuali strutture sanitarie si rimanda alla voce LEGISLAZIONE E ORDINAMENTO SANITARI. V. anche: EDUCAZIONE SANITARIA; IGIENE.

Bibliografia

Checcacci L., *Ann. San. Pubbl.*, 1966, **27**, 449.
Checcacci L., *Ann. San. Pubbl.*, 1972, **33**, 19.
Checcacci L., *Igiene e medicina preventiva*, 1972, 4 ed., Ambrosiana, Milano.
Hilleboe H. E., Larimore G. W., *Preventive Medicine*, 1962, Saunders, Philadelphia.
Maxcy-Rosenau, *Preventive Medicine and Public Health*, 1965, 9 ed., Appleton Century Crofts, New York.

LUIGI CHECCACCI

MEDITERRANEA ANEMIA

F. *anémie méditerranéenne.* - I. *Cooley's anemia.* - T. *Cooleysche Anämie.* - S. *enfermedad mediterranea.*

L'espressione *anemia mediterranea* comprende il morbo di Cooley e l'ittero emolitico con aumentate resistenze eritrocitarie (malattia di Rietti-Greppi-Micheli). Entrambe le affezioni furono individuate e descritte nel 1925: la prima negli U.S.A. in immigrati italiani, la seconda nella provincia di Ferrara in abitanti delle foci del Po.

Le due affezioni venivano considerate come indipendenti l'una dall'altra finché, nel 1935, Frontali, in base a casi presentati al Congresso di medicina interna di Bologna, ebbe a concludere che «fra l'anemia eritroblastica di Cooley e l'ittero emolitico con resistenze eritrocitarie aumentate di Rietti si notano analogie manifeste; si scorgono differenze di grado, non diversità essenziali».

Cinque anni più tardi Wintrobe riuniva le due affezioni sotto l'unica denominazione di a. m. o *thalassaemia*, considerando il morbo di Cooley come *thalassaemia maior*, la malattia di Rietti-Greppi-Micheli come *thalassaemia minor*.

La patogenesi di entrambe le forme è legata a un difetto nella sintesi della globina, per anomalie che colpiscono i geni deputati al controllo della sintesi delle catene polipeptidiche.

L'argomento troverà una più estesa trattazione sotto la voce TALASSEMIE, cui si rimanda.

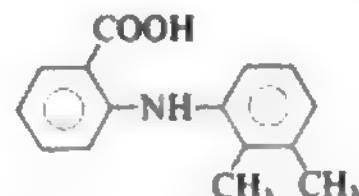
RED.

MEDULLOBLASTOMI: v. ENDOCRANICI TUMORI (V, 1946; 2024); NERVOSO TESSUTO.

MEFENAMICO ACIDO E ANALOGHI

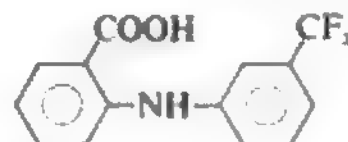
F. *acide méfénamique et analogues.* - I. *mefenamic acid and homologues.* - T. *Mefenaminsäure und Analoge.* - S. *ácido mefenámico y análogos.*

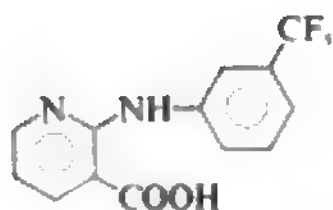
L'ac. mefenamico, derivato dell'ac. antranilico, è chimicamente ac. N-(2,3-xilil)antranilico ($C_{15}H_{15}NO_2$):

COOH — NH — CH_3 CH_3

Si presenta come polvere cristallina, con solubilità in acqua di 0,004% a pH 3,1; la solubilità aumenta col crescere dell'alcalinità della soluzione; p. m. 241,29; p. f. 230-231 °C.

L'ac. flufenamico è un acido carbossilico stabile; si presenta come sostanza solida color crema formata da cristalli polimorfi, con p. m. 281,2 e p. f. 125-136 °C.

Chimicamente è ac. N-(α, α, α-trifluoro-*m*-toluil)antranilico, con la seguente formula di struttura:

COOH — NH — CF_3

La solubilità in acqua a pH 7, a 30 °C, è di 1 mg/ml; il suo sale sodico è solubile in acqua al 16%.

L'ac. niflumico è chimicamente l'ac. (trifluorometil-3-anilino)-2 nicotinico, con la seguente formula di struttura:

Dati sperimentali

L'ac. m. dimostra proprietà antinfiammatorie, analgesiche, antipiretiche. L'ac. m. si oppone anche all'eritema da raggi U.V. nella cavia; esplica azione inibente sulla formazione di tessuto di granulazione da impianto di *cotton pellets* e attenua l'artrite da adiuvanti nel ratto.

L'ac. m. esplica inoltre azione profilattica sull'edema e sull'essudato da carragenina, riduce l'essudato pleurico e peritoneale indotto da agenti flogistici, ha un'azione antagonista sull'ipotensione da bradikinina e sulla broncocostrizione da acetilcolina e istamina. L'azione antiflogistica dell'ac. m. è indipendente dalla funzionalità dell'asse ipofisi-surrenale.

L'ac. m. non produce farmacodipendenza né si sono evidenziati fenomeni di assuefazione.

L'ac. niflumico esplica attività farmacodinamiche analoghe a quelle dell'ac. m., mentre l'ac. flufenamico non dimostra un'attività analgesica.

Per i tre prodotti è stata dimostrata un'intensa attività inibitrice sulle prostaglandinosintetasi. Il meccanismo d'azione di questo fenomeno si riallaccia pertanto a quello di altri antinfiammatori non steroidei (v. IBUPROFEN E ANALOGHI; INDOMETACINA).

Tossicologia

La DL_{50} dell'ac. m., somministrato per via orale corrisponde a 1620 mg/kg (topo, ratto) e a 510 mg/kg per via intraperitoneale (topo).

La tossicità cronica, studiata in diverse specie di animali (ratto, cane, scimmia), non ha evidenziato effetti patologici di rilievo. Nessuna interferenza si è rilevata per quanto riguarda fertilità e fecondità (cane) né si sono rilevati fenomeni teratogenetici.

La DL_{50} dell'ac. flufenamico somministrato per via orale, corrisponde a 430 mg/kg nel ratto e a 708 mg/kg nel topo. Per via intraperitoneale, si ha, nel topo, una DL_{50} di 240 mg/kg.

L'ac. flufenamico è ben tollerato anche nei trattamenti protratti.

L'ac. niflumico ha una DL_{50} nel ratto di 390 mg/kg *per os* e di 100 mg/kg per via intraperitoneale. Non si osservano lesioni di alcun genere nei ratti trattati per 4 mesi per via orale con dosi di 10, 25, 50 mg/kg al giorno. Anche nel cane trattato per 3 mesi con 200 mg al giorno *per os* non sono evidenziabili lesioni.

Farmacocinetica

L'assorbimento dell'ac. m., somministrato per via orale, avviene a livello del tenue, raggiungendosi il massimo di concentrazione ematica in 2-4 h. Una singola dose di 1 g dà livelli ematici massimi di ca. 10 μg/ml, con successiva diminuzione e dimezzamento di concentrazione in ca. 2 h. Dosi di 1 g ogni 6 h, danno una concentrazione ematica massima di ca. 20 μg/ml al 2°-3° giorno; 48 h dopo la sospensione del farmaco, se ne riscontrano soltanto tracce.

L'ac. m. e i suoi metaboliti si legano alle proteine plasmatiche. Le concentrazioni tessutali più elevate si hanno nel fegato e nel rene, con concentrazioni progressivamente decrescenti nel cuore, polmone, muscolo scheletrico, milza, tessuto adiposo, cervello.

L'ac. m. e i suoi metaboliti superano agevolmente la barriera placentare.

Sono stati identificati due metaboliti dell'ac. m. per ossidazione del gruppo metilico in 3', pressoché sprovvisti di attività farmacologica. Sia l'ac. m. che i suoi metaboliti formano nell'organismo coniugati con l'ac. glicuronico. L'escrezione avviene, nell'uomo, soprattutto per via renale. Una piccola quantità viene eliminata per via intestinale. La somministrazione per via rettale, in supposta a dose doppia di quella per via orale, consente l'assorbimento del farmaco con concentrazioni ematiche paragonabili a quelle descritte per somministrazione orale.

L'ac. flufenamico viene agevolmente assorbito in ambito enterico: una singola dose di 500 mg dà, nell'uomo, entro 2 h dalla somministrazione, valori plasmatici massimi di 19 μg/ml: 3 h dopo, tale concentrazione ematica è dimezzata.

La distribuzione tessutale dell'ac. flufenamico, studiata nel ratto, ha dimostrato una concentrazione epatica equivalente a quella plasmatica e concentrazioni progressivamente decrescenti nel rene, polmone, cuore, milza. La escrezione avviene soprattutto per via urinaria.

L'assorbimento dell'ac. niflumico dopo somministrazione orale è ottimo poiché soltanto il 7% ca. del farmaco è reperibile nelle feci. I tassi plasmatici per somministrazione orale si elevano rapidamente con un massimo tra la 2ª e la 4ª h e successiva diminuzione fino alla 8ª h. L'emivita plasmatica del farmaco corrisponde nell'uomo a ca. 3 h. L'82% della dose somministrata è alla 4ª h fissato alle proteine plasmatiche. La degradazione metabolica dell'ac. niflumico comporta nell'uomo la formazione di diversi metaboliti reperibili nelle urine: oltre al 38% ca. di ac. niflumico libero sono reperibili un glicuronconiugato (15% ca.), altri derivati coniugati (6% ca.), ac. amino-2-nicotinico libero o glicuronconiugato (3% ca.), oltre ad una certa quantità di *m*-trifluorometilanilina libera.

Applicazioni cliniche

Le applicazioni cliniche dell'ac. m. si basano sulle sue caratteristiche di antiflogistico, antipiretico, antalgico-analgesico, per la terapia di: dismenorrea, cefalea, emicrania, nevralgie; dolori *post partum*, postoperatori, da avulsione dentaria, traumatici; dolori muscolotendinei, articolari, viscerali, da neoplasie; affezioni artritiche, artrosiche, reumatiche. Per la sua attività antipiretica, è indicato nelle affezioni febbrili.

Analoghe indicazioni ha l'ac. niflumico, che sembra essere meglio tollerato.

L'ac. flufenamico è indicato particolarmente nell'artrite reumatoide, nell'osteoartrosi, nelle tromboflebiti, e, in genere, nelle affezioni flogistico-dolorose di natura reumatica.

È stato di recente posto in commercio in U.S.A., per il trattamento della sintomatologia dolorosa dell'artrite reumatoide e dell'osteoartrite, il meclofenamato di sodio, anch'esso un derivato dell'ac. antranilico. Il farmaco non sembra possedere vantaggi rispetto agli altri farmaci del gruppo o rispetto agli altri antinfiammatori non steroidei, e presenta un'elevata incidenza di effetti indesiderati gastrointestinali, fra cui predomina la diarrea, talora grave (in uno studio clinico controllato si è verificata nell'11% dei pazienti trattati).

Controindicazioni ed effetti collaterali

Tutti i prodotti sono controindicati in pazienti con ulcerazioni gastroenteriche o quando si manifestino fenomeni diarroici. Sono anche controindicati nei pazienti in trattamento con anticoagulanti e in gravidanza.

Quali possibili effetti collaterali, sia pur infrequenti, sono da annoverare i disturbi gastroenterici (nausea, dolori addominali, stipsi); vertigini, sonnolenza; per dosaggi elevati di ac. m. (> 2g/*die*) si può avere diarrea, che impone la sospensione del trattamento. Anche l'ac. flufenamico può determinare fenomeni diarroici. L'ac. flufenamico deve essere sospeso qualora compaiano eruzioni cutanee da ipersensibilità al farmaco.

Questi farmaci vanno somministrati con cautela in caso di insufficienza renale. Sono opportuni, nei trattamenti di lunga durata, controlli ematologici.

Posologia media

Ac. mefenamico (N.R.: Lysalgo; Mefedolo; Parke Med). – 250 mg per via orale ogni 6 h, preferibilmente a stomaco pieno. Per via rettale: 500 mg 3 volte al giorno negli adulti; 12 mg/kg/dose, 3 volte al dì nei bambini.

Ac. flufenamico (N.R.: Arlef). – 200 mg 3 volte al giorno, per via orale, ai pasti. Per soggetti di peso inferiore a 45 kg, 10 mg/kg/*die*.

Bibliografia

Anderson B. M. *et al.*, *Lancet*, 1978, **I**, 345.
Bissell S. W., *Practitioner*, 1965, **194**, 817.
Cahill W. J. *et al.*, *Ann. Phys. Med.*, 1965, **8**, 26.
Camus J. P., *Presse Méd.*, 1968, **76**, 1071.
Caruso I., De Micheroux G. A., *Reumatismo*, 1966, **18**, 303.
Cowan I. C., Masheter H. C., *Clin. Trials J.*, 1966, **3**, 503.
Gigante D., Teodori S., *Clin. Ter.*, 1968, **46**, 3.
Kapadia L. *et al.*, *Lancet*, 1978, **I**, 348.
Kaump D. H., *Ann. Phys. Med.*, Suppl. *Fenamates in Medicine*, 1966.
The medical letter, Anno X, n. 5, 1° marzo 1981.
Winder C. V. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1962, **138**, 405.
Winder C. V. *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 1963, **6**, 36.
Yardi Y. *et al.*, *Neurology*, 1976, **26**, 447.

MARIO MUSSINI

MEFENTERMINA: V. ANORESSICI FARMACI (II, 87).

MEGACOLON

F. *mégacôlon*. - I. *megacolon*. - T. *Megacolon*. - S. *megacolon*.

SOMMARIO

DEFINIZIONE

Per *megacolon* si deve intendere una situazione disfunzionale, caratterizzata da dilatazione abnorme del colon e da conseguente rallentamento del transito del materiale fecale, per un rilasciamento delle fibre muscolari circolari della parete, con o senza una contemporanea partecipazione delle fibre longitudinali (megadolicocolon). Il m. viene distinto in una *forma congenita*, acalasica, con o senza agangliosi, e in una *forma acquisita*, a patogenesi multipla e solo in parte legata ad un meccanismo acalasico.

MEGACOLON CONGENITO

Definizione

S'intende per m. congenito, o *malattia di Hirschsprung*, una condizione di acalasia (v.) di un segmento del crasso terminale (retto-sigma) per assenza congenita, rare volte verosimilmente acquisita, delle cellule gangliari del plesso mioenterico di Auerbach e del plesso sottomucoso di Meissner (agangliа o agangliosi), cui segue la dilatazione del colon a monte e l'ipertrofia delle tuniche muscolari.

Cenni storici

Sembra accertato che la prima descrizione anatomopatologica del m. congenito sia dovuta al chirurgo olandese F. Ruysch (1691). Ma è al pediatra di Copenhagen Hirschsprung (1887) e all'italiano Mya (1894) che dobbiamo le prime descrizioni complete; a quest'ultimo si deve la denominazione di m. congenito, e alcuni AA. italiani, se non usano questa, chiamano la malattia morbo di Hirschsprung-Mya. L'italiano Concetti (1899) per primo mise in rapporto l'ipertrofia della parete colica con lo sforzo per vincere la stasi fecale nel colon dilatato. Un altro italiano, Della Valle (1920-24), notò per primo l'assenza delle cellule nervose dei due plessi intramurali del sigma-retto e l'integrità di essi nel colon, in due fratelli morti per m. congenito, senza però comprenderne il significato patogenetico.

Per molti anni questa fondamentale scoperta rimase ignorata. Solo nel 1940, Tiffin, Chandler e Faber affermarono che la mancanza dei neuroni periferici intramurali può essere causa di un'ostruzione funzionale parziale.

Zuelzer e Wilson, nel 1948, Whitehouse e Kernohan, Bodian e coll., nel 1949, stabilirono che tale mancanza è costante. Nello stesso 1948, Swenson e Bill introdussero la prima terapia razionale della malattia, cioè l'escissione del segmento agangliare, altra tappa fondamentale nella storia della malattia. Un grande progresso è stato quello di riconoscere la malattia nel neonato. Già nel 1946, Ehrenpreis vi aveva rivolto l'attenzione. Per merito dei chirurghi pediatri e dei radiologi pediatri, negli anni '50 si delineò il quadro diagnostico del m. neonatale (Klein e coll.; Makrohiski e Keefer; Sauvegrain e Errera; Swenson e Fisher) e si apprese che esso costituisce la forma più frequente di m. congenito, che oltre il 50% dei nati affetti muore nei primi mesi di vita, e che solo una minoranza raggiunge l'età scolare e presenta il quadro classico della malattia di Hirschsprung.

Lo studio radiologico, soprattutto quello in periodo neonatale e infantile, ha permesso una diagnosi sicura e precoce nella maggioranza dei casi. È bene far sapere che in Italia lo studio del m. nel neonato si è iniziato e affermato nell'Ospedale del Bambino Gesù (Roma) soprattutto per opera dei suoi radiologi (Cesarini e Gugliantini, 1961; Gugliantini, 1965). Un altro passo di grande importanza è stato quello della biopsia pre- e intraoperatoria, la cui tecnica fu divulgata da Swenson e coll. (1955).

La migliore trattazione dell'argomento è costituita dalla monografia di Ehrenpreis (1970). Nella letteratura italiana la trattazione più completa trovasi nelle relazioni di Ceccarelli e Menghetti (1959) e in quella di Sagnotti e Bergami (1962).

Etiologia

La frequenza del m. congenito è variamente valutata: dall'1:25.000 di Rubin all'1:20.000 di Bodian all'1:5000 di Swenson, all'1:1000 di Wolff e coll. Il sesso preferito è di gran lunga il maschile: 90% (Gross). Vi possono essere più casi nella famiglia (Della Valle); ma le forme familiari si riscontrerebbero solo nel 4% secondo Swenson. Una madre o un padre megacolici hanno più probabilità di avere un figlio affetto da m. congenito: la madre nel 7,2%, il padre nel 2,6%; mentre genitori normali hanno solo lo 0,2% dello stesso rischio (Passarge). La

eredità familiare è più evidente nei casi femminili (Kleinhaus, 1979).

Malformazioni concomitanti non sono rare: megavescica, megauretere, etc. Da notare che l'agangliosi, notata da Sulamaa e Parkullainen (1959) nell'atresia anale è stata interpretata come malformazione concomitante. Frequenti il mongolismo e la minorazione psichica. Un fattore genetico, familiare, è sicuro. È ignoto se fattori teratogeni abbiano importanza.

Patogenesi

Mya ebbe il merito di definire la malattia come congenita. Ma Mya e Hirschsprung pensavano che la parte del colon dilatato costituisse la malformazione. Presto si fece strada la teoria ostruttiva e poco dopo, poiché non era reperibile ostacolo meccanico di sorta, quella neurogena, dapprima interpretata come spasmo dello sfintere anale (Fenwick, 1900) ma in seguito come spasmo del retto o del tratto retto-sigmoideo (Neugebauer, 1913). Frattanto le progressive conoscenze sulla fisiologia del sistema nervoso autonomo indussero a dare importanza all'assenza dei plessi mioenterici nel retto, già messa in evidenza da Della Valle nel 1920 e da Ishikawa nel 1923. Le nuove acquisizioni potevano far propendere sia per la teoria di una inibizione parasimpatica (inerzia neuromuscolare), sia per l'ipotesi di un'iperfunzione simpatica (spasmo anorettale). Prevalse, negli anni '20-'30, quest'ultima e per molti anni la simpaticectomia lombare costituì il trattamento di scelta, soprattutto perché Royle (1924) l'aveva introdotta nella cura della paraplegia spastica, constatando la scomparsa della stipsi, abituale in questi pazienti (Wade e Royle, 1927). Alla fine si riconobbe l'inutilità di questa operazione e Herrmann (1946) la definì «un metodo di trattamento empirico».

I lavori già citati di Tiffin e coll. (1940) e poi quelli di Zuelzer e Wilson (1948), di Whitehouse e Kernohan (1948), di Bodian e coll. (1949) e soprattutto di Swenson e Bill (1948), che misero in evidenza radiologicamente il restringimento del retto o del tratto retto-sigmoideo in questi pazienti e la constatazione che la colostomia faceva regredire sia la dilatazione che l'ipertrofia delle pareti del colon (Swenson e coll.), accertarono definitivamente che la causa della malattia era nella parte ristretta dell'intestino terminale, nella quale mancava il plesso mioenterico di Auerbach (fig. 1). Sorse così il termine *agangliosi* (aganglionosi o aganglia) e s'iniziò lo studio del significato di questa.

Fig. 1. M. congenito, varietà classica: assenza dei plessi intramurali nella parte terminale ristretta del grosso intestino. (*Da Hiatt, ridisegnata*).

Swenson (1948) dimostrò, nei casi colostomizzati, che la peristalsi era normale nel colon dilatato, mentre era assente nella parte agangliare (cfr. anche Hiatt, 1951).

Oggi la concezione patogenetica universalmente accettata è che il m. congenito sia un'anomalia congenita caratterizzata dall'assenza dei plessi intramurali della parte terminale del grosso intestino (sigma-retto).

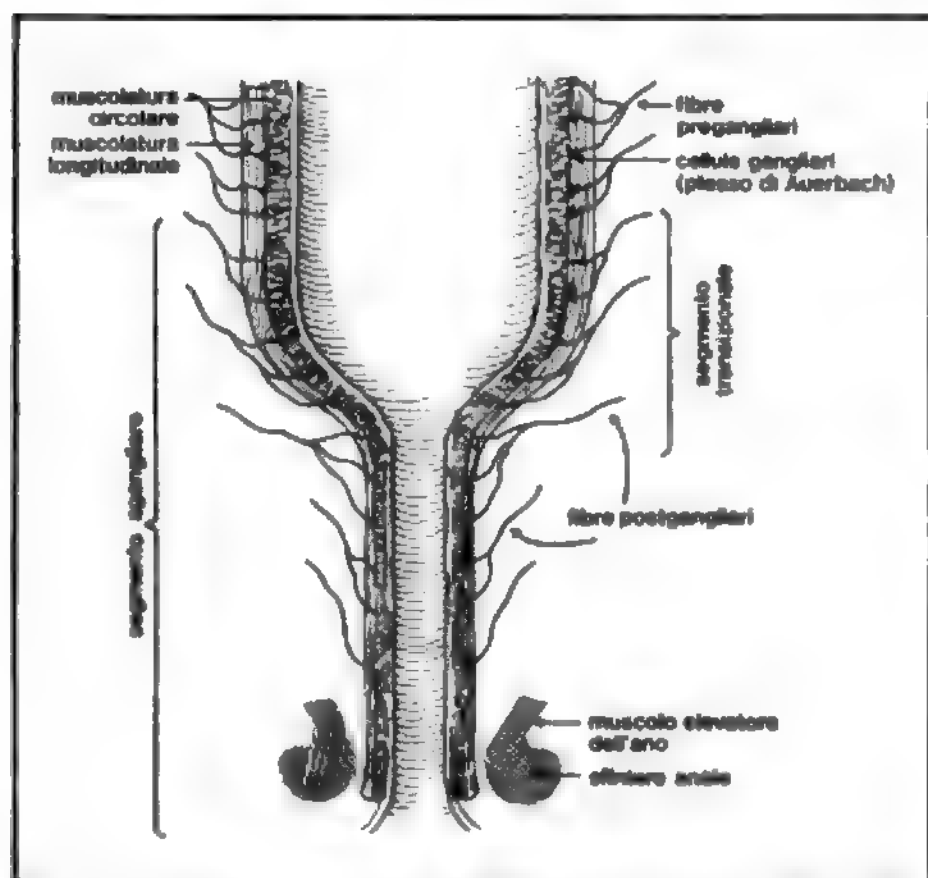
Secondo gli studi embriologici di Okamoto e coll. (1967) il plesso di Auerbach si forma nella V e VI settimana di gestazione per migrazione craniocaudale di neuroblasti nella muscolare liscia dell'intestino. Successivamente da esso si avrebbe una migrazione di neuroblasti nella sottomucosa a formare il plesso di Meissner.

La fisiopatologia dell'anomalia sembra oggi abbastanza ben conosciuta. Il segmento agangliare non è soltanto acalasico ma risponde, anche agli stimoli propulsivi, con una contrazione in massa invece che con onde peristaltiche (Hiatt, 1951; Ceccarelli e Menghetti, 1959; Schnaufer e coll., 1967). La contrattura del segmento acalasico viene attribuita non all'ultima parte del retto come tale ma al cosiddetto sfintere interno.

Lo stato di contrazione muscolare permanente è stato di recente (Ehrenpreis, 1970) messo in rapporto con la *legge della denervazione di Cannon*, secondo la quale la parte denervata è soggetta ad un'aumentata risposta agli stimoli.

Oggi prevale il concetto che l'intestino, più che un'innervazione doppia e antitetica, simpatica e parasimpatica, ne possegga una autonoma (Norberg, 1964), che è influenzata dai due componenti del sistema neurovegetativo e che già nel 1948 Chiarugi chiamava *metasimpatico* (Bennett, 1975). Quindi il m. congenito non può più essere interpretato come il risultato di una denervazione parasimpatica con conseguente iperattività simpatica, come si credeva negli anni '20 e '30. Per quel che riguarda il m. congenito, la legge di Cannon ha trovato conferma anche da studi istochimici: Ehrenpreis ha messo in evidenza che l'assenza dei gangli intramurali si accompagna, oltre che all'assenza di innervazione parasimpatica, anche a quella delle sinapsi adrenergiche, cioè simpatica. Perciò si tratterebbe di un segmento totalmente denervato e quindi, in obbedienza alla legge di Cannon, in contrazione permanente.

In definitiva questi fatti hanno condotto all'opinione, oggi prevalente, che l'assenza del plesso intramurale nel segmento sottostante a quello dilatato sia di origine congenita, e che spieghi sufficientemente tutta l'anatomia patologica e la clinica del m. congenito.

Questa interpretazione dell'agangliosi nel m. congenito non è stata esente da critiche, importanti tra l'altro perché hanno determinato l'adozione di terapie chirurgiche diverse da quella generalmente accettata, da parte di autorevoli chirurgi, come State (1965), Rehbein e coll. (1958-1963) e altri. Tali critiche sono state riassunte e valutate da C. Romualdi (1968). Esse riguardano sia la causa dell'agangliosi, se congenita o acquisita, sia il significato stesso dell'agangliosi come causa patogenetica necessaria e sufficiente del m. congenito. Così nel m. cosiddetto brasiliano, secondario alla malattia di Chagas, le cellule gangliari scompaiono per azione neurotossica del *Trypanosoma cruzi*; Ehrenpreis e coll. (1966) ammettono

che l'agangliosi possa risultare da disturbi vascolari considerando i risultati sperimentali di Hukuhara e coll. (1961) e di Okamoto e coll. (1968).

Qualcuno sulla base di esami istologici *post mortem* o per biopsia rettale, opina che la difficoltà respiratoria, così frequente nel neonato (*Respiratory Distress Syndrome*), ostacoli la maturazione delle cellule gangliari per ipossia e sia causa delle sindromi occlusive che spesso accompagnano la sindrome. Questa patogenesi potrebbe essere la causa definitiva dell'agangliosi e dunque del m. congenito anche totale (Bughaighis e coll., 1972). La agangliosi infatti, eccezionalmente, può interessare l'intero colon o addirittura colon e tenue.

L'ipotesi ischemica potrebbe anche spiegare l'asserita esistenza di *forme atipiche* di m. nelle quali aree agangliari (*skip areas*) sono alternate a segmenti colici normali con la presenza di cosiddette cellule *displasiche* o *intermediarie*. Queste forme atipiche sono state interpretate da Abboudi (1971) come forme in evoluzione e da Bughaighis (1972) come *forme immature* e perfino, come accenna Gilly (1973), *transitorie*. Pages e Duhamel ammettono perfino che possa esistere — vera contraddizione in termini — un m. congenito *funzionale* cioè con integrità dei plessi mioenterici in tutto il tratto interessato (1966). Nezelof (1970), Delorimier (1971) ammettono l'esistenza di m. congenito con plessi iperplastici.

Ancora oggi forse sono giuste le parole di W. Potts (1959): «molto rimane da conoscere sul problema della agangliosi dell'intestino».

Anatomia patologica

Come scrive Ehrenpreis, nel m. congenito siamo davanti ad un fatto unico della patologia «la parte distale dell'intestino, che è quella anormale, appare normale, e quella prossimale, che è normale, appare anormale».

Nel neonato alterazioni macroscopiche dell'intestino affetto mancano; possono essere sospettate solo attraverso lo studio dell'attività fisiologica del colon ispezionata con l'esame radiologico. Più tardi si sviluppano le lesioni macroscopiche caratteristiche, cioè la dilatazione del colon e l'ipertrofia delle sue pareti, a volte formidabili, soprattutto a livello del sigma, mentre il retto fino al canale anale ha aspetto normale. La lunghezza del segmento ristretto varia, a partire dall'ano, da 4 a 26 cm secondo Bodian e coll. L'agangliosi interessa nel 90% dei casi il retto-sigma, dall'ano alla porzione caudale del sigma ad altezza varia; nel 10% dei casi l'agangliosi può estendersi a tutto il colon, alla parte terminale dell'ileo, eccezionalmente a tutto l'intestino; zone dilatate e zone ristrette (*skip areas*) possono alternarsi (m. *segmentario* o *zonale*).

La superficie del colon dilatato è liscia: le tenie e le *haustra* sono scomparse e così pure, o quasi, le appendici epiploiche. I linfonodi sono in genere tumefatti.

Il tratto di passaggio tra colon dilatato e «segmento ristretto» a forma conica costituisce la «zona di transizione» alla quale Hiatt ha dato grande importanza patogenetica. A monte della zona dilatata il colon gradualmente diviene normale, ma è quasi costantemente allungato (dolicocolon).

Il colon dilatato è quasi sempre rigonfio di gas fetidi, e ripieno di feci: queste in genere sono ispessite fino a formare coproliti di grosse dimensioni: in un caso di Valdoni le masse fecali raggiungevano il peso di 18 kg! Il retto è invece sempre vuoto, fatto che ha grande importanza diagnostica. Là dove esistono coproliti giganti non sono rare ulcerazioni della mucosa (cosiddette ulcere stercoracee).

Istologicamente il fatto fondamentale è l'assenza, nel segmento ristretto, del plesso mioenterico di Auerbach e del plesso sottomucoso di Meissner (agangliosi), ritenuta costante da quasi tutti gli AA. (fig. 2). Altra caratteristica, non costante, è l'assenza di cellule gangliari associata alla presenza di fibre nervose spesso ipertrofiche (Gherardi, 1960). Nell'intestino dilatato è presente solo ipertrofia delle tuniche muscolari, con integrità dei plessi intramurali (fig. 3).

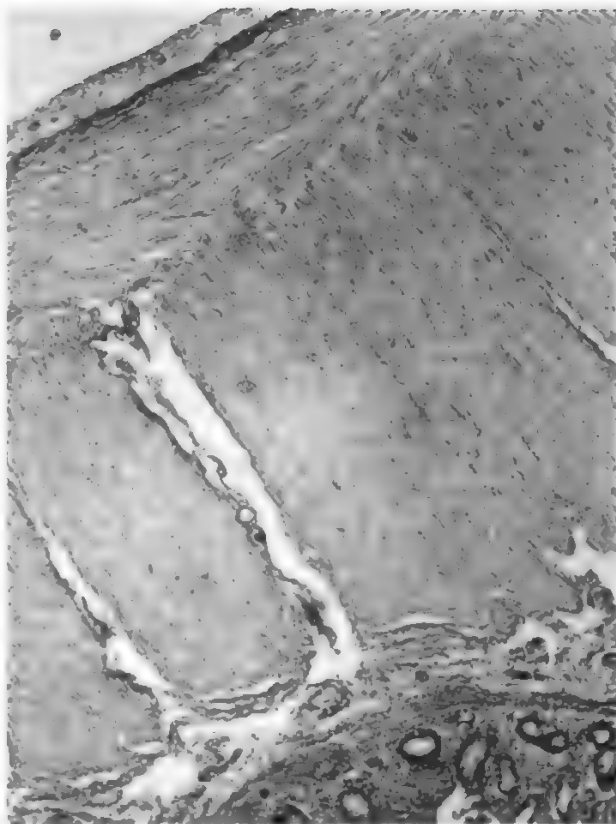



Fig. 2. Microfotografia di una sezione della parete rettale (acalasica) in un caso di m. congenito: assenza di gangli. (*Ospedale Bambino Gesù, Roma*).

L'aumento delle fibre nervose nel tratto acalasico, in numero o in spessore, e sia di quelle colinergiche (Kamjo e coll., 1953) che di quelle adrenergiche (Garrett e coll., 1969), sembra accompagnarsi ad un'accresciuta loro attività, il che può mettersi in evidenza con le colorazioni delle fibre nervose per l'acetilcolinesterasi e per le catecolamine (Meyer-Ruge, 1968; Cannon e coll., 1969; Touloukian e coll., 1973).

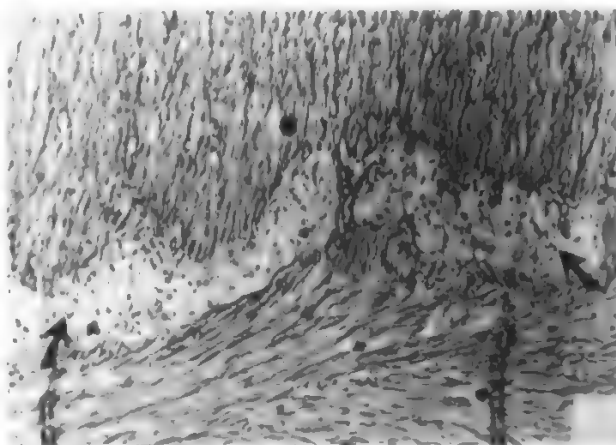



Fig. 3. Microfotografia di una sezione della parete del sigma (tratto dilatato ed ipertrofico) in un caso di m. congenito: ipertrofia degli strati muscolari e presenza di cellule gangliari (*frecce*) tra lo strato longitudinale e quello circolare. L'ipertrofia di questo tratto, normalmente innervato, è il risultato della discinesia del tratto agangliare sottostante.

Il limite fra le due parti, l'agangliare e la normale, nel cosiddetto segmento conico di transizione, è netto, ma talora quest'ultimo può mostrare cellule gangliari scarse e/o degenerate. L'agangliosi interessa i due plessi allo stesso livello.

Bisogna ricordare tuttavia che sono stati descritti casi di m. congenito clinicamente tipici, con reperto di aumento delle cellule gangliari (m. iperganglìari: Nezelof e coll., 1970; Meyer-Ruge, 1972) o di iperplasia delle cellule gangliari nel segmento di transizione, tale da far pensare a forme di passaggio di ganglioneuroma o anche di malattia di von Recklinghausen (Lassmann e Wurhig, 1973).

L'agangliosi può essere parziale (*ipogangliosi*, Roviralta, 1962); *segmentaria* o *zonale*, (*skip areas*); oppure a *segmento lungo* (8-12%) fino ad interessare l'intero colon (Morris e coll., 1972); a *segmento corto* (canale anale e parte del retto, Duhamel, 1962); infine a *segmento ultracorto* (Rehbein e Zimmermann, 1960).

Questo concetto del «segmento corto e ultracorto», sebbene abbia avuto una certa diffusione (Duhamel, 1962; Rowe e Clatworthy, 1960; Kasai e coll., 1971), è messo in discussione soprattutto dal fatto che l'agangliosi nella parte distale del retto (sfintere interno) e dell'ano è fisiologica.

Sintomatologia e diagnosi

Uno dei progressi più importanti realizzati nello studio del m. congenito e della patologia neonatale è rappresentato dalla possibilità di diagnosticare e dunque curare il m. congenito del neonato.

Oggi sappiamo non solo che il 50% dei casi di m. congenito moriva nei primi mesi di vita per mancata diagnosi, ma anche che, se l'occlusione intestinale è l'occasione più frequente per un intervento addominale nel neonato, l'occlusione per m. congenito è forse la più frequente di tutte.

Megacolon congenito neonatale

I sintomi alla nascita sono assenti. In generale si manifesta un ritardo nell'emissione del meconio, di grande importanza anamnestica, ma che spesso passa inosservato. Dopo 3-4 giorni ca. si presenteranno i segni caratteristici: distensione addominale, vomito biliare, stipsi.

I quadri clinici si possono riunire in tre gruppi: *a*) *occlusione intestinale completa e persistente* con i 4 segni tipici di ogni occlusione: 1) vomito biliare abbondante e ripetuto, 2) distensione addominale, 3) mancata emissione di feci e gas, 4) dolore o sintomatologia equivalente al dolore trattandosi di neonati; *b*) *episodi occlusivi temporaneamente reversibili* spontaneamente o con mezzi semplici (esplorazione rettale, sonda rettale, clistere) ma recidivanti nel periodo neonatale e in quello postnatale; *c*) *episodi occlusivi neonatali* e *post-neonatali* intercalati e mascherati da *crisi diarroiche* cosiddette enterocolitiche.

Tutti i sintomi possono essere discreti, appena accennati; può fare difetto persino il vomito, che sicuramente è il sintomo più costante di tutti (Rickham). Vi sono neonati nei quali non si ha neppure il sospetto di m. congenito, eppure dopo qualche settimana o mese comparirà la sintomatologia caratteristica. Soprattutto i quadri clinici dei tipi *a*) e *b*) espongono anche i chirurghi più esperti all'errore di diagnosi, che può avere una notevole incidenza: 31% (Swenson, 1962), 21% (Rickham, 1969).

Talora un clistere, o il clisma opaco, e anche la semplice esplorazione rettale con una sonda, o più raramente con il dito, possono provocare un'evacuazione con temporanea regressione della sintomatologia. Ma, dopo un periodo di tempo variabile da ore a mesi, si avrà la recidiva dell'episodio occlusivo.

I casi più gravi e più difficili da diagnosticare sono quelli che presentano crisi diarroiche che gli AA. anglosassoni dicono enterocolitiche. In realtà non si tratta di infezione: mai sono stati isolati germi patogeni specifici (Ehrenpreis, 1970). È piuttosto una diarrea paradossa, come quella reattiva che accompagna tutte le stenosi intestinali croniche, nel bambino e nell'adulto (C. Romualdi, 1968). La patogenesi di questa diarrea è stata studiata nel 1962, da Bill e Chapman, Richardson e Brown, e, nel 1967, da Fraser e coll., che hanno invocato anche il fenomeno di Sanarelli-Schwarzmann.

Fig. 4. Quadro radiografico diretto di m. congenito. È evidente la distensione dell'intestino con numerosi livelli idroaerei.

Come tutte le diarree nel bambino anche questa può assumere proporzioni allarmanti, tanto da condurre allo shock e costituire la causa di morte più frequente nel m. congenito neonatale (33%, Bill e Chapman).

Una diarrea importante, recidivante, nel neonato, deve sempre far sospettare il m. congenito.

In ogni caso, sia che si tratti di diarrea, rara per altre cause a questa età, sia che si tratti di sintomi occlusivi, è doveroso sospettare il m. congenito. Basta il sospetto perché si debba ricorrere all'*esame radiologico*. La radiografia diretta farà facilmente escludere le occlusioni alte da stenosi e atresia duodenodigiunale, che danno un quadro radiologico caratteristico. Nel m. congenito neonatale a esordio occlusivo o subocclusivo, invece, il quadro radiologico all'esame diretto dell'addome, è quello di un'occlusione intestinale a localizzazione distale, anche se spesso è difficile capire quali immagini sono da riferire al tenue e quali al colon. Rimangono così in causa le atresie ileali basse e coliche, l'ileo meconiale, la sindrome del tappo di meconio e il m. congenito.

Senza entrare in particolari diremo solo che la distensione totale o apparentemente totale dell'intestino, con o senza livelli (fig. 4), costituisce un segno fondamentale per sospettare il m. congenito; e che opacità addominali di tipo marezzato o maculoso, considerate patognomoni-

Fig. 5. M. congenito con tratto acalasico rettale tipico e notevole dilatazione colica a monte. (*Ospedale Bambino Gesù, Roma*).

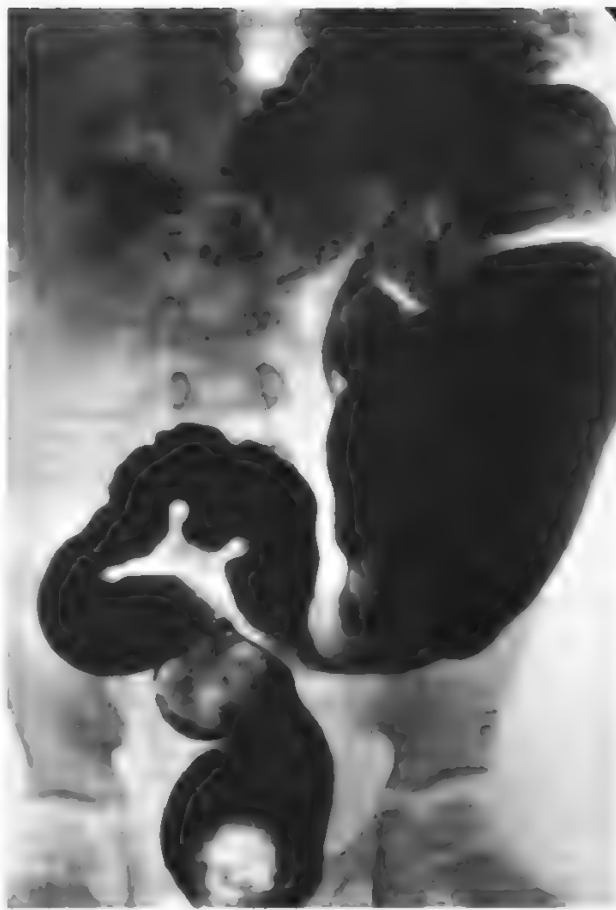



Fig. 6. M. congenito con tratto acalasico agangliare retto-sigmoideo e dilatazione a monte. (*Ospedale Bambino Gesù, Roma*).

che dell'ileo meconiale, possono riscontrarsi anche nel m. congenito (Cesarini e Gugliantini). Qualche volta la radiografia diretta del piccolo paziente in posizione capovolta può favorire la penetrazione di aria nel retto, che viene delineato, dal contrasto gassoso, e appare, tipicamente, acalasico e ristretto (Cesarini e Gugliantini).

Il passo successivo, obbligatorio, è il clisma opaco, che mostrerà le immagini tipiche, patognomoniche del m. congenito: il retto, o il retto-sigma, ristretto, e il colon a monte dilatato (figg. 5 e 6). Questo quadro caratteristico è eccezionale, nei primi giorni di vita, sebbene P. Romualdi l'abbia osservato in un neonato di 2 giorni (cfr. Gugliantini, in bibl.), perché il colon non è ancora dilatato; diverrà positivo successivamente, ragione per cui è obbligatorio un periodo di osservazione in ospedale. In questi casi è di grande valore un altro segno, il ristagno prolungato (24-48 h) del mezzo di contrasto baritato per mancata evacuazione dopo il clisma (McDonald ed Evans).

Quasi tutti gli AA. mostrano timore nell'uso del clisma opaco nel neonato per il pericolo della perforazione, o della formazione di fecalomi di solfato di bario, timore denunciato ancora nel 1973 da Béraud. Così Caffey usa il condizionale *dovrebbe essere eseguito* per sottolineare la grande importanza, ma anche il rischio, del clisma opaco nei primissimi giorni di vita «per sospetto m. congenito». La sostituzione del clisma di solfato di bario con l'introduzione, per mezzo di sonda di Foley a bassa pressione, di mezzo opaco idrosolubile, come da 20 anni si fa all'Ospedale Bambino Gesù (Roma), rende la manovra innocua (fig. 7). Con tale tecnica non ci si priva di questo mezzo diagnostico fondamentale equivalente alla biopsia rettale.

Nel 1960, Swenson scrisse che per il m. congenito «la biopsia rettale si è dimostrata essere, tra i metodi di diagnosi, il solo attendibile». Oggi questo sembra eccessivo, anche allo stesso A., non solo per il valore in sé della biopsia (è noto che le cellule gangliari mancano a livello del cosiddetto sfintere interno) ma perché non è facile eseguirla nel neonato, nel quale spesso è impossibile praticare anche un'esplorazione digitale, data la ristrettezza del canale anale (Rickham, 1969).

Oltre la cosiddetta enterocolite, una complicazione grave del m. congenito neonatale è la perforazione spontanea, rara ma osservata da tutti i chirurghi pediatri.

Essa può interessare ogni parte del colon, compresa l'appendice (Martin e Perrin, 1957), ma soprattutto il cieco (Pampaloni e Santoro, 1972). La mortalità è sorprendentemente bassa (9:29, Ehrenpreis, 1970). Non rara la perforazione da sonda rettale rigida.

Il clisma opaco risolve anche la questione della *diagnosi differenziale* in caso di sindromi occlusive basse come la stenosi o l'atresia anorettale (detta, secondo la nostra classificazione, *ano coperto interno*); i tumori e le cisti del cavo pelvico; la sindrome del *tappo di meconio*. Per ciò che riguarda quest'ultima, il tappo fuoriesce fa-

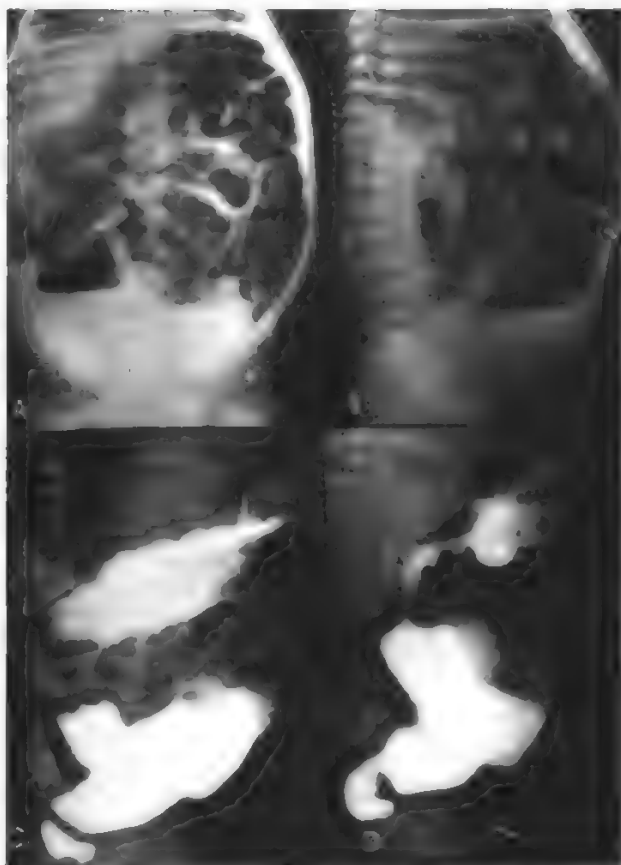



Fig. 7. M. neonatale. Neonata di due giorni con m. già notevolmente sviluppato. Nel radiogramma diretto sagittale (*A*) e laterale (*B*) è già ben evidente la stenosi relativa del segmento agangliare, che comprende tutto il retto. Il successivo clisma opaco conferma la diagnosi (*C* e *D*). (*Ospedale Bambino Gesù, Roma*).

cilmente al primo tentativo di clisma, evacuativo o diagnostico.

Un altro aspetto clinico del m. congenito neonatale sarebbe il pneumotorace spontaneo, complicazione particolarmente frequente secondo Greinacher (1972), ma non osservata da P. Romualdi né menzionata in altri lavori.

Megacolon congenito nel bambino, nell'adolescente e nell'adulto

A mano a mano che la diagnosi del m. congenito neonatale diviene più diffusa, diminuiscono i casi nelle età successive, cosicché il quadro classico descritto da Hirschsprung e da Mya è sempre più raro.

Sebbene la maggioranza dei casi riguardino bambini dal 2° al 3° anno di vita, pure i casi in età scolare non sono eccezionali. Il m. congenito è talora osservato nell'adolescente, più raramente nell'adulto (9:157, Madsen, 1964) e perfino nel vecchio (a 68 anni, Gertz e Hansen, 1966; a 62 anni, Leborgne e coll., 1973). Stipsi ostinata e aumento del volume dell'addome ne sono i segni caratteristici (fig. 8). La stitichezza è totale sia per le feci che per i gas e questo spiega il volume dell'addome, che può raggiungere proporzioni sbalorditive. Il paziente, in genere, è in condizioni generali discrete, che tuttavia talora decadono progressivamente con disappetenza, anemia, deficit ponderale e ritardo nello sviluppo. Nei soggetti che regolarmente provvedono a vuotare l'intestino mediante frequenti clisteri e/o lassativi lo stato generale può essere buono e mantenersi tale a lungo, ma in generale, prima o poi, le cose peggiorano. Si può verificare, periodicamente, un'evacuazione spontanea, rappresentata dalla brusca emissione di grande quantità di gas, spesso descritta come tanto fragorosa da acquistare importanza diagnostica.

Feci e gas sono maleodoranti. Le feci, in genere, sono giallastre, chiare, d'aspetto ipocolico. Episodi dolorosi, subocclusivi, seguiti da scariche liquide, fetide, non son rari. Alcuni ragazzi, per vuotare l'intestino, ricorrono alla posizione prona, che supplisce alla debole contrazione del torchio addominale dipendente dall'ipotrofia muscolare secondaria alla prolungata dilatazione del colon.

All'esame obiettivo l'addome è notevolmente aumentato di volume e le pareti distese lasciano intravedere i limiti del colon dilatato e sporgente perché contratto; alla palpazione, che non è dolorosa, possono avvertirsi masse fecali, spesso di grandi proporzioni e di consistenza variabile. L'esame rettale fa apprezzare il retto vuoto e le sue pareti, a volte, si accollano al dito esploratore, fatto questo di grande importanza diagnostica. Se il segmento ristretto è breve e la massa fecale ristagnante voluminosa, il dito può raggiungerla.

La diagnosi sarà accertata prima di tutto con l'esame radiologico, sia mediante la radiografia diretta che con clisma (v. sopra).

Solo in casi eccezionali, o comunque rari, si rimane in dubbio sulla diagnosi.

Nei casi nei quali, in periodo neonatale o comunque precoce, sia stata eseguita una colostomia, senza aver

Fig. 8. Bambino di 8 anni con m. congenito. Caratteristico aumento di volume dell'addome.

prima posto una diagnosi sicura di m. congenito, l'esame radiologico non serve perché la sproporzione tra dilatazione colica e ristrettezza del retto è scomparsa. In questi casi è d'obbligo la biopsia rettale, che può, al contrario che nel neonato, attuarsi facilmente e che dimostrerà la agangliosi.

Biopsia rettale: la specifica esperienza del radiologo e i quadri radiografici sufficientemente chiari e significativi possono togliere valore alla biopsia rettale, che nel 1955 (epoca in cui fu introdotta da Swenson e coll.) quando la tecnica e l'esperienza radiologica erano ancora manchevoli, era di fondamentale importanza diagnostica. Attualmente è piuttosto discussa: P. Romualdi condivide il parere di Ehrenpreis (1970) e di Leenders e coll. (1970) cioè che quando i segni clinici e radiologici di m. congenito sono chiari, l'obbligo della biopsia non è giustificato. Il valore della biopsia rettale sarebbe accresciuto dalle colorazioni per l'acetilcolinesterasi che mettono in evidenza l'aumentata attività colinergica delle fibre nervose del tratto acalasico (Elema e coll., 1973).

La biopsia può essere *muscolare*, cioè interessare il solo strato muscolare (plesso di Auerbach; al di sopra dello sfintere interno il canale anale è fisiologicamente privo di gangli) oppure comprendere anche la mucosa (plesso di Auerbach più plesso di Meissner). Quest'ultima metodica è una vera *miotomia* cioè un'escissione a tutto spessore di una striscia di parete rettale, larga 1 cm, che s'inizia ca. 2 cm sopra la giunzione cutaneo-mucosa e si estende il più possibile in altezza. Nei cosiddetti m. congeniti a segmento corto e ultracorto essa avrebbe anche valore terapeutico (Bentley, 1964; Duhamel, 1965; Lynn, 1968; Nissan e Bar Maor, 1971). Infine la biopsia rettale può essere fatta per *suzione* mediante apparecchi appositi (Dobbins e Bill, 1965).

Altri ausili diagnostici sono stati ricercati nella elettromiografia, cioè nella stimolazione elettrica dello sfintere interno ed esterno e dell'elevatore dell'ano (Bumbic, 1978); nella manometria sia per mezzo di palloncini (Pellerin e Arhan, 1972) che di tubi aperti o di *strain gauges* (Nixon, 1978). La distensione del retto provoca nel soggetto normale il rilasciamento dello sfintere esterno dell'ano, riflesso che manca nell'individuo affetto da m. congenito (De Grazia, 1968). Questo fenomeno è stato documentato con la defecomanometria da Duhamel (1974).

Trattamento

Come per ogni tipo di stipsi la cura medica può, anche nel m. congenito, almeno temporaneamente, essere giovevole. Lassativi, catartici, clisteri frequenti con acqua salata o saponata possono essere usati con miglioramento almeno parziale e rischio accettabile (perforazione!), e finché i parenti non si siano persuasi che solo l'intervento chirurgico può guarire il loro bambino.

L'intervento deve eliminare il segmento acalasico. Il mezzo più semplice per ottenere la cessazione di ogni sintomo della malattia sarebbe una derivazione permanente delle feci, ottenuta con la colostomia; ma è evidente che un'affezione non maligna come il m. non impone l'accettazione di una così grande infermità come l'ano artificiale definitivo.

I tentativi di resezione incompleta, ad es. la resezione del solo segmento transizionale (fig. 9), conducevano ad una recidiva.

La soluzione definitiva per eliminare il segmento acalasico rettale è la sua escissione completa, con ricostruzione della continuità per anastomosi colo-anale (fig. 10). Questa operazione, non dissimile dall'exeresi addomino-perineale del retto per *pull-through* con anastomosi molto bassa, come è eseguita nel cancro, nella rettocolite ulcerosa e in alcuni casi di poliposi diffusa, è l'operazione di Swenson e Bill (1948), la prima basata sul concetto di acalasia da agangliosi.

Ma questa operazione, di cui si dirà oltre, espone all'incontinenza fecale permanente.

Di conseguenza i chirurghi pediatri si sono rivolti a ricercare l'intervento ideale, apparentemente assurdo, che permettesse di «abolire» il retto senza asportarlo.

Nel periodo 1959-60, Duhamel propose il suo metodo originale di resezione colica con abbassamento del colon gangliare dietro al retto agangliare, che resta *in situ*, e anastomosi laterolaterale. Nel periodo 1955-60, Romualdi P. e, nel 1963, Soave introdussero nella pratica la resezione rettocolica con abbassamento del moncone colico gangliare per *pull-through* attraverso il moncone rettale acalasico, privato della mucosa, con anastomosi colo-anale differita tipo Turnbull-Cutait-Valdoni. Questi grandi progressi nella cura del m. congenito sono stati fatti ad opera dei chirurghi pediatri. Infatti, trattandosi di malattia rara, il m. congenito, non solo del neonato, ma

megacolon congenito — immediatamente dopo la resezione del segmento transizionale — risultato 1-10 anni dopo — resezione segmentale — nessuna stipsi — stipsi grave — linea di anastomosi — segmento agangliare residuo divenuto ipertrofico e riproducente il segmento transizionale — stipsi grave

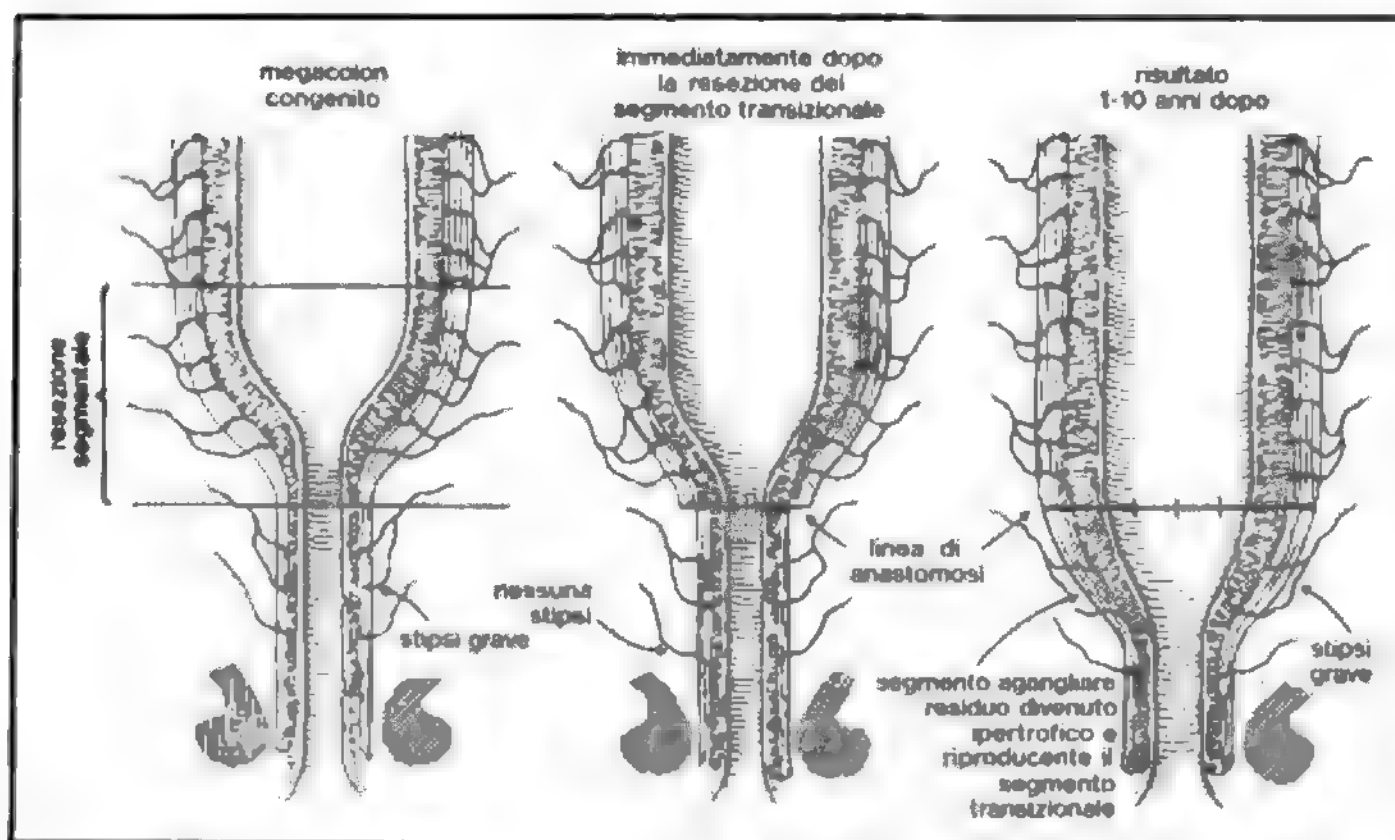



Fig. 9. M. congenito; risultato della resezione del solo segmento transizionale: comparsa di recidiva. (*Da Hiatt, ridisegnata*).

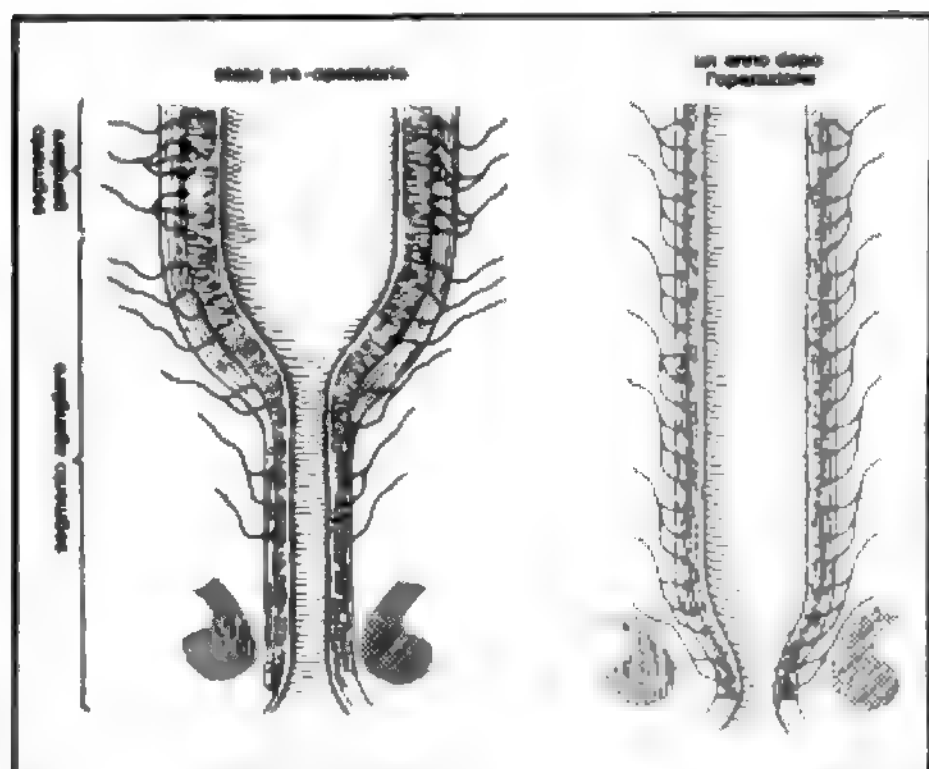



Fig. 10. M. congenito; risultato dopo resezione completa del segmento agangliare: guarigione. (*Da Hiatt, ridisegnata*).

anche del bambino e del ragazzo, deve essere curato in grandi centri pediatrici di chirurgia, dove soltanto sono possibili l'accentramento di una casistica altrimenti dispersa, l'acquisizione di esperienza da parte di radiologi e chirurghi e l'assistenza adatta ai piccoli pazienti (Ehrenpreis, 1970).

Megacolon congenito neonatale

Vi è un notevole disaccordo fra i chirurghi pediatri circa il trattamento del m. congenito neonatale. Alcuni, forse i più numerosi, affermano che «l'intervento di scelta nel neonato affetto da malattia di Hirschsprung è una colostomia precoce» (Rickham. 1969). Così Kiesewetter (Leenders, Sieber, Kiesewetter. 1970), che con la colostomia ha abbassato la mortalità dal 40% del 1957, al 23,2% del 1968. Della stessa opinione sono Pilling e Cresson (1969).

Swenson (1962) sconsiglia la colostomia precoce soprattutto nei casi gravi con stato generale decaduto e con diarrea (enterocolite); questa operazione è da attuare solo dopo che la cura medica abbia riportato il bambino in buone condizioni. Ehrenpreis, certamente una delle personalità più autorevoli nel campo del m. congenito, è anch'egli contrario alla colostomia precoce, preferendole il trattamento conservativo, mentre è invece fautore dell'intervento radicale precoce. Egli (Ehrenpreis, 1970) fa un'analisi accurata della letteratura recente sull'argomento, analizzando non solo i propri risultati personali ma anche quelli emersi da quattro importanti lavori relativamente recenti (Hofmann e Rehbein, 1966; Pellerin, 1966; Shim e Swenson, 1966; Fraser e Wilkinson, 1967), risultati che attribuiscono al trattamento nel m. congenito neonatale una mortalità del 20-43%. Da ciò apparirebbe a prima vista che sia inevitabile pagare un alto scotto nel trattare il m. congenito nella primissima infanzia. In verità, Ehrenpreis, in 66 casi trattati al di sotto di 1 anno di età, ha avuto solo 4 decessi (6%) e tutti prima del 1958; nei 29 casi successivi (1959-66), nessuna mortalità. Un attento esame delle possibili cause di una così importante differenza di mortalità nelle due serie di pazienti ha stabilito che il ritardo nella diagnosi e nel trattamento, l'enterocolite e la peritonite (da perforazione spontanea e no) sono le cause dell'alta mortalità del m. congenito neonatale, mentre le diverse modalità nel trattamento non hanno grande influenza. Sebbene la colostomia precoce appaia gravata da un'elevata mortalità, Ehrenpreis afferma che ciò dipende dal fatto che essa è stata usata nei casi più gravi. L'importanza maggiore è, secondo questo A., da attribuire all'organizzazione sanitaria del paese in genere e dell'ospedale in specie. Egli afferma testualmente: «Il presupposto più importante per migliorare i risultati attuali è il ricovero precoce del neonato che presenti sintomi anamnestici e obiettivi di ostruzione intestinale in centri adeguatamente organizzati per la diagnosi e la cura di questi bambini». Ehrenpreis, che opera in Svezia, inizia sempre con un trattamento conservativo, che consiste essenzialmente in cure generali e clistere salino ogni 2-3 giorni. Appena migliorate le condizioni del paziente, previa istruzione della madre (che viene per questo ricoverata in reparto) ad eseguire correttamente i clisteri, il piccolo viene dimesso e la terapia continuata a domicilio. L'intervento radicale sarà eseguito a 6 mesi di età. Solo se la cura conservativa fallisce, viene attuata una colostomia. Nell'ospedale «Bambino Gesù» (Roma), in otto anni (1959-67) sono state eseguite 45 colostomie con solo 5 decessi (11%). Questo buon risultato, valutato in confronto alla cattiva fama che ha la colostomia precoce e alla mortalità elevata che viene riferita, è verosimilmente da attribuire, da un lato, al fatto che in Italia i casi molto gravi vengono ancora considerati di competenza medica e non affidati al chirurgo, dall'altro, alle modalità tecniche della colostomia. Mentre la maggioranza dei chirurghi pediatri, Ehrenpreis compreso, eseguono la colostomia mediante un'ampia laparotomia che permetta di stabilire con biopsie multiple che il colon da abboccare a parete è sicuramente non acalasico, nel nostro ospedale la colostomia viene eseguita sempre sulla metà destra del trasverso se all'esame radiologico questo risulta dilatato, a grande distanza dal tratto acalasico che nel 90% dei casi è retto-sigmoideo. L'intestino viene estrinsecato ad ansa mediante una laparotomia transrettale destra limitata e aperto immediatamente con un'incisione di mezzo centimetro. Questa tecnica minimizza gli inconvenienti che la colostomia avrebbe nei riguardi dell'intervento radicale successivo, denunciati da Swenson, Ehrenpreis e altri.

In generale nella nostra esperienza il risultato della colostomia precoce nel m. congenito neonatale è sorprendente; il bambino rifiorisce e può affrontare con sicurezza l'intervento radicale. Nel m. congenito interessante l'intero colon viene usata l'ileostomia previa (Asch, 1972).

Megacolon congenito nel bambino, nell'adolescente e nell'adulto

Indicazioni limitate ha la *miotomia* (o *mioectomia*) (Lynn, 1966).

La tecnica è uguale a quella di una biopsia rettale (v. sopra) salvo che per l'estensione in altezza dell'incisione, che deve essere così lunga da sezionare sicuramente lo sfintere interno e la parete posteriore del retto, possibilmente per tutta l'estensione del segmento ristretto. Incisa la mucosa, viene resecata (mioectomia) una striscia corrispondente di muscolatura liscia larga da 1/2 a 1 cm.

La miotomia è stata soprattutto applicata al m. congenito a «segmento corto» (Bentley, 1964; Duhamel nel 1965; Lynn nel 1968); nelle stenosi residue all'operazione di Swenson, e più recentemente (Murio Kasai e coll., 1971), essa è stata accoppiata alla resezione colica per via addominale.

A prescindere da queste contingenze particolari, «ogni paziente affetto da malattia di Hirschsprung dovrebbe essere sottoposto a terapia chirurgica radicale» (Ehrenpreis, 1970).

Quattro tipi di intervento sono stati usati quale trattamento radicale del m. congenito.

1) La resezione anteriore, o segmentaria, dell'intestino dilatato, oggi sostenuta soprattutto da State (1952-65) e da Rehbein (1966).

2) La resezione rettocolica per *pull-through*, od operazione di Swenson e Bill (1948).

3) L'abbassamento e l'anastomosi retrorettale del colon previa resezione colosigmoidea, od operazione di Duhamel (1956-1960), originale o con le numerose modificazioni proposte.

4) L'abbassamento, dopo resezione, del moncone colico gangliosico attraverso il moncone rettale privato della mucosa: operazione di Soave (1963), introdotta da P. Romualdi (1955-60) per speciali casi di atresia anorettale.

La *resezione anteriore*, cioè l'ampia resezione del colon dilatato e del tratto acalasico, lasciandone quel tanto sufficiente a praticare un'anastomosi rettocolica sicura, è difesa da State (1965). L'operazione è di facile attuazione, produce raramente complicazioni e stenosi; non provoca lesione dei *nervi erigentes* assicurando normali funzioni vescicale e sessuale; garantisce la continenza totale, e ha dato ottimi risultati (su 257 casi, State, 1963; su 97, Rehbein e Nicholas, 1953; su 40 senza mortalità, Hecker, 1963; Piccinni su 14 con tecnica modificata, 1968; Sauer, 1972).

La principale obiezione alla resezione anteriore è che il tratto acalasico è in parte lasciato in sede, proprio a valle dell'anastomosi, una contraddizione troppo evidente nella cura del m. da agangliosi (Ravitch, 1973), tanto che State, il suo sostenitore, modifica addirittura l'etiopatogenesi del m., che considera risultato di una disfunzione nervosa, ancora non spiegabile, del parasimpatico pelvico (non vagale).

L'*operazione di Swenson*, la prima basata sul concetto di acalasia del retto da agangliosi, consiste nella resezione del colon dilatato e del retto, nell'anastomosi rettocolica sopra-anale con risparmio dello sfintere interno.

Tecnica. – Laparotomia trasversale sinistra sottombelicale. Mobilizzato il colon da resecare per una lunghezza stabilita con biopsie intraoperatorie, si procede alla dissezione del retto, previa individuazione degli ureteri, il più rasente possibile alla parete rettale per evitare lesioni dei nervi della regione, fino al pavimento pelvico. Resezione del sigma dilatato; chiusura a punti staccati del moncone rettale. Quest'ultimo viene everso e portato fuori, attraverso l'ano, per mezzo di un Klemmer introdotto nell'ano stesso, previa divulsione, che afferri la sutura rettale introflessa con la pressione digitale; incisione della metà superiore della circonferenza del retto rovesciato, a 2 cm dal margine cutaneo-anale. Attraverso tale apertura, per mezzo di un Klemmer che afferri i punti di sutura, viene attratto fuori il moncone colico, evitando la torsione dell'intestino. Inizio dell'anastomosi rettocolica nella sua metà anteriore, a punti staccati, siero (colon)-muscolare (retto), lasciando libero il margine della mucosa rettale; si completa l'incisione circolare del retto, che viene così asportato. Sutura sieromuscolare della metà posteriore del colon e del margine rettale; Resezione del moncone colico sporgente oltre la sutura e seconda sutura dei margini del retto e del colon abbassato a punti staccati. L'anastomosi viene allora respinta nel bacino con una lieve pressione delle dita.

Numerose modifiche sono state proposte e attuate (da Swenson stesso, Grob, etc.), tra cui quella di non eseguire immediatamente l'anastomosi ma di lasciare fuori il retto everso con il colon invaginato in esso e protrudente, e di resecarne l'eccesso una volta saldati fra loro i due cilindri come nella tecnica *pull-through* tipo Turnbull-Cutait-Valdoni (Duhamel, 1956; Roviralta, 1962; Pellerin, 1963; Nixon, 1966).

L'operazione di Swenson è tuttora largamente usata soprattutto nei paesi anglosassoni. Ma molti autorevoli chirurghi pediatri l'hanno abbandonata (Sieber e Kiesewetter, 1963; Martin, 1965; Ehrenpreis, 1966). Si tratta di un intervento lungo (Swenson) e difficile, raramente applicabile in bambini sotto l'anno di età, che espone a recidiva per asportazione incompleta del retto, e gravato da un'elevata quota di complicazioni: peritonite e ascessi da deiscenza dell'anastomosi, stenosi, diarrea e distensione addominale; incontinenza fecale e a volte urinaria (Ehrenpreis, 1966).

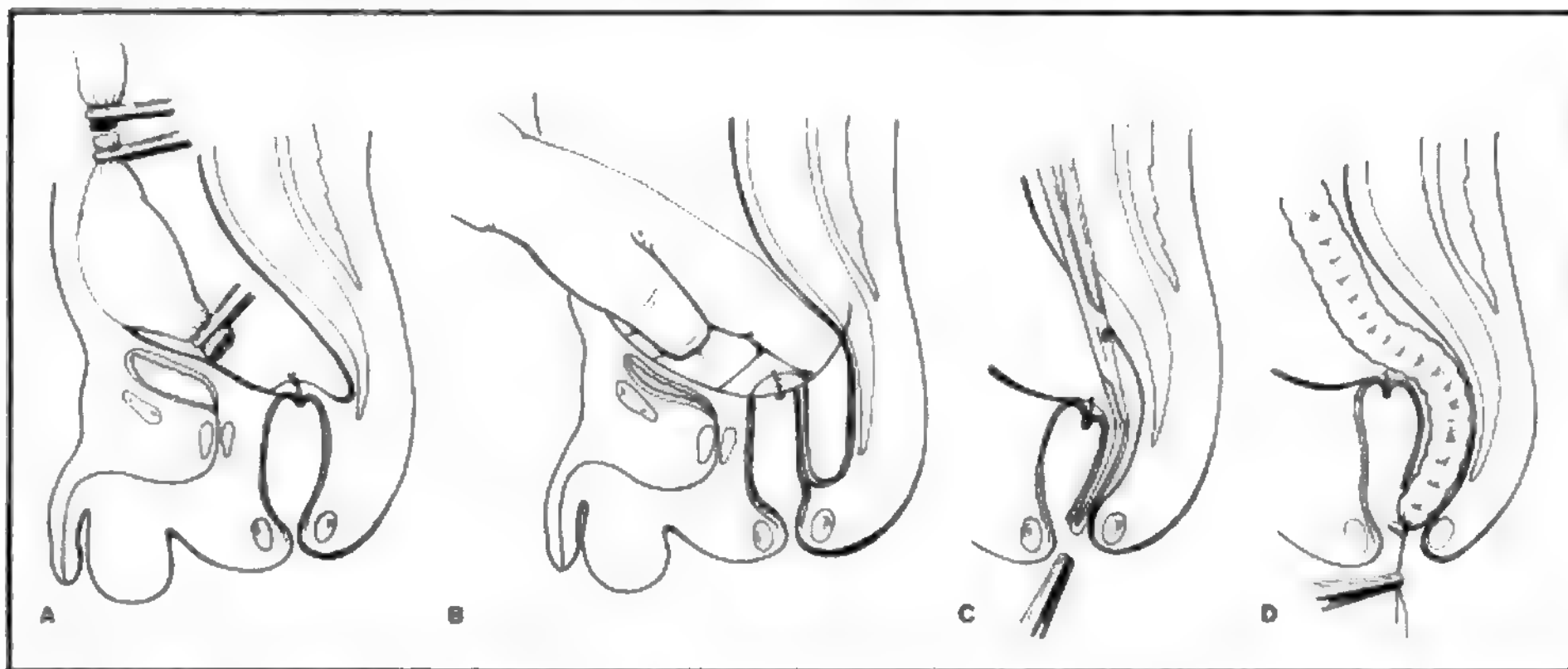



Fig. 11. Tecnica di Duhamel per il trattamento chirurgico del m. congenito. *A*) La porzione dilatata del colon distale è sezionata a livello della plica peritoneale; *B*) uno spazio è ricavato dietro la parete posteriore del retto; *C*) la parete posteriore del retto è incisa 0,5 cm sopra la linea pettinata; *D*) il colon prossimale, normalmente innervato, è attratto attraverso l'incisione rettale. (*Da Sieber e Kiesewetter, ridisegnata e modificata*).

1 2 3 4 5 6 7 8

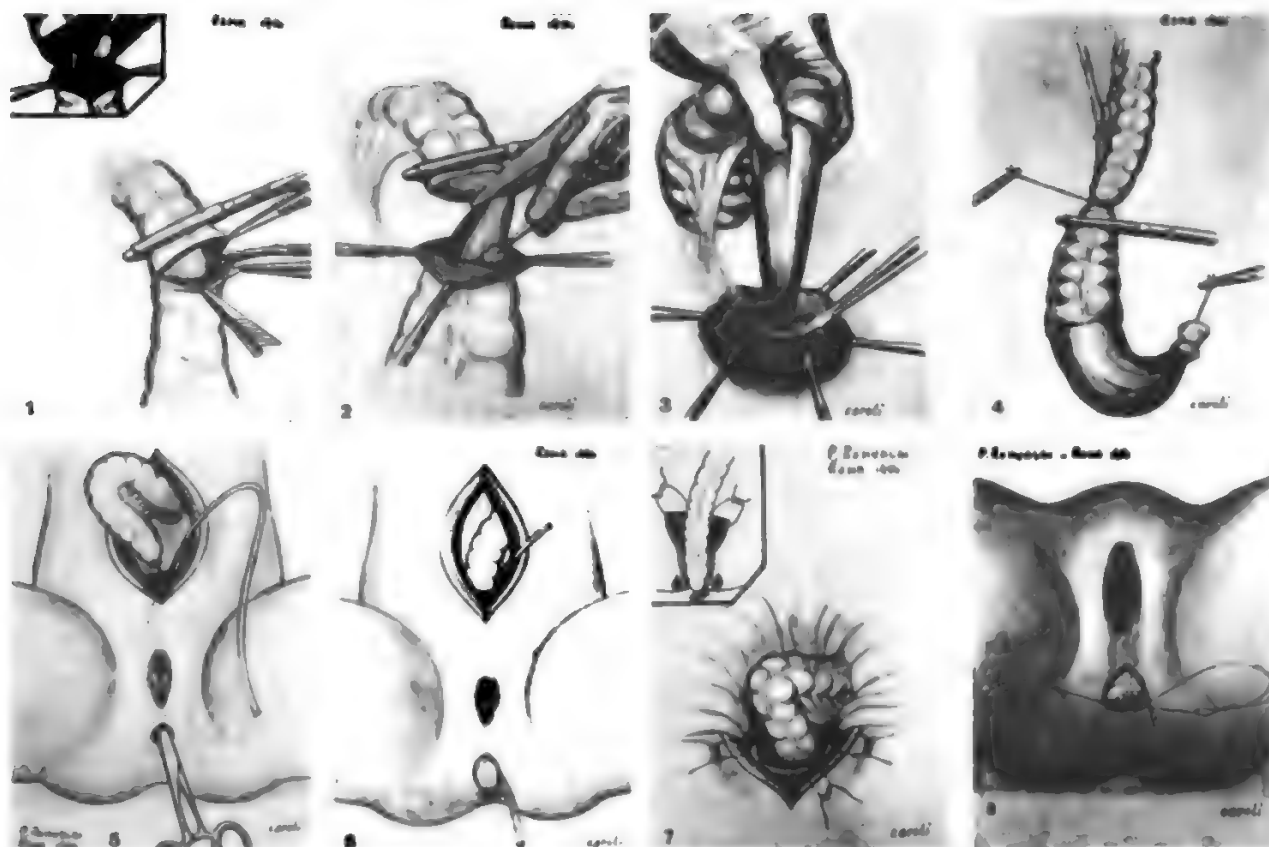



Fig. 12. M. congenito: abbassamento addomino-perineale intrarettale secondo Romualdi, Rehbein e Soave: sono illustrati i tempi più importanti. Previa liberazione per via addominale del tratto intestinale dilatato, qualunque sia la sua estensione, si inietta soluzione fisiologica sulla parete intestinale circolarmente, in modo da distaccare lo strato peritoneo-muscolare della parete intestinale dallo strato mucoso. 1) Incisione circolare, a livello dell'iniezione, della parete intestinale senza interessare la mucosa; 2) scollamento verso il basso, il più possibile esteso; 3) legatura del tubo mucoso e sua sezione a valle; 4) resezione del tratto colico da asportare; 5 e 6) attraverso l'ano, modicamente dilatato, si introduce un Klemmer che afferra la legatura che chiude l'intestino e lo si abbassa attraverso il retto acalasico (privo di mucosa) fino ad estrinsecarlo per 3-4 cm fuori dall'ano. Tubo di drenaggio nel retto fra parte muscolare acalasica e intestino abbassato. Incisione perianale, il più possibile presso il limite ano-perineale. L'eccesso di intestino extra-anale non deve essere più lungo di 3-4 cm, né più corto, per evitare una retrazione e quindi una stenosi; 7) sutura della parete dell'intestino abbassato al moncone inferiore privato di mucosa. Peritonealizzazione e chiusura dell'addome; 8) sutura bordo a bordo del colon abbassato all'incisione perianale.

P. Romualdi non ne ha esperienza avendola eseguita una sola volta, ma è convinto che con la tecnica di Swenson è difficile, forse impossibile, asportare tutto il retto ed eseguire un'anastomosi veramente sopra-anale.

L'*operazione di Duhamel* consiste nella liberazione del colon-sigma da escidere; nella sua resezione; nella sezione del retto la più bassa possibile ma tale che questo possa essere suturato comodamente e sicuramente, nell'abbassamento retrorettale del moncone colico e nell'anastomosi terminolaterale di questo col retto (fig. 11).

Tecnica. – Laparotomia mediale sottombelicale, sezione del retto a livello del Douglas, previa liberazione ed escissione del sigma dilatato. Chiusura del moncone rettale come in un'operazione di Hartmann. Distacco del retto dal sacro. Passando al perineo: divulsione dell'ano; incisione endoanale posteriore al di sopra del *pecten*, che fa penetrare nello spazio presacrale. Si attrae il moncone colico lungo il sacro fino a farlo passare attraverso l'incisione rettale, i cui margini vengono fissati con qualche punto a quelli del colon. Ne risulta un'anastomosi latero (retto)-terminale (colon). Per ampliare l'anastomosi e per sezionare longitudinalmente la parete posteriore del retto in modo da abolire l'acalasia, si applicano due pinze tipo Kocher attraverso l'anastomosi in modo che afferrino e schiaccino a V rovesciato le due pareti, rettale e colica, adiacenti. Le Kocher vengono lasciate *in situ* e cadranno da sé dopo 5-6 giorni. Ne risulta così un'anastomosi ampia, teoricamente tanto quanto è lungo il moncone rettale residuo.

Anche per l'intervento di Duhamel sono state proposte modifiche varie riguardanti il livello dell'incisione rettale, la forma e il tipo delle pinze schiacciatrici, etc. (Grob, 1959; Martin, 1965; Sulamaa, 1968; Prévot e coll., 1972; etc.).

I vantaggi dell'operazione di Duhamel sono la facilità e la rapidità dell'esecuzione, dunque la possibilità di eseguirla precocemente; la bassa mortalità, la preservazione dell'innervazione pelvica e della sensibilità retto-anale, la minore incidenza di sepsi pelviche e di stenosi.

L'unico inconveniente è rappresentato, a nostra esperienza, dalla stenosi dell'anastomosi, facilmente rimediabile con le dilatazioni graduali e con la nuova applicazione delle pinze schiacciatrici; tale stenosi è talora seguita dalla formazione di un fecaloma endorettale.

L'*operazione di Soave* (1963) (fig. 12), o dell'abbassamento addomino-perineale intrarettale, si basa sull'utilizzazione per il m. congenito della tecnica usata da P. Romualdi (1955–1960) e da Rehbein (1959) per la terapia di particolari casi di atresia anale e di aplasia uretrale.

Tecnica. – Il fatto saliente è, in questo intervento, l'asportazione della mucosa rettale; dentro il moncone rettale viene poi abbassato il colon residuo alla resezione del tratto dilatato. Il moncone colico viene lasciato sporgente dall'ano senza alcuna sutura e la saldatura tra retto e colon avviene per contatto. In un secondo tempo, la parte eccedente del colon verrà resecata. Modifiche varie all'intervento sono state proposte da Chidichimo (1963), Boley (1968), Kisaku Satomura (1972).

È senza dubbio un'operazione più difficile di quella di Duhamel, ma Soave l'ha eseguita anche in neonati e, per lo meno teoricamente, presenta vantaggi notevoli. Secondo Soper e coll. (1971) i due tipi d'intervento si equivalgono e sono ambedue raccomandabili.

Invece critica è l'opinione di Kiesewetter (1973), che ne denuncia le elevate mortalità (rispettivamente 15% e 65% su 20 casi). Secondo Ehrenpreis (1970), l'intervento è molto interessante, ma sul suo valore, rispetto agli altri metodi, non vi è ancora sufficiente esperienza per il giudizio definitivo. Moneres (1977) ha proposto, nei casi con diarrea, la ileo-cieco-*plicatio* come intervento preparatorio a quello radicale.

In definitiva la cura del m. congenito, sebbene sicuramente bene avviata, non ha trovato ancora la via giusta, cioè la via diretta, ed è possibile soltanto battere una via indiretta e cioè l'«abolizione» del retto senza la sua asportazione.

Si rinvia alla monografia di Ehrenpreis (1970) per l'analisi comparativa dei risultati ottenuti con i vari tipi di operazione e delle eventuali complicanze e/o recidive che seguono. In verità, tutte le diverse metodiche hanno dato buoni risultati: i risultati migliori sono ottenuti dai chirurghi che le hanno ideate e/o che ne hanno maggiore esperienza.

Bibliografia

Abboudi A. M., *Ann. Chir. Inf.*, 1971, **12**, 303.
Albridge R. I., *J. Pediatr. Chir.*, 1968, **3**, 475.
Asch M. I., *Arch. Surg.*, 1972, **105**, 200.
Bentley J. F. R., *Dis. Colon Rectum*, 1964, **7**, 462.
Bill A. H., Chapman N. D., *Am. J. Surg.*, 1962, **103**, 70.
Bodian M., Carter C. D., Ward B. C., *Lancet*, 1951, **260**, 302.
Boley S. J., Lafer D. J. *et al.*, *J. Pediatr. Surg.*, 1968, **3**, 258.
Bughaighis A. G., Emery J. L., *Prog. Pediatr. Surg.*, 1972.
Caffey J., *Pediatric X-Ray Diagnosis*, 1961, Year Book, Chicago.
Ceccarelli G., Menghetti L., *Arch. Atti Soc. Ital. Chir.*, 1959, **1**.
Cesarini M., Gugliantini P., in Scapaticci R., Romualdi P., *Relaz.: le malformazioni congenite gastrointestinali, 28° Congr. Naz. Pediatria, Torino, ott. 1961.*
Chidichimo G., *Riv. Chir. Pediatr.*, 1963, **5**, 310.
Della Valle A., *Pediatria*, 1920, **28**, 740.
Deodhar Mahdu, Sieber W. K., Kiesewetter W. B., *J. Pediatr. Surg.*, 1973, **8**, 249.
Duhamel B., *Presse Méd.*, 1956, **64**, 2249.
Duhamel B., Duhamel J., *Medicine*, 1962, **157**.
Ehrenpreis Th., *J. Pediatr. Surg.*, 1966, **1**, 329.
Ehrenpreis Th., *Hirschsprung's Disease*, 1970, Year Book, Chicago.
Elema J. D., De Wries J. A., Vos L. J. M., *J. Pediatr. Surg.*, 1973, **8**, 361.
Gugliantini P., *Radiol. Med.*, 1965, **51**, 715.
Hiatt R. B., *Ann. Surg.*, 1951, **133**, 313.
Hirschsprung H., *Jahrb. Kinderh.*, 1887, **27**, 1.
Kasai M. *et al.*, *J. Pediatr. Surg.*, 1971, **6**, 36.
Leenders E., Sieber W. K., Kiesewetter W. B., *Surg. Clin. North Am.*, 1970, **50**, 907.
Mya G., *Sperimentale*, 1894, **48**, 215.
Nezelof C., Gui Grand D., Thomine E., *Presse Méd.*, 1970, **78**, 1501.
Nissan S., Bar Maor J. A., *J. Pediatr. Surg.*, 1971, **6**, 10.
Pampaloni A., Santoro S., *Riv. Clin. Pediatr.*, 1972, **14**, 279.
Passarge E., *N. Engl. J. Med.*, 1967, **276**, 138.
Rehbein F., *Chirurg*, 1959, **30**, 417.
Rickham P. P., in Rickham P. P., Jonston I. H. eds., *Chirurgia neonatale*, 1969, Piccin, Padova.
Romualdi C., Ceccarini E., *Sett. Osp.*, 1966, **8**, 290.
Romualdi C., *Med. Clin. Sper.*, 1968.
Romualdi P., *Atti Soc. Romana Chir.*, 1955, maggio.
Romualdi P., *Riv. Clin. Pediatr.*, 1967, **9**, 403.
Roviralta E., *Ann. Chir. Infant.*, 1962, **3**, 155.
Roviralta E., *J. Pediatr. Surg.*, 1967, **2**, 281.
Rowe M. I., Clatworthy H. W., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1960, **126**, 121.
Ruysch F., *Observationum anatomico-chirurgicarum centuria. - Amstelodami*, 1691, cit. in Ehrenpreis Th., *Hirschsprung's Disease*, 1970, Year Book, Chicago.
Sagnotti G., Bergami F., *Riv. Chir. Pediatr.*, 1962, **4**, 264.
Sauer H., *J. Pediatr. Surg.*, 1972, **7**, 354.
Sieber W. K., Kiesewetter W. B., *Arch. Surg.*, 1963, **87**, 711.
Soave F., *Zentralbl. Chir.*, 1963, **88**, 31.
Soper R. T., Figueroa P. R., *J. Pediatr. Surg.*, 1971, **6**, 761.
Sterioff S., White J. J., Ravitch M. M., *J. Pediatr. Surg.*, 1973, **8**, 309.
Swenson O., *Pediatric Surgery*, 1962, 3 ed., Appleton-Century-Crofts, New York.

CARLO ROMUALDI

MEGACOLON ACQUISITO

Etiopatogenesi del megacolon acquisito

La complessa gamma di situazioni morbose, nelle quali può insorgere il m., induce a dare una sistemazione nosografica, su base patogenetica, delle varie forme acquisite.

Megacolon idiopatico

È detto anche da inerzia colica primitiva, spesso esordisce nell'infanzia su base predisponente familiare; esso però viene rilevato anche nell'età avanzata. Il m. idiopatico dei soggetti giovani si distingue dalla forma congenita per la mancanza di un tratto acalasico e di un'agangliosi della parete; in una metà dei casi si associa ad una incontinenza fecale (encopresi). In questa forma giovanile sembra avere un ruolo favorente una particolare anomalia della personalità psichica. Nei soggetti anziani, l'atonia del colon con m. fa seguito ad una lunga stipsi abituale, senza però abuso di lassativi, e si associa ad una dischezia, estesa anche al sigma, con formazione di fecalomi. È probabile che all'inerzia colica si aggiungano altri fattori, legati all'involuzione della vita degli anziani, come la sempre più ridotta attività fisica, il mutamento delle abitudini alimentari e talora un vero stato depressivo.

Megacolon psicogeno

Nei bambini è spesso conseguente ad un rifiuto dell'atto liberatorio dell'evacuazione (fig. 13) e delle pratiche igieniche di pulizia corporea. Negli adulti è spesso collegato a situazioni neurotiche ossessivo-fobiche e all'anoressia mentale, favorito anche da un abuso di lassativi e di clisteri, per una stipsi quasi sempre immaginaria. Un m., spesso complicato da volvolo sigmoideo ricorrente, si ha nelle gravi psicosi (schizofrenia, stati melancolici, demenza), in gran parte legato a meccanismi inibitori, repressivi, e in parte anche al trattamento prolungato con psicofarmaci.

Megacolon neurogeno

a) Nella sindrome parkinsoniana, nelle gravi encefalopatie, nella sclerosi multipla e nelle paraplegie, l'atonia del colon e il m. hanno una primitiva genesi neurogena (perdita completa dell'innervazione estrinseca), sulla quale interferiscono altri fattori quali la permanenza a letto, le carenze del vitto e la perdita di una defecazione volontaria attiva.

b) Nella tripanosomiasi brasiliana, o malattia di Chagas, la protozoosi determina un danno delle strutture gangliari parietali del tubo digerente, sia a livello dell'esofago che a livello del colon; a differenza del m. congenito, l'agangliosi acquisita non è limitata al tratto terminale ma spesso estesa a tutto il colon dilatato.

Fig. 13. M. funzionale (psicogeno) in bambina di 6 anni. *A*) Proiezione laterale: megaretto; *B*) proiezione dorso-ventrale: notevole dilatazione del colon; *C*) dopo evacuazione spontanea il colon si svuota insufficientemente ma meglio che nei casi di m. congenito; *D*) la stessa paziente dopo 2 anni di terapia a base di colinergici. Evidente il miglioramento dal punto di vista morfologico e funzionale. (*Osservazione Colosimo*).

c) Nel diabete mellito avanzato, si hanno alterazioni involutive dell'innervazione autonoma, responsabili sia della diarrea che di una dilatazione atonica del colon; questa forma è pertanto l'unica in cui un m. si associa ad un vero stato diarroico, con accelerato transito.

Megacolon neuromiogeno

a) Nella sclerosi sistemica (sclerodermia) tutto il tubo digerente (non il solo esofago), presenta alterazioni scleroatrofiche, sia gangliari che muscolari, che si traducono in uno spiccato disordine motorio e che progressivamente conducono alla dilatazione atonica.

b) Nella sindrome di Raynaud, senza sclerodermia, e più raramente nel lupus eritematoso sistemico si possono verificare alterazioni del tutto analoghe a quelle della sclerodermia.

c) Nella distrofia miotonica, a causa di disordini motori dello sfintere anale, sono state osservate alterazioni diffuse di tipo atrofico delle fibre muscolari del colon, con insorgenza di m.

d) Nell'amiloidosi diffusa, il mucoproteide infiltra le strutture della parete del tubo digerente, provocando alterazioni che nel colon assumono l'aspetto del m.

Megacolon metabolico

Nell'ipotiroidismo grave e nell'ipoparatiroidismo, nelle ipopotassiemie familiari, nella porfiria e nel saturnismo, si rilevano disordini funzionali del colon, con stipsi come sintomo dominante, che in alcuni casi possono evolvere in m.

Megacolon farmacologico

L'uso protratto di psicofarmaci, di farmaci antiepilettici o antiparkinsoniani induce quasi costantemente un'atonia del colon, con stipsi obbligata che talora esita in m. Conseguenze analoghe si verificano anche con l'uso protratto o abituale di farmaci spasmolitici e anticolinergici.

Una forma particolare di atonia con m. è quella legata all'uso inveterato di lassativi catartici, in parte determinata dall'azione lesiva di detti farmaci sulle strutture gangliari del sistema nervoso autonomo e in parte dipendente dalle perdite di potassio, che si verificano con l'uso sconsiderato di essi (malattia da lassativi).

Megacolon infiammatorio (tossico)

Esso si verifica tipicamente nella rettocolite ulcerosa, di cui rappresenta una temuta complicazione. La patogenesi

è complessa e non ancora del tutto chiarita; le alterazioni strutturali della parete colica, che si estendono oltre la mucosa e che interessano i vasi e le tuniche muscolari, sono la premessa patogenetica; la dilatazione del colon viene avviata dall'uso di farmaci sedativi, anticolinergici od oppiacei, oltre che da una carenza di potassio; il m. è scatenato quasi sempre da enteroclismi o da lassativi mucillaginosi cosiddetti di massa (*bulk laxatives*) e si aggrava ulteriormente per la stasi, favorita dall'angolatura delle flessure coliche e per la sofferenza «tossica» delle strutture nervose autonome. Il m. tossico è una forma grave, con rischio vitale, tanto da richiedere urgenti provvedimenti medici e/o chirurgici, e si distacca, per importanza, da tutte le altre forme di m. acquisito.

Un m. del tutto analogo, ma sicuramente più raro e quasi sempre meno grave, è stato descritto nelle coliti ischemiche, nella shighelliosi e nel colera, come anche nella febbre tifoide grave del passato; ugualmente forme meno gravi di m. tossico sono state riportate in rari casi di malattia di Crohn del colon e di colite amebica.

Megacolon secondario a patologia anorettale

Le condizioni morbose dell'ano, particolarmente se accompagnate da dolore, come gli ascessi perianali, la tromboflebite emorroidaria e la *fissura-in-ano* provocano in via riflessa un'inibizione della motilità sigmoidea con stasi, dapprima dischettica e poi anche atonica, diffusa del colon, fino a vere forme di m.

Così pure ostruzioni meccaniche del tratto anorettale (esiti stenosanti di interventi chirurgici o radioterapici; neoplasie anorettali, linfogranuloma venereo, compressioni estrinseche) determinano una dilatazione più o meno estesa del tratto colico situato sopra la stenosi, con possibile instaurazione di un m., e ciò sia per l'ostruzione in sè, sia per un'inibizione riflessa della motilità del colon epistenotico.

Sintomatologia

In quasi tutte le forme di m. acquisito si ha una stasi colica diffusa, con distensione addominale, pastosa e non meteorica, con qualche accenno acustico di peristalsi o con rumori anforici da distensione colica. La stasi, sul piano disfunzionale, si esprime con una stipsi completa, talvolta resa meno evidente per una coesistente incontinenza anale o per evacuazioni pseudodiarroiche da dissoluzione putrefattiva del materiale fecale. Il dolore come sintomo dominante è raro e più spesso si hanno soltanto disturbi fastidiosi; in molte forme, psicogene o neuromiogene, la sintomatologia soggettiva è tanto scarsa che il m. sfugge alla diagnosi. Nelle forme infiammatorie, tossiche, al contrario, il quadro clinico, molto grave, con ipertermia, disidratazione, prostrazione, distensione dolorosa dell'addome, è tale da imporre un'emergenza terapeutica, più che giustificata dall'evoluzione occlusiva o perforativa.

Diagnosi

Il sospetto diagnostico di m. deve essere sempre convalidato dal *clisma opaco*, da sconsigliare solo nelle forme infiammatorie tossiche; questo mezzo diagnostico permette la documentazione della dilatazione abnorme delle anse coliche e di un eventuale coesistente dolicocolia e la descrizione degli aspetti morfologici (estensione della dilatazione, conservazione delle pliche australi, eventuale presenza di settori acalasici, alterazioni della superficie mucosa) che aiutano ad individuare le varie forme di m. Un contributo importante viene anche dalla *rettosigmoidoscopia* e dalla *colonscopia*, che consentono di documentare i vari aspetti patologici di una condizione dolorosa e/o ostruttiva anorettale, le alterazioni infiammatorie della mucosa del colon nella malattia da lassativi e l'impregnazione pigmentaria caratteristica (*melanosis coli*: v. INTESTINO TENUE E CRASSO, VII, 2330).

L'endoscopia consente inoltre di eseguire *biopsie*, capaci di svelare un'amiloidosi o un'agangliosi. La *manometria* del canale anale, del retto e del tratto retto-sigmoideo e la *elettromiografia* forniscono un contributo, non solo sperimentale ma anche diagnostico, nei m. su base neurogena o miogena.

Trattamento

Il trattamento causale, data l'eterogeneità fisiopatologica del m. acquisito, è molto vario e di differente efficacia.

Il trattamento sintomatico si basa sui clisteri evacuativi e sulla rimozione dei fecalomi, sull'impiego di farmaci attivanti il tono e la motilità del colon (sali di potassio, ac. pantotenico, farmaci colinergici, soluzioni ipertoniche), sulla correzione degli squilibri metabolici, idrosalini e ormonali, sulla rieducazione funzionale.

Il trattamento chirurgico interviene rimuovendo cause locali responsabili o tentando la correzione delle condizioni acalasiche (v. sopra: *megacolon congenito*) o anche provvedendo ad una colectomia totale nel m. infiammatorio tossico grave.

Bibliografia

Bell A. I., *Pediatrics*, 1954, **14**, 259.
Bellman M., *Acta Paediatr. Scand.*, 1966, Suppl. 70.
Bruce D., Cole W. H., *Ann. Surg.*, 1962, **155**, 768.
Chagas' Disease. Report of Study Group, WHO Tech. Rep. Ser. **202**, 1960.
de Dombal F. T., Watte J. Mc. K., Watkinson G., *Proc. Soc. Med.*, 1965, **58**, 713.
Ehrenpreis T., *Hirschsprung's Disease*, 1970, Year Book, Chicago.
Haubrich W. S., *Functional Bowel Disorders*, in Bockus H. L., *Gastroenterology*, II, 1976, Saunders, Philadelphia, p. 895.
Kraft E., Feriby N., Egidio P. T., *J.A.M.A.*, 1966, **195**, 1099.
Netto A. C., Haddad J. *et al.*, *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1962, **115**, 602.
Nissan S., Bar Maor A., Levey E., *Ann. Surg.*, 1969, **170**, 969.
Nurcombe B., *Med. J. Aust.*, 1972, **2**, 1178.
Roth J. L. A., *Ulcerative Colitis*, in Bockus H. L., *Gastroenterology*, II, 1976, Saunders, Philadelphia, p. 645.
Rowe R. J., *Dis. Colon Rectum*, 1963, **6**, 23.
Schuster M. M., *Megacolon in Adults*, in Sleisenger M. H., Fordtran J. S., *Gastrointestinal Disease*, 1978, Saunders, Philadelphia, p. 1812.
Swenson O., *Surgery*, 1950, **28**, 731.
Tobon E., Reid N. D. R. W. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1968, **278**, 188.

GIORGIO NAVA

MEGALERITEMA EPIDEMICO: v. ERITEMA INFETTIVO (VI, 56).

MEIGS, SINDROME DI

È una sindrome relativamente rara, caratterizzata dall'associazione di fibroma ovarico, ascite e idrotorace: si differenzia da sindromi simili, determinate da tumori maligni dell'ovaio, per la sua prognosi favorevole, dato che l'intervento operatorio porta a guarigione definitiva.

Le prime osservazioni risalgono al 1879, anno in cui il Cullingworth descrisse un caso di tumore ovarico bilaterale, accompagnato da notevole ascite e idrotorace.

Il quadro morboso fu meglio illustrato dal Pascale che, nel Congresso nazionale di chirurgia di Napoli del 1888, riferì su 4 casi di tumore benigno dell'ovaio, con ascite e idrotorace, guariti dopo estirpazione del tumore.

Successivamente il Resinelli (1897) riportò 23 casi di tumori ovarici, fra benigni e maligni, associati a idrotorace e ascite. L'A., nella forma benigna, attribuì l'idrotorace ad una reazione pleurica conseguente a stimoli irritativi peritoneali trasmessi attraverso il diaframma. Constatò, inoltre, che la toracentesi aveva solo un valore palliativo, per la rapida riproduzione del liquido, mentre l'asportazione del tumore era il mezzo più pronto ed efficace per ottenere la scomparsa del versamento pleurico.

È merito, però, di J. V. Meigs (1937) di aver inquadrato detta associazione morbosa come una vera e propria sindrome che oggi, perciò, porta il suo nome. Precedentemente, già Demons, in Francia, e Lawson Tait, in Inghilterra, avevano notato tale associazione sintomatologica.

Meigs ne descrisse 4 casi e, successivamente, ne raccolse altri 27. Da allora le osservazioni si sono moltiplicate ad opera di vari AA., tanto che, attualmente, ne sono state riportate qualche centinaio.

Nel 1954, Meigs ritornò sull'argomento, affermando che la sindrome che da lui prendeva il nome doveva essere riferita solo ai casi in cui la neoplasia ovarica presente era un fibroma o un tecoma o un tumore a cellule della granulosa o, infine, un tumore di Brenner. Insisteva, inoltre, sul fatto che caratteristica della sindrome era la scomparsa di tutta la sintomatologia, dopo l'asportazione della neoplasia ovarica. Dopo questa affermazione, da parte di molti AA. (Williamson) si è suggerito il nome di «pseudosindrome di Meigs» per tutte quelle situazioni cliniche con presenza di ascite e idrotorace, che coesistono con ogni altro tumore pelvico, non citato da Meigs, e che scompaiono dopo la rimozione della neoplasia.

Clinicamente, le donne affette da sindrome di Meigs lamentano dispnea, senso di tensione e dolori all'addome.

All'esame obiettivo si rileva la presenza di un tumore ovarico e di versamento pleurico e addominale. In genere l'idrotorace è la manifestazione più evidente, mentre l'ascite, talvolta scarsa, può sfuggire all'osservazione.

Il fibroma può interessare una o entrambe le ovaie; si nota, però, una prevalente frequenza a carico dell'ovaio di destra che, talvolta, può raggiungere un volume considerevole, sebbene il suo sviluppo sia piuttosto lento. Il ciclo mestruale non ne risulta generalmente influenzato; se il tumore insorge in menopausa non apporta gravi turbe alla sfera genitale.

In genere, i tumori che provocano la s. di M. sono istologicamente tipici fibromi maturi dell'ovaio, caratterizzati, spesso, da inclusioni cellulari di esteri colesterinici; possono però presentarsi anche sotto forma di cistoadenomi o anche come tumori a struttura tiroidea (da germi aberranti). All'esame bioptico le fibre muscolari del tumore appaiono separate da una accentuata infiltrazione sierosa, con frequenti dilatazioni cistiche, e i vasi, sia in superficie che all'interno del tumore, sono generalmente ectasici. Mentre il fibroma uterino è circondato da una capsula fibrosa, quello ovarico è ricoperto da un epitelio basso che offre scarsa resistenza al passaggio del liquido dall'interno all'esterno del tumore. A causa di tale permeabilità i fibromi ovarici, dopo essere stati asportati, perdono, per trasudazione, fino a 1/3 del loro peso in un periodo di 24 h.

Diverse teorie sono state enunciate per chiarire l'origine dei versamenti toracici e addominali: lo scompenso di circolo (Bomze); la compressione esercitata dai tumori sui grossi tronchi linfatici e addominali (Schenck ed Eis); la tossicosi istaminica di Selye; l'azione irritativa sul peritoneo ad opera del tumore mobile (Warren), o di sostanze tossiche da esso elaborate (Pfannenstiel); l'attività secernente dell'epitelio cubico germinativo di rivestimento dei fibromi (Mondor); la trasudazione di plasma dai vasi del tumore per effetto della stasi venosa (Massazza).

Tutte queste teorie contribuiscono a spiegare la formazione dell'ascite, mentre assai oscura rimane l'origine del versamento pleurico. L'ipotesi più riportata è quella di una trasudazione attraverso i linfatici diaframmatici; anche se la pressione addominale esercitata dal tumore non può essere invocata per spiegare l'aumento di pressione endolinfatica, in quanto l'idrotorace può manifestarsi anche con tumori del tutto liberi e fluttuanti in cavità addominale. Inoltre, contro l'ipotesi della trasudazione attraverso i linfatici diaframmatici, sta il fatto che, nella cirrosi epatica, in cui l'ascite è spesso imponente, l'idrotorace può mancare o essere scarsissimo, mentre nella s. di M. il versamento pleurico precede, spesso, l'ascite.

Tuttavia la direzione della corrente del liquido va dall'addome verso il torace, come si può dimostrare con l'introduzione di blu di metilene nell'addome: esso viene riscontrato successivamente nel liquido toracico, mentre il colorante introdotto nel torace non si diffonde nell'addome; si è pensato perciò che questi tumori formino liquido per trasudazione dai propri linfatici e che questo passi poi nel torace attraverso i linfatici del diaframma o attraverso piccole aperture del diaframma stesso.

L'idrotorace è più frequentemente monolaterale, e in prevalenza destro; si tratta, come per l'ascite, di un trasudato, raramente di un essudato.

Qualche A. (Leger e Roy) ha dato il nome di *forma incompleta di s. di M.* a quei casi in cui l'idrotorace non è accompagnato da ascite. Va notato, però, che talvolta, essendo il liquido ascitico scarsissimo, può passare inosservato.

Il decorso, nella maggior parte dei casi, è afebbrile, mentre le condizioni generali della paziente vanno progressivamente aggravandosi. Solo l'asportazione del fibroma ovarico può provocare un rapido regresso della sintomatologia, con la scomparsa definitiva dell'ascite e dell'idrotorace.

È importante, quindi, la perfetta conoscenza di tale sindrome per evitare ripetute e inutili toracentesi e paracentesi. In questi casi, intervenendo tempestivamente con l'asportazione del tumore, si riuscirà a guarire pazienti altrimenti destinate a morire, nel giro di pochi mesi, per ipoproteinemia e cachessia.

Bibliografia

Bomze B. S., Kirshbaum M. S., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1940, **40**, 281.
Cullingworth C. W., *Trans. Obstet. Soc. London*, 1879, **21**, 276.
Leger L., Roy L., *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949, **63**, 13.
Massazza M., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1924, **6**, 450.
Meigs J. V., Cass J. V., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1937, **33**, 249.
Meigs J. V., *Obstet. Gynecol.*, 1954, **3**, 471.
Meigs J. V., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1954, **67**, 962.
Mondor H., *Orient Med.*, 1946, **5**, 1.
Pascale E., *Arch. Atti Soc. Ital. Chir.*, 1888, **5**, 291.
Pratt-Thomas H. R., *Gynecol. Oncol.*, 1976, **4**, 176.
Resinelli G., *Ann. Ostet. Ginecol.*, 1897, **19**, 721.
Schenck S. B., Eis B. M., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1939, **38**, 327.
Williamson J. G., *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, 1972, **79**, 273.

PIETRO MARZIALE

MEIOPRAGIA

[comp. del gr. *meiōn* 'minore' e *-pragia* 'attività']. - F. *miopragie*. - I. *miopragia*. - T. *Meiopragie*. - S. *miopragia*.

Il termine meiopragia, che nel linguaggio medico moderno ha finito per cadere quasi in disuso, sta ad indicare

la condizione di ridotta attività funzionale di un organo o di un sistema di organi sia di origine congenita, sia acquisita in seguito a malattie diverse. Vi possono essere quindi m. costituzionali e m. acquisite del medesimo organo, che hanno in comune una riduzione della *riserva funzionale*, cioè della differenza fra lavoro massimo e lavoro fornito in condizioni basali. Ad es., esiste una m. surrenale costituzionale, caratterizzata da ipotensione, astenia, labilità del ricambio glicidico, identificabile con l'abito astenico (v. COSTITUZIONE), che rappresenta verosimilmente la manifestazione fenotipica di un genotipo abnorme, e una m. surrenale con la medesima sintomatologia, provocata da malattie infettive diverse che ledono l'organo. La debolezza del muscolo cardiaco, in seguito alla quale il cuore ha una *forza di riserva* ridotta rispetto al normale, può essere di origine costituzionale o, invece, acquisita in seguito a processi morbosi che abbiano colpito il miocardio (degenerazioni, fibrosi) o ad un'ipertrofia eccessiva del muscolo cardiaco (ad es., in un vizio valvolare scompensato). Una ridotta resistenza delle pareti dei vasellini del microcircolo (m. vasale) può essere causa di piccole emorragie; una m. epatica si manifesta con segni di insufficienza epatica, etc.

Espressione modellata sull'aspetto puramente fenomenologico di una condizione morbosa, essa tende oggi ad essere sostituita con termini più adeguati allo stato fisiopatologico dell'organo ammalato.

ENRICO CIARANFI

MEIOSI

F. *méiose*. - I. *meiosis*. - T. *Meiose*. - S. *meiosis*.

SOMMARIO

Definizione

La meiosi è un processo cariocinetico durante il quale avviene la riduzione [gr. *mèiōsis*] del numero dei cromosomi dalla condizione diploide ($2n$) alla condizione aploide (n).

Il numero dei cromosomi è fisso per ogni specie (ad es., nell'uomo $2n = 46$). Ogni individuo che tragga origine dalla riproduzione sessuata anfigonica nasce da un uovo fecondato, in cui il nucleo è il prodotto della fusione dei nuclei dei gameti (*cariogamia*: v. FECONDAZIONE). Se ciascuno dei nuclei dei gameti portasse il corredo cromosomico completo, il nucleo dello zigote risulterebbe provvisto di un numero di cromosomi doppio di quello dei genitori. Ciò sarebbe incompatibile con la necessità che il numero dei cromosomi sia costante: deve quindi intervenire, in qualche momento del ciclo riproduttivo, un meccanismo atto a regolare il numero dei cromosomi, per assicurarne la costanza (fig. 1). Questo meccanismo di compensazione, la cui necessità fu chiaramente formulata da A. Weismann (1887), fu scoperto e illustrato per opera di vari citologi (E. v. Beneden, Th. Boveri, E. B. Wilson e altri). Esso si realizza con la m. (termine indicato da J. B. Farmer e J. E. S. Moore nel 1905).

Secondo la definizione di C. D. Darlington, la m. è la sequenza di due divisioni del nucleo (e corrispondentemente delle cellule) accompagnate da una sola divisione dei cromosomi. Il risultato principale è la formazione di 4 nuclei, ciascuno dei quali ha la metà del numero dei cromosomi del nucleo originario.

La m. può intercalarsi in stadi diversi del ciclo vitale. Le modalità con cui si compie il processo meiotico sono, però, notevolmente uniformi in tutti gli organismi che la presentano. La m. è un fenomeno connesso necessariamente con la riproduzione sessuale, durante il quale, oltre alla riduzione del numero dei cromosomi, avvengono altri processi di cui il più importante è lo scambio genetico (*crossing-over*).

Stadio del ciclo vitale in cui interviene la meiosi

Vi sono tre possibilità che si possono indicare con i nomi di *m. gametica* o *terminale; m. zigotica* o *iniziale; m. sporica* o *intermedia*.

Meiosi gametica o terminale

Si verifica negli animali, ad eccezione di alcuni protozoi. L'organismo è costituito tutto da cellule diploidi, e la m. avviene durante la *maturazione delle cellule germinali* (v. GAMETOGENESI). Quindi soltanto i gameti sono aploidi. Nelle piante questo tipo di m. si trova in alcune cloroficee (ad es. *Cladophora*) e nei *Fucus* fra le rodoficee.

Le 2 divisioni di cui consta la m. corrispondono, rispettivamente, nella spermatogenesi, alla divisione dello spermatocito di 1° ordine in due di 2° ordine, e alla divisione di questi in quattro spermatidi; nella ovogenesi, alla formazione di un uovo maturo e all'emissione del 1° e del 2° globulo polare, di cui il 1° a sua volta si dividerà (fig. 1).

Meiosi zigotica o iniziale

Avviene subito dopo la fecondazione, così che lo zigote è diploide solo per breve tempo mentre l'organismo che ne deriva è aploide. Tale processo si svolge in alcuni protozoi (alcuni flagellati, alcuni coccidi e gregarine) e in parecchie piante inferiori: *Charophyta*, la massima parte delle cloroficee, ficomiceti, ascomiceti, basidiomiceti.

Meiosi sporica o intermedia

È caratteristica della massima parte delle piante in cui si ha un'alternanza fra generazioni aploidi (*gametofito* o *aplofito*) e diploidi (*sporofito* o *diplofito*). L'esempio più noto è quello delle felci: la pianta di felce è lo sporofito diploide. Sulla pagina inferiore delle foglie si formano, in apposito ricettacolo, le spore. La loro formazione è preceduta da m., e quindi sono aploidi. Cadute sul terreno, le spore germinano e danno origine al gametofito che ha

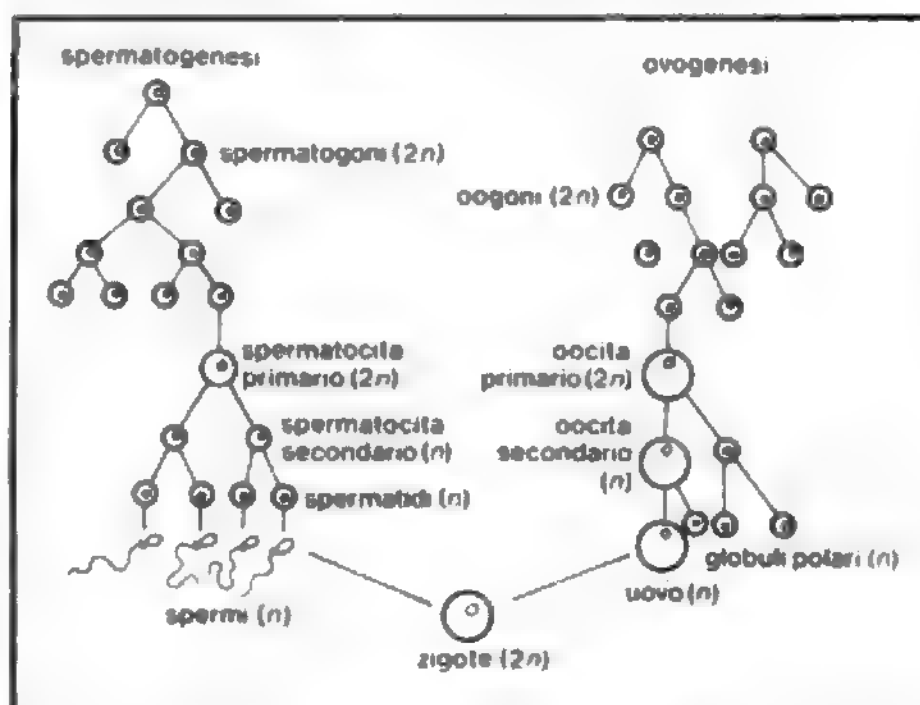



Fig. 1. Gametogenesi e fecondazione negli animali.

(a) interfase premeiotica (b) leptotene (c) zigotene (d) pachitene (e) diplotene (f) diacinesi (g) (h) (i) (j) (k) (l) (m) (n)

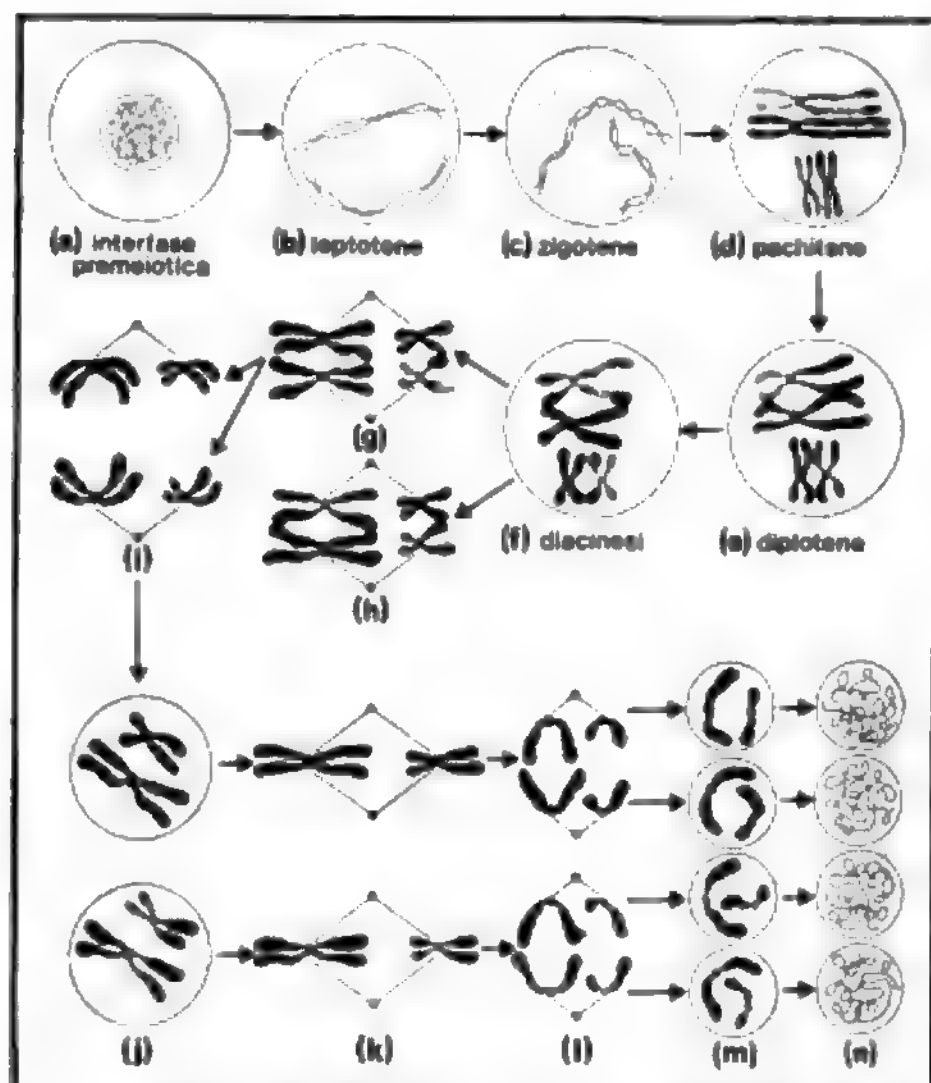



Fig. 2. Schema degli stadi della m. in un organismo con due coppie di cromosomi (2 n = 4). g e h) Disposizioni possibili in metafase I; i) anafase I; j) telofase I; k) metafase II; l) anafase II; m e n) telofase II. (*Da U. W. Goodenough, R. P. Levine, ridisegnata*).

spesso l'aspetto di una verde e tenera fogliolina, il *protallo*. Le sue cellule sono aploidi e quindi, senza più bisogno di m., danno origine ai gameti, che, fecondandosi, generano il diplofito. Si possono avere diversi casi, a seconda che: 1) la generazione aploide e la diploide abbiano sviluppo pressoché eguale (ad es., la massima parte delle rodoficee e delle feoficee) e sono allora anche molto simili fra loro; 2) la generazione diploide (sporofito) sia predominante come nelle felci (pteridofite) e nelle fanerogame; 3) sia la generazione aploide (gametofito) quella che predomina (muschi o briofite). Ancora: l'aplofito può essere *monoico*, cioè capace di produrre i gameti dei due sessi, o *dioico*, cioè rappresentato da individui maschili e da individui femminili.

Nelle fanerogame angiosperme (piante superiori) il gametofito maschile è rappresentato dalle microspore, o granelli pollinici, ed è costituito da soli 4 nuclei. Il gametofito femminile, o megaspora, è il cosiddetto sacco embrionale che, nella sua forma tipica, è costituito da 8 nuclei. Uno solo dei nuclei aploidi, sia nel granello di polline, sia nel sacco embrionale, ha valore di gamete.

Schema della meiosi

La m. consta, come si è detto, di 2 divisioni cellulari; nel descriverla occorre quindi tener presente il processo normale di cariocinesi o mitosi (v. RIPRODUZIONE).

Le cellule che entrano in divisione meiotica presentano (figg. 2, 3 e 4) le fasi seguenti.

1) *Profase*: piuttosto lunga e complicata, che si distingue dalla profase mitotica per vari caratteri ed è a sua volta suddivisibile in vari stadi.

a) *Leptotene*: i cromosomi si individuano e appaiono come filamenti sottili, in cui è ben distinguibile una struttura moniliforme, con granuletti intensamente colorabili, i *cromomeri*. I filamenti cromosomici, o *cromatidi* (a differenza di quanto avviene nei cromosomi mitotici, ove sono duplici), appaiono semplici: ogni cromosoma risulta al microscopio, cioè, costituito da 1 solo cromatide, anziché da 2.

b) *Zigotene*: i cromosomi si avvicinano a 2 a 2 e si appaiano accostandosi per tutta la loro lunghezza. Di solito l'appaiamento comincia nella regione del *centromero* e si estende verso le estremità del cromosoma; ma può aver inizio in uno o più punti diversi. L'appaiamento avviene tra i cromosomi omologhi, di cui uno proviene dal padre e uno dalla madre dell'individuo in cui ha luogo la m. È un fenomeno estremamente preciso, nel senso che i singoli cromomeri di un cromatide si accostano ai cromomeri omologhi dell'altro.

Alla fine dello zigotene tutto l'assetto cromosomico è dunque rappresentato da una serie di *bivalenti* o *gemini* il cui numero n è la metà del numero diploide, 2 n, di cromosomi.

c) *Pachitene*: i bivalenti si ispessiscono e i cromosomi che li costituiscono si attorcigliano, più o meno, l'uno

A replicazione del DNA B interfase C profase: sinapsi scambi fra cromatidi non fratelli D metafase I E telofase I F telofase II G

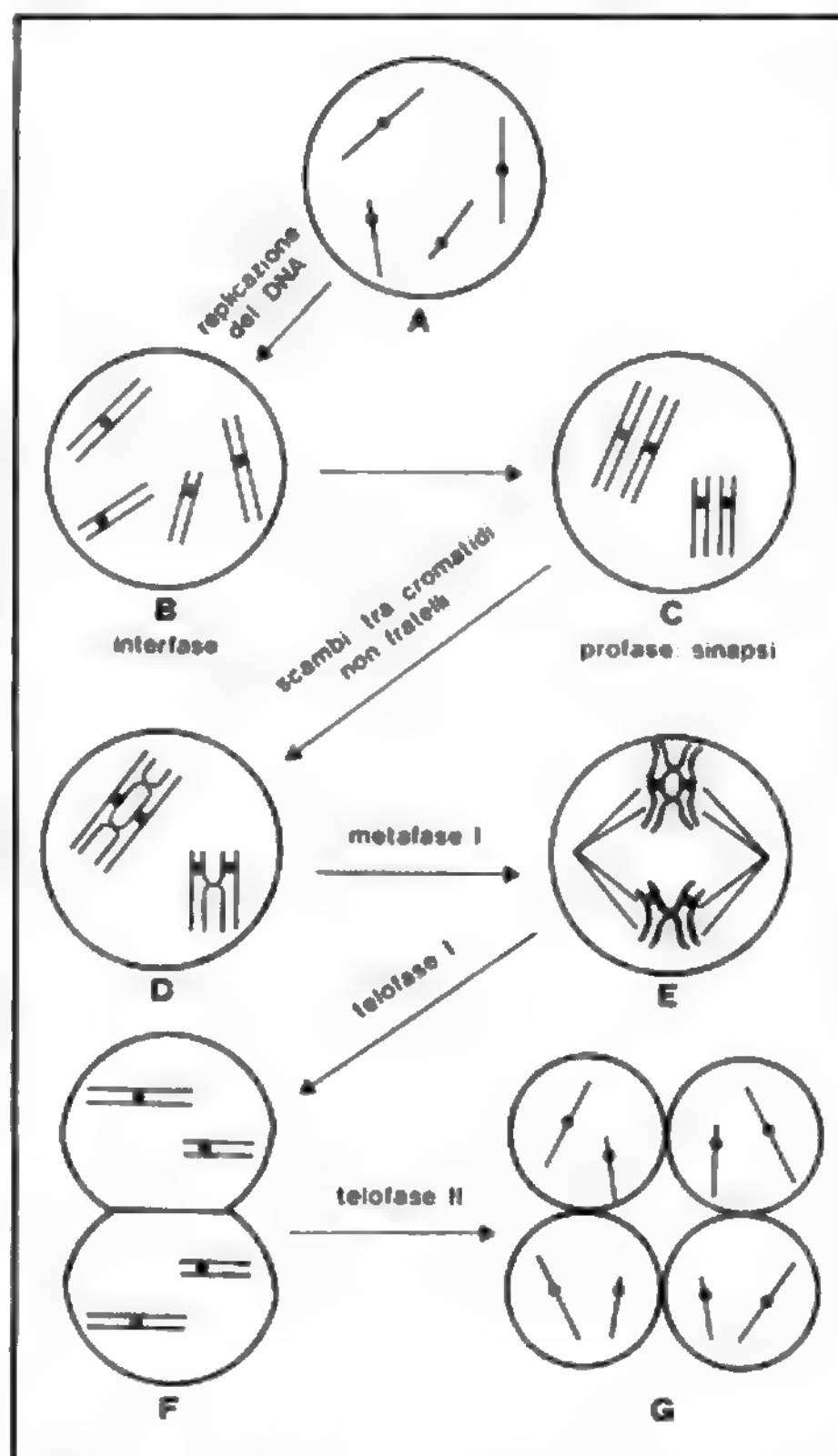



Fig. 3. Diagramma delle fasi essenziali del processo meiotico in un organismo 2 n = 4. (*Da I. H. Herskowitz, ridisegnata*).

intorno all'altro. Alla fine del pachitene, nei casi che meglio si prestano all'osservazione, si vede che ogni cromosoma è duplicato e costituito, come i cromosomi mitotici, da 2 cromatidi. L'intero bivalente è, cioè, costituito da 4 filamenti; al microscopio si suole perciò distinguere il pachitene in 2 stadi: a 2 e a 4 cromatidi. In quest'ultimo stadio i bivalenti sono anche stati chiamati *tetradi*. Va precisato comunque che la sintesi del DNA e la duplicazione dei cromosomi è avvenuta nell'interfase che precede l'entrata in meiosi dei gonociti. La duplicazione, però, non interessa i centromeri, che rimangono indivisi e si divideranno soltanto alla metafase della 2ª divisione meiotica.

d) *Diplotene*: i due cromosomi bipartiti di ogni bivalente si allontanano l'uno dall'altro, rimanendo in contatto solo in certi punti, che sono in numero variabile per ogni bivalente (da uno a un massimo, raramente raggiunto, di una dozzina). Questi punti d'incrocio, che rappresentano un avvenuto scambio di parti tra i cromosomi, si chiamano *chiasmi*. A questo stadio comincia una forte spiralizzazione, che ha come conseguenza l'accorciamento dei cromosomi.

e) *Diacinesi*: è uno stadio non molto ben individuabile in ogni materiale. I cromosomi si presentano estremamente contratti, molto più dei normali cromosomi mitotici. Per lo più i chiasmi, o punti d'incrocio, si vanno spostando verso l'estremità dei bivalenti. A questo processo si dà il nome di *terminalizzazione* dei chiasmi: essa può essere nulla, completa o incompleta.

2) *I metafase*: i bivalenti diacinetici, scomparso il nucleolo e disciolta la membrana nucleare, si mettono in piastra equatoriale sul fuso, che si forma come nella mitosi. I centromeri dei due elementi di ciascun bivalente si orientano verso i poli opposti del fuso.

3) *I anafase*: i centromeri si allontanano verso i poli opposti, traendo ciascuno dalla propria parte uno degli elementi del bivalente. Infine la trazione riesce a separare completamente i due elementi. Si vede, durante lo spostamento anafasico, che i due elementi sono trattenuti insieme a livello dei chiasmi.

4) *I telofase*: a costituire ciascun nucleo figlio sono dunque andati *n* cromosomi già divisi in 2 cromatidi, e perciò chiamati *diadi*. Solo i centromeri sono ancora indivisi. I nuclei figli possono ricostituirsi in fase di riposo (*intercinesi*) con despiralizzazione dei cromosomi e formazione di 2 cellule. Questo stadio, che non sempre si verifica, è per lo più di breve durata. Talvolta, senza quasi transizione, i nuclei passano agli stadi seguenti.

5) *II metafase*: gli *n* elementi di ogni nucleo, i cui cromatidi sono per lo più separati in tutta la loro lunghezza e tenuti insieme solo dal centromero tuttora indiviso, si dispongono in piastra equatoriale. Il centromero si divide e si passa all'altro stadio.

6) *II anafase*: i centromeri si spostano ai poli opposti del fuso.

7) *II telofase*: i 4 nuclei figli, ciascuno con il numero aploide *n* di cromosomi, si rivestono di membrana e rientrano in fase di quiescenza.

Appaiamento e scambio

Il fenomeno fondamentale della m. è l'appaiamento dei cromosomi omologhi, che, come abbiamo visto, avviene in modo molto preciso. Si ignora quali siano le cause che attraggono i cromosomi omologhi e li fanno aderire l'uno all'altro. Si suole paragonare questo fatto al meccanismo di una *chiusura lampo*: i due filamenti vengono a contatto in uno o più punti (presso il centromero o alle estremità) e poi si accostano, cromomero a cromomero, con grande precisione. Questo è ormai dimostrato da molti fatti. Se in uno dei due cromosomi v'è una variazione (mutazione cromosomica) l'appaiamento non può avvenire regolarmente. Se, ad es., vi è l'inversione di un tratto, per cui (indicando con lettere dell'alfabeto i cromomeri) i due cromosomi che si appaiono hanno la costituzione:

a b c *d e f g h i l m* n o p
a b c *m l i h g f e d* n o p

(il tratto invertito è in corsivo), *d* non si appaia con *m*, né *e* con *l*, etc. Si appaiano i cromomeri omologhi, e il bivalente forma un'ansa come si vede nella fig. 4.

Fig. 4. Schema dei cromomeri allo stadio di pachitene a 2 filamenti in un bivalente che è eterozigote per una piccola inversione (*in alto*), una lunga inversione (*al centro*), una delezione (*in basso*). (*Da White, ridisegnata*).

Quando in uno dei due cromosomi omologhi manca un pezzo, cioè un certo numero di cromomeri:

a b c d e f g h i l m n o p
a b c d e f . . . l m n o p

il tratto che non trova il suo omologo non si appaia e si ripiega ad ansa.

Queste e molte altre osservazioni simili dimostrano che l'appaiamento è un fenomeno di estrema precisione.

Durante il periodo in cui i cromosomi rimangono appaiati avviene lo *scambio* che, dal punto di vista genetico, è descritto alla voce GENETICA (VI, 2351-2357). Qui si considerano soltanto gli aspetti citologici di questo fenomeno.

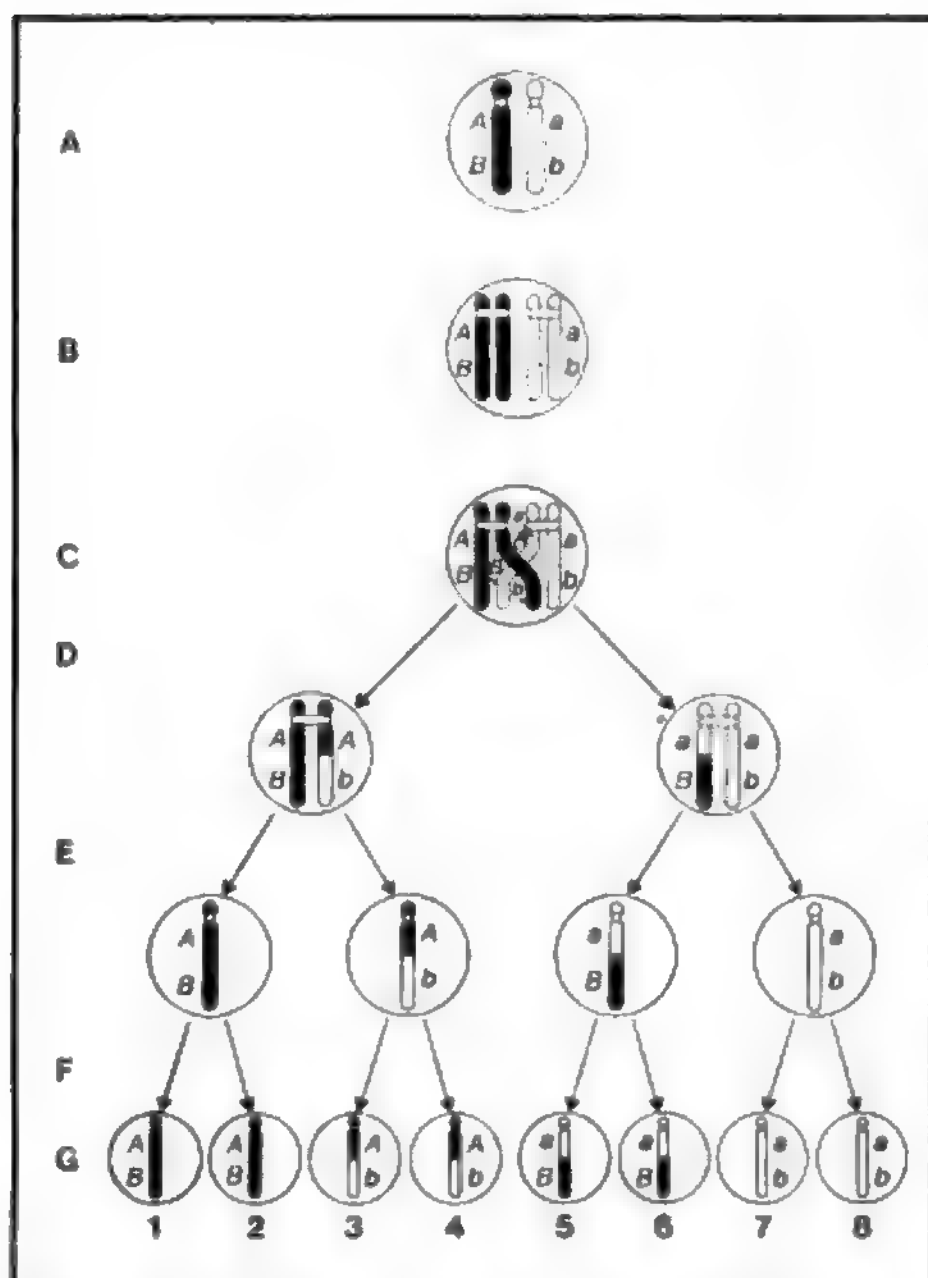



Fig. 5. Schema della m. in *Neurospora*, per dimostrare che lo scambio avviene allo stadio di 4 filamenti, fra 2 soli di essi: è disegnato un solo paio di cromosomi. A) Cellula madre delle spore; B) pachitene a 4 filamenti; C) scambio; D) prima divisione meiotica; E) seconda divisione meiotica; F) divisione mitotica; G) le 8 spore risultanti. (*Da Sinnott, Dunn e Dobzhansky, ridisegnata*).

Lo scambio avviene allo stadio di pachitene a 4 filamenti e di norma si verifica soltanto fra cromatidi non fratelli, cioè non appartenenti allo stesso cromosoma. Si hanno varie prove della prima affermazione: la più facile a descrivere è quella tratta dall'isolamento delle singole spore di un asco di *Neurospora* (fig. 5). Queste sono in numero di 8, disposte longitudinalmente: derivano, per un'ulteriore divisione, dalle 4 cellule uscenti dalla m. Coltivando separatamente gli individui aploidi che si formano da ciascuna spora, nel caso in cui sia intervenuto lo scambio fra due coppie di geni, si vede che 4 spore danno individui in cui non è avvenuto lo scambio (*noncrossovers*) e 4 con scambio (*crossovers*). Tale risultato può spiegarsi soltanto ammettendo che lo scambio sia avvenuto allo stadio di 4 filamenti, e fra 2 soli cromatidi. Normalmente, per semplicità di esposizione, quando si descrive lo scambio, si considera come se avvenisse allo stadio di pachitene a 2 cromatidi.

Secondo l'antica teoria dello scambio (H. J. Sax, J. Belling) i 2 cromatidi, a livello del chiasma, sono semplicemente incrociati e sovrapposti. In un momento successivo, non precisato, avverrebbe una rottura di ambedue i cromatidi in corrispondenza del punto d'incrocio. Essa sarebbe poi seguita dalla saldatura delle estremità di frattura in modo tale da provocare lo scambio. Secondo la teoria moderna (C. D. Darlington), invece, la rottura e la saldatura sarebbero già avvenute precedentemente là dove si forma il chiasma, sicché la disposizione dei 2 cromatidi è diversa da quella supposta dal Sax. Oggi si hanno varie prove che la teoria moderna è giusta.

Quando, alla metafase, i bivalenti sono orientati, cioè i 2 centromeri sono rivolti ai due poli opposti, essi hanno figure diverse, a seconda che abbiano chiasmi in uno solo o in tutti e due i bracci. I bivalenti con centromero subterminale, in cui si forma un chiasma soltanto nel braccio lungo, hanno la forma di croce. Quelli con centromero mediano, se hanno un chiasma in uno solo dei due bracci, assumono l'aspetto di una X asimmetrica, se hanno chiasmi in ciascuno dei due bracci, hanno forma ad anello o a losanga.

Con il proseguire della m., dal diplotene alla metafase, avviene spesso, ma non sempre, la terminalizzazione dei chiasmi. Mentre i due centromeri si allontanano verso i poli opposti del fuso, i chiasmi scivolano, per così dire, verso l'estremità. Quando la terminalizzazione è completa, i chiasmi più distanti rispetto al centromero scompaiono man mano, e infine i due elementi del bivalente rimangono uniti soltanto per le estremità, finché anche questa attrazione si scioglie. Dal momento in cui comincia il movimento di terminalizzazione dei chiasmi, il chiasma visibile al microscopio non corrisponde più, evidentemente, al luogo in cui è avvenuto lo scambio.

Che allo scambio genetico corrisponda quello citologico, cioè che la base dello scambio rilevabile per via genetica sia veramente uno scambio di segmenti fra cromosomi omologhi, è dimostrato da numerosi argomenti, innanzi tutto quelli derivanti dalle classiche ricerche di C. Stern (1931) su *Drosophila* e di H. Creigton e B. McClintock (1931) su *Zea mais*. Questi AA. hanno utilizzato cromosomi omologhi distinguibili l'uno dall'altro per particolarità morfologiche; su di essi erano situate 2 coppie di geni ad effetto fenotipico facilmente rilevabile. In tutti gli individui in cui era avvenuto lo scambio genetico si poteva constatare, dalla figura dei cromosomi, l'avvenuto scambio di segmenti. Il quale, invece, non si osservava in tutti quegli individui in cui non era avvenuto alcuno scambio genetico.

Inoltre, l'analisi dei chiasmi (numero, distribuzione) ha dimostrato che alcuni fenomeni constatati per via genetica, come ad es. l'interferenza, hanno i loro corrispondenti in altrettanti fenomeni rilevabili citologicamente. Nel maschio di *Drosophila*, in cui non v'è scambio, non si osservano neppure chiasmi.

Argomento d'interminabile discussione è stato, in passato, se la prima divisione meiotica sia *equazionale* e la seconda *riduzionale*, o viceversa; se, cioè, le diadi che si separano alla I anafase siano composte di cromatidi dello stesso cromosoma, oppure (chiamando con A e B i due omologhi) da un elemento del cromosoma A e uno del cromosoma B. Oggi sappiamo che queste discussioni sulla pre- o postriduzione non hanno ragione di essere se non riferite, anziché a interi cromosomi, a determinati tratti di ogni singolo cromosoma. Infatti, i 2 cromosomi che si allontanano all'anafase non sono eguali a quelli che si erano avvicinati alla profase, perché si sono scambiati dei tratti. Si può dire che, per quanto riguarda i centromeri, la divisione riduttiva è sempre la prima, in quanto i centromeri di A e di B si separano. Per il tratto di cromosoma compreso fra il centromero e il chiasma più vicino, anche la prima divisione è riduttiva. Per il tratto successivo, fino al prossimo chiasma, invece, la prima divisione è equazionale e la seconda riduttiva, etc.

L'osservazione citologica della distribuzione dei chiasmi dimostra che questi non si distribuiscono uniformemente lungo tutto il cromosoma. Vi possono essere regioni in cui gli scambi sono frequenti, altre ove lo sono meno, o regioni in cui gli scambi non avvengono praticamente mai. Si parla in questi casi di localizzazione dei chiasmi. Nei cromosomi sessuali molte volte vi è un tratto di X cui corrisponde un tratto di Y, e fra questi avvengono scambi. Un altro segmento di X, invece, non trova il suo omologo in Y, e fra questi due tratti non avvengono scambi.

Anche se si tratta di un argomento sottoposto a numerosissime indagini sperimentali, manca ancora un'inconfutabile evi-

denza sulla relazione univoca, presupposta da molti citogenetisti, tra chiasmi citologici e ricombinazione genetica (*crossing-over*).

Un bivalente con una frequenza di 1 chiasma (il che significa due cromatidi ricombinati e due parentali con una frequenza di ricombinazione del 50%) comporterebbe una mappa genetica di 50 unità morgan, mentre ai bivalenti con due chiasmi corrisponderebbe una mappa genetica di 100 unità. Nel granturco, Darlington, ha calcolato per i 10 bivalenti una frequenza media totale di 27 chiasmi: il che implicherebbe una mappa genetica totale di 27 × 50 = 1350 unità. Le ultime mappe genetiche costruite per il granturco riportano un totale di unità di mappa tra i vari geni conosciuti di ca. 1100, che corrisponde abbastanza bene all'attesa di 1350 unità di mappa se si considera che per alcune regioni cromosomiche non si conoscono ancora marcatori tra cui valutare la distanza.

Se poi si considera, come già accennato, che la distribuzione dei chiasmi lungo i bivalenti non è completamente uniforme né del tutto casuale, si può con sufficiente certezza accettare per valida la corrispondenza univoca tra chiasmi ed eventi di ricombinazione (*crossing-overs*).

Ammesso comunque che i chiasmi siano distribuiti «abbastanza» casualmente lungo i bivalenti, è chiaro che la ricombinazione genetica che ne deriverà per conseguenza, potrà essere di tipo intergenico ma anche intragenico.

Una discussione approfondita sui meccanismi molecolari che stanno alla base degli eventi di ricombinazione esula da questa trattazione: basterà solo accennare al fatto che la presenza del complesso sinaptonemiale (v. sotto), interposto tra i cromosomi omologhi e presupposto necessario per gli eventi di ricombinazione, richiede che filamenti di DNA, provenienti dai due cromosomi appaiati, possano incontrarsi nello spazio centrale per andare incontro a ricombinazione. Oggi vi sono vari modelli per spiegare a livello molecolare la ricombinazione tra doppie eliche di DNA, e le acquisizioni sui processi di riparazione che avvengono nel DNA dopo danni indotti da agenti fisici (specialmente raggi U.V.) e chimici, hanno messo in luce l'intervento di diversi enzimi quali le eso- ed endonucleasi e le ligasi.

Va sottolineato a questo proposito che Hotta e Stern hanno potuto dimostrare che durante la profase meiotica in sporociti di *Lilium*, e più precisamente durante il pachitene, interviene una sintesi di DNA pari allo 0,3% della sintesi totale verificatasi nella precedente interfase.

Sarebbe questa sintesi ad avere una particolare importanza nel fenomeno di ricombinazione genica e intergenica fra i due filamenti omologhi di DNA.

Vale comunque la pena di ricordare che i classici esperimenti di C. Stern e B. McClintock hanno dimostrato molto chiaramente come ad una ricombinazione tra geni corrisponda un effettivo scambio di segmenti cromosomici tra i due omologhi (processo di rottura e fusione).

Meccanica della meiosi

Sulla natura delle forze che determinano i due fatti fondamentali della m. (attrazione e appaiamento fra i due cromosomi omologhi, rottura dei cromosomi in punti esattamente corrispondenti e loro risaldatura), si sa poco.

Varie teorie sono state proposte e molto si è discusso in proposito. Secondo C. D. Darlington la m. si può considerare una mitosi che ha inizio precocemente. Cioè i cromosomi entrano in profase meiotica quando sono ancora indivisi, costituiti da un singolo cromatide (teoria della *precocità*). Perciò i cromosomi omologhi tendono ad appaiarsi; ma sulle forze che determinano questo appaiamento non si sa proprio nulla. Sempre secondo il Darlington, le forze che agiscono durante il prosieguo della m. e che determinano la rottura e lo scambio sarebbero della stessa natura di quelle che intervengono nella mitosi: fra esse avrebbe molta importanza la spiralizzazione. Queste concezioni non sono accettate da tutti i citologi, come pure non tutti ammettono, con l'A. inglese, che a partire da un certo momento l'unica forza di coesione fra i due omologhi sia rappresentata dai chiasmi. Neppure si sa per quali cause cellule, che fino a un dato momento si sono riprodotte regolarmente per mitosi, entrino in m.; né, del resto, siamo molto meglio informati sulle cause che determinano la mitosi.

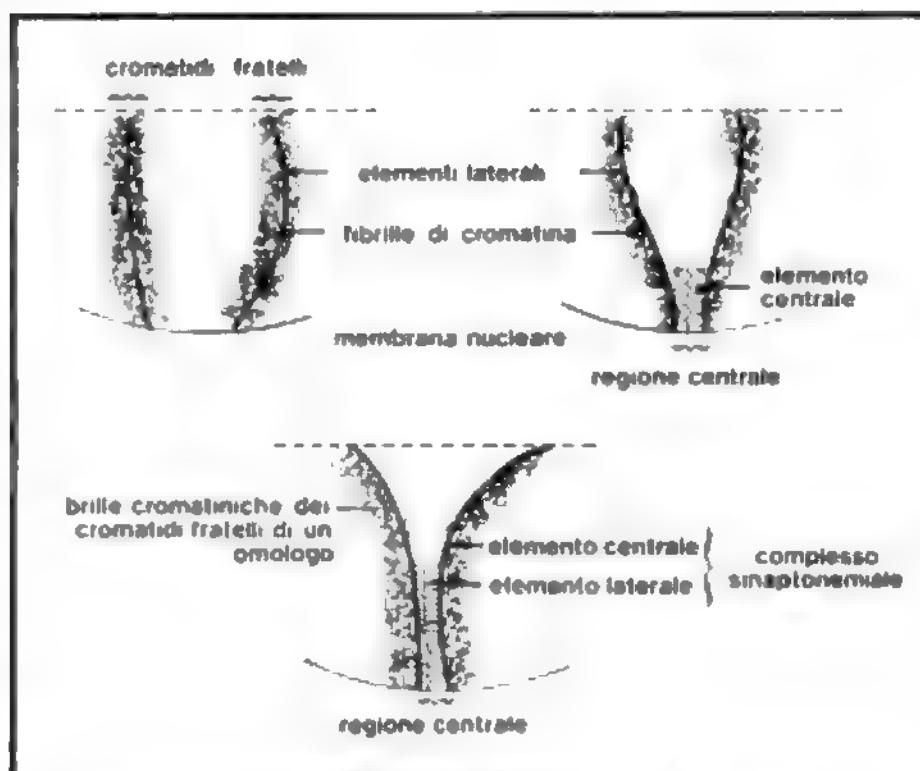



Fig. 6. Rappresentazione schematica della formazione di un complesso sinaptonemiale. (*Da M. W. Farnsworth, 1978*).

A tutt'oggi il problema dei meccanismi e delle «forze» che inducono i cromosomi omologhi ad appaiarsi in zigotene mediante una corrispondenza intima e precisissima, cromomero per cromomero, tra regioni corrispondenti, è ancora del tutto aperto. Se un tempo venivano invocate «forze» altamente specifiche, in grado di esercitare un'attrazione tra cromosomi omologhi che fossero distanti anche alcuni μm, altri pensano che queste forze non debbano estendersi su così grandi distanze, perché è presente un orientamento polarizzato dei cromosomi, sin dal leptotene, che fa sì che tutte le estremità giacciano in un volume relativamente ristretto, all'interno della membrana nucleare.

Quasi sicuramente la verità necessita di elementi tratti da ambedue le teorie suggerite. Se è vero che la disposizione «a *bouquet*» dei cromosomi nel leptotene precoce facilita l'appaiamento degli omologhi, è anche vero che nel caso di riordinamenti eterozigoti, quali inversioni e traslocazioni, gli omologhi riescono comunque ad appaiarsi con perfetta corrispondenza pur ricorrendo alla formazione di anse o figure a croce.

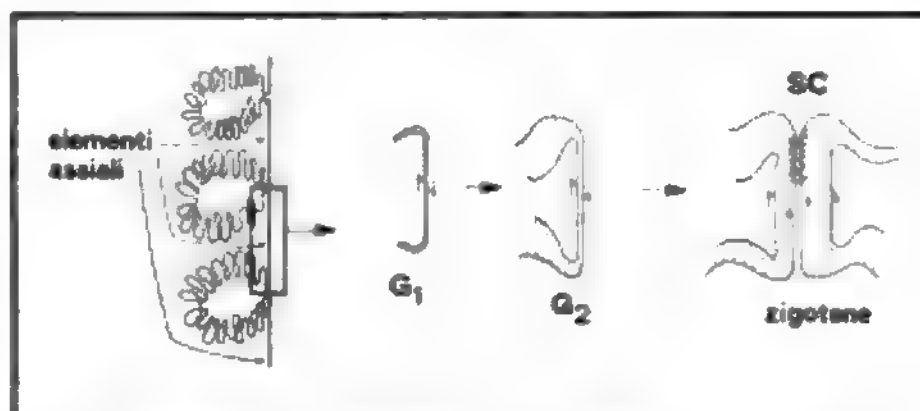



Fig. 7. Modello di appaiamento cromosomico in accordo con la ipotesi proposta da Lima de Faria. L'evento critico in questo modello è la soppressione della replicazione degli elementi assiali in S quando si replicherebbe il 99% e più del DNA. Gli elementi assiali si replicherebbero in zigo-pachitene, facilitando la separazione dei filamenti complementari entro un cromatide e l'appaiamento tra i filamenti dei cromatidi omologhi. L'inizio coordinato di sintesi del DNA e delle proteine in zigotene costituirebbe la base per la formazione del complesso sinaptonemiale [SC] e per la stabilizzazione di un appaiamento. (*Da A. Lima de Faria*).

L'appaiamento delle regioni omologhe, spazialmente distanti nei due cromosomi omologhi eterozigoti per il riordinamento, farebbe senz'altro pensare a forze che esercitino la loro azione anche su distanze relativamente estese. Quanto poi alla natura di tali forze, esiste l'ipotesi Fabergé (1942), basata sugli effetti idrodinamici di po Guyot-Bjerkner, e quella di Delbruck (1941), basata sulla riduzione di legami peptidici e sulla formazione di nuovi legami di risonanza tra i peptidi in via di appaiamento. Recenti lavori hanno inoltre dimostrato (Yamamoto, 1979) che anche il DNA satellite, concentrato nelle regioni immediatamente vicine al centromero e costituito da sequenze altamente ripetitive, non costituisce per il processo di appaiamento un fattore di preminente importanza. Oggi si dà invece una grande importanza al *complesso sinaptonemiale* (SC) che si verrebbe a formare tra cromosomi omologhi in una sequenza temporale indeterminata, partendo da un'estremità dei cromosomi per terminare a quella opposta. Secondo Comings e Okada (1970), l'appaiamento procederebbe seguendo uno schema tipo «cerniera lampo» tra anse proteiche del complesso, che si unirebbero in una sequenza ordinata e regolare (figg. 6 e 7). Questi stessi AA. hanno proposto un modello teorico per spiegare l'appaiamento tra cromosomi eterozigoti per riordinamenti strutturali, ma il regolare appaiamento di cromosomi nelle specie omozigoti per riordinamenti strutturali richiederebbe che anche le sequenze temporali ordinate, con cui le anse si appaiano, avessero subito un'evoluzione che tenga conto dei processi evolutivi a cui sono andati incontro i cromosomi.

Il SC è una struttura messa in evidenza al microscopio elettronico tra i bivalenti meiotici di insetti, piante e animali superiori. Il SC è costituito da due zone parallele, gli elementi laterali, separati da una regione centrale, meno densa agli elettroni, contenente filamenti sottili, più densi, formanti l'elemento centrale (fig. 8). Questa struttura, formata da tre strati, giace sullo stesso piano, ma si curva e si distende per seguire la disposizione dei cromosomi omologhi che giacciono esternamente, da entrambi i lati, e sono in rapporto con i due elementi laterali (fig. 9). Ciascun elemento laterale ha uno spessore di ca. 400-500 Å, e la zona di separazione, che contiene l'elemento centrale, spesso ca. 200 Å, è larga ca. 1200 Å.

Il SC fa la sua prima comparsa durante lo stadio di leptotene, ma è solo in pachitene che può essere osservato come elemento intermedio tra i cromosomi omologhi appaiati, per poi dissolversi in diplotene, tranne che nei punti di chiasma.

Lo scambio di segmenti tra i cromosomi omologhi appaiati implica un passaggio di fibre di DNA da un omologo all'altro, con conseguente rottura e riunione, attraverso il SC. La ridottissima sintesi di DNA e di proteine, messa in evidenza da Hotta e Stern durante il pachitene, sarebbe infatti direttamente correlata ai processi di ricombinazione.

Il SC non si riscontra mai durante il processo mitotico e in un primo tempo si pensava che questo fosse presente solo nelle cellule in m. in cui fossero anche presenti i chiasmi.

Per es., il SC è assente durante la spermatogenesi di *Drosophila, Tipula caesia, Phryne fenestralis*, ma è visibile nelle m. con chiasmi del maschio di *Tipula oleracea*. Presente durante la normale oogenesi di *Drosophila*, è assente nelle femmine omozigoti per la mutazione C3G (gene di Gowen) che sopprime i chiasmi e il *crossing-over*. Nelle femmine eterozigoti per questo gene, insieme

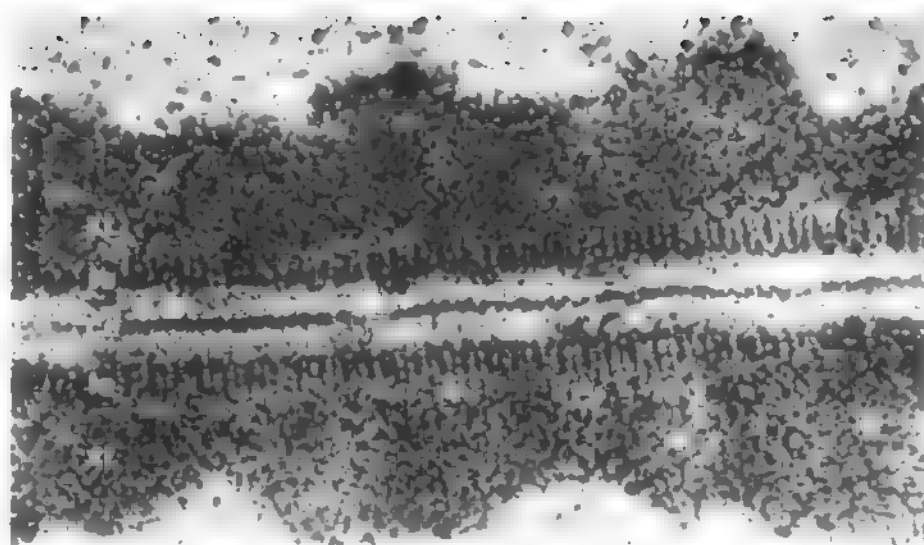



Fig. 8. Ultrastruttura del complesso sinaptonemiale. Sezione lungo un bivalente del fungo *Neotiella* in pachitene. Gli elementi laterali (le) consistono in prolungamenti sottili e spessi inclusi nella superficie del cromatide (xt). Il diametro di un elemento laterale è di ca. 500 Å. L'elemento centrale (ce), opaco agli elettroni, ha un diametro di ca. 180 Å. La distanza tra i due elementi laterali è di ca. 1200 Å. Ingrandimento 30.000 ×. Fotografia di Westergaard e von Wettstein. (*Da B. Lewin*).

alla normale sinapsi anche la presenza del SC è generalmente molto ridotta.

Tuttavia la relazione tra m. priva di chiasmi e assenza di SC non sembra valere al di fuori dei Ditteri. Si conoscono numerose eccezioni sia per altri animali e piante (in alcuni casi il SC è presente anche in individui aploidi): pertanto la conclusione è che la presenza del SC è una necessità ma non una condizione sufficiente per il verificarsi del *crossing-over* genetico.

Controllo genetico del processo meiotico: i mutanti meiotici

Il processo meiotico, come tutte le caratteristiche fisiologiche e morfologiche di un organismo, è sotto controllo genetico. Anche se da molti anni si conoscevano situazioni genetiche e mutazioni genetiche in grado di alterare lo svolgimento normale della m. in diversi organismi — l'assenza di ricombinazione nel sesso eterogametico di molti insetti (*Drosophila, Bombix, Phryne*, etc.), il gene

Fig. 9. Rappresentazione schematica derivata dall'esame di sezioni di serie condotte a caso attraverso il complesso sinaptonemiale di diverse specie. Il diagramma mostra la torsione ad elica in tre principali componenti. (*Da J. R. Sotelo, in A. Lima de Faria*).

MADRE XX / PADRE XY (UOVO \ SPERMATOZOO)	MEIOSI NORMALE		NON-DISGIUNZIONE: MEIOSI I		NON-DISGIUNZIONE: MEIOSI II		NON-DISGIUNZIONE: IN ENTRAMBE LE DIVISIONI MEIOTICHE		
	X	Y	XY	0	XY	YY	XXY	XXYY	XXY
X (MEIOSI NORMALE)	XX	XY	XXY	X0	XXX	XYY	XXXY	XXXYY	XXYY
0 (NON-DISGIUNZIONE)	X0	Y0 (nv)	XY	00 (nv)	XX	YY (nv)	XXY	XXYY	XYY
XX (NON-DISGIUNZIONE)	XXX	XXY	XXXY	XX	XXXX	XXYY	XXXXY	XXXXYY	XXXYY
XXX (NON-DISGIUNZIONE)	XXXX	XXXY	XXXXY	XXX	XXXXX	XXXYY	XXXXXY	XXXXXYY	XXXXYY
XXXX (NON-DISGIUNZIONE)	XXXXX	XXXXY	XXXXXY	XXXX	XXXXXX	XXXXYY	XXXXXXY	XXXXXXYY	XXXXXYY

Fig. 10. Complementi cromosomici teoricamente possibili nello zigote in seguito a non-disgiunzione dei cromosomi sessuali in prima, seconda, o ambedue le divisioni meiotiche, in uno o in entrambi i genitori. nv) Non vitale. (*Da H. Levine*).

C3G in *Drosophila* che elimina il *crossing-over* e aumenta la non-disgiunzione nelle femmine omozigoti, il gene *asynaptic* del granturco, descritto da Beadle, che sopprime o riduce grandemente l'appaiamento degli omologhi nel granturco, etc. — in questi ultimi anni sono state rinvenute e isolate numerose mutazioni, sia in *Drosophila* sia in *Saccharomyces*, in grado di modificare i diversi eventi meiotici.

Si conoscono alcuni geni in grado di sopprimere o alterare le sinapsi, di alterare le frequenze di ricombinazione, di modificare le disgiunzioni in prima divisione e anche di aumentare la non-disgiunzione in seconda divisione, sia nel maschio che nella femmina di *Drosophila*.

Lo studio di questi mutanti permette quindi di stabilire la successione temporale delle varie fasi «fisiologiche» della m., con le sinapsi prerequisito per lo scambio, mentre questo non necessariamente assicura la regolare disgiunzione in I divisione.

Il rinvenimento poi di mutazioni in grado di alterare sia nel maschio che nella femmina di *Drosophila* la non-disgiunzione in II divisione, farebbe pensare ad un gene che controlla in ambedue i sessi la separazione equazionale dei due cromatidi (fig. 10).

Geni, inoltre, in grado di modificare la frequenza di *crossing-overs* hanno dimostrato in *Drosophila* (Gatti, 1979) di essere pure coinvolti nei processi di riparazione del danno cromosomico da radiazioni e da mutageni chimici, nonché nel mantenimento dell'integrità della struttura cromosomica.

L'accumularsi di queste informazioni costituisce la premessa per approfondire, anche a livello molecolare, le conoscenze sulle sequenze degli eventi biochimici implicati nello svolgimento di un normale processo meiotico.

Anche nell'uomo si conoscono casi di trisomia 21 a incidenza familiare, in assenza di traslocazioni implicanti il cromosoma 21, e casi di trisomia 21 associata a condizione XXY negli stessi individui, con frequenza superiore a quella attesa per puro caso.

Questi esempi farebbero pensare che anche nella specie umana possono essere presenti «mutazioni meiotiche» e la loro individuazione non mancherebbe di avere ripercussioni sulla consulenza genetico-familiare.

Anomalie del processo meiotico

La m., per essere un processo controllato geneticamente, è il risultato dell'interazione geni-ambiente e come tale

ha raggiunto un notevole grado di precisione e stabilità. Abbiamo visto tuttavia che possono insorgere mutazioni a carico di geni controllanti particolari fasi del processo meiotico ed è anche accertato che le condizioni ambientali (esterne o interne alle cellule germinali) possono determinare alterazioni che comportano la formazione di gameti «non bilanciati» (sprovvisti cioè di un normale corredo cromosomico aploide *n*). A parte la possibilità che si verifichino perdite di frammenti cromosomici, per effetto di rotture indotte sulla struttura dei vettori del materiale ereditario ad opera di agenti clastogeni fisici, chimici o biologici, le più frequenti anomalie della m. sono il risultato di eventi non-disgiunzionali in prima o in seconda divisione meiotica.

Nel caso della m. umana, la *non-disgiunzione* (v. GENETICA) può avvenire a carico degli autosomi o dei cromosomi sessuali o, in particolari casi, di ambedue. Come regola generale la presenza di eterocromosomi in più o in meno (v. anche: GENETICA UMANA), se comporta l'insorgere di ben descritte sindromi (XO Turner, XXY Klinefelter, XXX metafemmine, XYY maschi con extra Y, etc.), può indurre disturbi a carico del differenziamento sessuale ma non implica gravi riduzioni nella vitalità dell'individuo. L'assenza, invece, anche di un solo autosoma (monosomia) è letale e si riscontra solo all'esame di feti abortivi; la trisomia autosomica è sempre associata a gravi alterazioni fenotipiche e notevoli riduzioni dei quozienti d'intelligenza (si pensi alla sindrome di Down: nelle cellule di questi individui è presente in triplice copia il piccolissimo cromosoma 21, o alla trisomia 13 o a quella 18, che sono subletali e associate a malformazioni fenotipiche notevolissime).

Questa differenza tra gli effetti indotti da extra-eterocromosomi o extra-autosomi si spiega con la considerazione che anche in un individuo femmina XXXX, solo un cromosoma X è funzionale, mentre gli altri 3 sono inattivati dal processo dell'eterocromatinizzazione funzionale (corpi di Barr). Nelle trisomie da autosomi, invece, tutti e tre gli autosomi sono geneticamente attivi e lo sbilancio dovuto alla presenza di tre dosi di prodotti genici si fa sentire in tutte le cellule.

Tra gli agenti «ambientali» che possono aumentare la frequenza di non-disgiunzioni nelle cellule in m., possiamo ricordare l'età dell'individuo (specialmente per quanto riguarda le donne, nelle quali i cromosomi rimangono appaiati in diplotene fin dagli ultimi mesi di vita fetale per terminare la prima divisione meiotica, «forse quarant'anni dopo», al momento della maturazione dell'ovocellula), e tutti gli agenti mutageni, fisici o chimici, in grado di produrre alterazioni a carico dell'apparato del fuso o dei singoli centromeri dei diversi cromosomi.

Negli organismi in cui l'assetto cromosomico *n* è moltiplicato, invece che per 2 come di norma, per coefficienti maggiori di 2 (organismi poliploidi), possono verificarsi gravi turbe della m. I cromosomi si appaiano 2 a 2; se gli omologhi, invece di 2, sono 3 (triploidi), possono formarsi un bivalente e un univalente, oppure un trivalente, cioè un cromosoma può unirsi per un tratto con uno, per un altro con l'altro dei suoi omologhi. In tutti questi casi la m. è squilibrata, la distribuzione dei cromosomi ai gameti è irregolare e la massima parte dei gameti risulta sterile. Soltanto quelli che per caso ricevono un complemento regolare di *n* cromosomi sono fertili. Infatti, i triploidi (e in genere gli organismi a grado dispari di ploidia) si riproducono per via asessuata o apomittica (piante) o partenogenetica (animali).

Nei tetraploidi possono formarsi, a seconda dei casi, o 2 bivalenti per ogni complemento di 4 cromosomi omologhi, oppure 1 tetravalente. In questi casi vi sono maggiori probabilità che la m. sia equilibrata e la distribuzione dei cromosomi regolare, e quindi v'è la possibilità di mantenere la riproduzione sessuata.

Quando vi sono variazioni strutturali nella compagine di uno dei due cromosomi omologhi (mutazioni cromosomiche), possono egualmente determinarsi condizioni incompatibili con un regolare svolgimento della m. Una delle condizioni più comuni e meglio conosciute di *ibridità strutturale* è quella in cui in uno dei due omologhi vi sia un'inversione (v. GENETICA). Abbiamo già visto come durante l'appaiamento si formi un anello. Se in questa regione si forma un chiasma, si viene a determinare la formazione di 1 cromosoma unico con 2 centromeri, più un frammento privo di centromero. Il cromosoma, teso fra i 2 centromeri volti verso i poli opposti, forma un *ponte* all'anafase; infine, in seguito alla trazione, si spezza e i gameti così formati sono sterili.

Varie altre condizioni analoghe, interpretabili in termini puramente meccanici, sono esiziali per la m., in quanto determinano uno squilibrio che è incompatibile col normale svolgimento del processo.

Talvolta l'ibridità strutturale è di tale natura da consentire la regolarità dei processi meiotici. Così in *Oenothera*, in conseguenza di traslocazioni reciproche avvenute tra i diversi bracci delle varie coppie di cromosomi, si formano, anziché bivalenti, catene di numerosi elementi i quali si distribuiscono regolarmente fra i due poli della I divisione meiotica.

Conclusione

La m. si trova costantemente associata alla riproduzione sessuale in tutti gli organismi aventi struttura cellulare. Nei casi di partenogenesi si hanno alterazioni del processo meiotico atte ad evitare, o a compensare, la riduzione cromosomica.

La m. ha il duplice ufficio di ridurre il numero dei cromosomi e di render possibile lo scambio di segmenti (e quindi dei geni in essi localizzati) fra i cromosomi omologhi. Con questo mezzo viene ripristinato un certo grado d'indipendenza fra i geni associati in uno stesso gruppo. Poiché l'appaiamento è un fenomeno di estrema precisione, tutto il meccanismo meiotico può venire turbato da mutazioni del numero dei cromosomi o da mutazioni strutturali. Se l'equilibrio della m. viene gravemente turbato, si formano gameti sterili. La m. costituisce quindi un vaglio molto severo per le mutazioni di questo tipo.

Bibliografia

Brachet J., Mirsky A. E. eds., *The Cell*, Vol. 3, *Meiosis and Mitosis*, 1961, Academic Press, New York.
Darlington C. D., *Recent Advances in Cytology*, 1937, Churchill, London.
Darlington C. D., *Evolution of Genetic Systems*, 1939, Oxford Univ. Press, London.
De La Chapelle A., Sorsa M., *Chromosomes Today*, VI, 1977, Elsevier, Amsterdam.
Farnsworth M. W., *Genetics*, 1978, Harper & Row, New York.
Hamerton J. L., *Human Cytogenetics*, I, 1971, Academic Press, New York.
Herskowitz I. H., *The Elements of Genetics*, 1979, McMillan, New York.
Levine H., *Clinical Cytogenetics*, 1971, Little, Brown, Boston.
Lewin B., *Gene Expression*, II, 1974, Wiley, London.
Lima de Faria A. ed., *Handbook of Molecular Cytology*, 1969, North-Holland, Amsterdam.
Nicoletti B., *Il controllo genetico delle meiosi*, in Atti AGI, 1968, vol. XIII, Pavia, p. 3.
Prescott D. M., *Reproduction of Eukaryotic Cells*, 1976, Academic Press, New York.
Riley R., Bennett D. B., Flavell R. B., *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, 1977, **B 277**, 183; 376.
Smith-Keary P. F., *Genetic Structure and Function*, 1975, McMillan, London.
Wahrman J., Lewis K. R. eds., *Chromosomes Today*, IV, 1972, Wiley, New York.
White M. J. D., *The Chromosomes*, 1973, Chapman & Hall, London.
White M. J. D., *Animal Cytology and Evolution*, 1973, Cambridge Univ. Press, London.

GIUSEPPE MONTALENTI E BENEDETTO NICOLETTI

MELANCOLIA

F. *mélancolie.* - I. *melancholia.* - T. *Melancholie.* - S. *melancolia.*

Psicosi, identificata fin da tempi remoti (Willis, Morgagni, Chiarugi, Pinel, Esquirol, etc.), caratterizzata, nella sua *varietà semplice*, da depressione del tono fondamentale dell'umore. La clinica distingue altre varietà: *delirante, attonita* e *ansiosa*. Il decorso è spesso periodico, oppure alternato con fasi opposte di mania (*psicosi maniacodepressiva*). La sua prognosi è stata radicalmente migliorata dalle moderne terapie.

V. MANIACODEPRESSIVA PSICOSI.

UMBERTO DE GIACOMO

MELANINE: V. ALBINISMO (I, 995); EPIFISI (V, 2386); IPOFISI (VIII, 361); MELANODERMIE; MELANOMI; MELANOSI; TEGUMENTARIO SISTEMA.

MELANODERMIE

F. *mélanodermies.* - I. *melanodermas.* - T. *Melanodermien.* - S. *melanodermias.*

La qualifica di melanodermie andrebbe preferibilmente riservata agli *stati di iperpigmentazione melanica della pelle universali o più o meno estesamente diffusi, pluriregionali*, che tuttavia è impossibile separare nosologicamente, in base al criterio della estensione, dalle ipercromie melaniche localizzate (*melanodermi*), alle quali, in realtà, le m. generalizzate si ricollegano attraverso quadri clinici di transizione. Si parla pertanto di *m. generalizzate* (delle quali vien fatta specifica menzione in questa voce) e di m. localizzate o *melanodermi* (per i quali si rinvia alle voci: EFELIDI; LENTIGGINE; MACCHIA, *macchie da alterazioni della pigmentazione melanica*; MELANOSI DI RIEHL; NEVI).

Il colore della pelle nelle varie m. può variare — principalmente in relazione alla quantità del pigmento melanico e alla profondità alla quale esso è situato — assumendo le diverse gradazioni del bruno, talora con tonalità grigiastra, bronzea, ardesiaca, nerastra e con intensità diversa in regioni cutanee differenti e in fasi successive, nonostante la relativa uniformità che di solito caratterizza lo stato melanodermico. Le mucose possono essere interessate, generalmente da pigmentazioni circoscritte, e anche i peli appaiono spesso iperpigmentati. Altre alterazioni cutanee possono associarsi ad una m. (leucodermi, teleangettasie, atrofie) realizzando talora quadri poichilodermici, ovvero precederla (eritrodermie).

Istologicamente (v. anche: MACCHIA, *macchie da alterazioni della pigmentazione melanica*) si riscontra un aumento più o meno notevole della melanina nei melanociti epidermici (che per lo più, ma non sempre, risultano intensamente DOPA-positivi) con relativa abbondanza del pigmento anche negli strati filamentoso e corneo e/o più o meno numerosi melanofagi nel derma papillare e sottopapillare, che lo contengono in grosse granulazioni o blocchi. In alcune m. di alto grado (come in alcuni casi della malattia di Baccaredda-Sézary), abbondante melanina è dimostrabile nei linfonodi superficiali, nella milza, nel midollo osseo, etc.

La m. di tonalità grigio-bluastra che, più intensa nelle parti scoperte, si manifesta in casi di generalizzazione metastatica del melanoma maligno, sembra dovuta, oltre che alla presenza massiva di cellule tumorali che invadono derma ed epidermide, alla ossidazione non enzimatica di precursori della melanina, che da tali cellule si diffondono nei liquidi interstiziali della cute come di altri organi. In alcune malattie (emocromatosi, anemia perniciosa, malaria, etc.) e nell'intossicazione arsenicale con eritrodermia, insieme alla sovrabbondanza nell'epidermide di melanina, talora presente anche nel derma superficiale, si riscontrano in quest'ultimo anche altri pigmenti, di origine generalmente emoglobinica, che però non contribuiscono sostanzialmente al colorito melanodermico clinicamente apprezzabile.

Le m. possono dipendere da varie cause: *a*) *genetiche* (melanismo, *dyschromatosis universalis*; *dermopathia pigmentosa reticularis*; discheratosi congenita [Zinsser] e anemia di Fanconi, eventualmente associate a con aspetti reticolati e in qualche caso poichilodermici, etc.); *b*) *ormonali* (nel morbo di Addison, nella sindrome di Cushing, nella malattia di Basedow, nell'acromegalia, nel feocromocitoma, etc.); *c*) *nervose centrali* (per lesioni diencefaliche, nella leucoencefalopatia di Schilder-Fox, nel morbo di Parkinson, etc.); *d*) *immunitarie* (?) (sclerosi sistemica, artrite reumatoide, dermatomiosite); *e*) *neoplastiche* (melanoma maligno metastatico, tumori cerebrali, morbo di Hodgkin, leucemie linfatiche, malattia di Baccaredda-Sézary, micosi fungoide a tipo eritrodermico, etc.); *f*) *malnutritive* (stati cachettici, m. dei resecati gastrici, «malattia dei vagabondi», ipovitaminosi [A, B_{12}, etc.], malattia di Whipple); *g*) *dismetaboliche* (emocromatosi, malattia di Wilson, malattia di Gaucher) e *tossiche endogene* (uremia cronica, cirrosi biliare); *h*) *infettive* e *da infestazioni croniche*: batteriche (endocardite), protozoarie (malaria, leishmaniosi viscerale, amebiasi), elmintiche (schistosomiasi); *i*) *iatrogene* (da arsenobenzoli [forme primitive o secondarie ad eritrodermia], ACTH, specialmente sintetico, antimalarici di sintesi [clorochina e derivati], idantoina, citostatici alchilanti e antibiotici [actinomicine]).

Una m. può essere sintomo unico o essenziale (come in alcune forme su base genetica), obbligato (come, ad es., nel morbo di Addison) ovvero facoltativo o raro delle succitate forme morbose. Le incertezze etiopatogenetiche che le riguardano complicano l'interpretazione della concomitante m., che spesso riconosce origini multiple e complesse.

Bibliografia

Baccaredda-Boy A., *Arch. Dermatol. Syph.*, 1939, **179**, 209.
Ortonne J. P., *Dyschromies*, in *Encyclopedie Médico-Chirurgicale, Dermatologie*, 12280, A-10, Paris, 1978, .

ALDO BACCAREDDA-BOY

MELANOMA GIOVANILE BENIGNO

Sin.: melanoma benigno di Spitz-Allen; nevo di Spitz. - F. *mélanome juvénile*; *mélanome de Spitz-Allen.* - I. *benign juvenile melanoma*; *Spitz's naevus.* - T. *Spitz-Allensche gutartiges Melanom.* - S. *melanoma juvenil benigno.*

SOMMARIO

Generalità

Il melanoma giovanile benigno è una varietà di nevo nevocitico che si osserva specialmente nei giovani, individuata da Sophie Spitz nel 1948. Nonostante il suo comportamento benigno, la lesione è caratterizzata da un quadro microscopico che somiglia a quello di un melanoma maligno. La denominazione di m. g. b. è la più impiegata in letteratura, ma sarebbe utile usare piuttosto quella di «nevo di Spitz», sia perché questa lesione si osserva con relativa frequenza anche nel soggetto adulto, sia perché al termine «melanoma» è generalmente attribuito un preciso significato di malignità clinica.

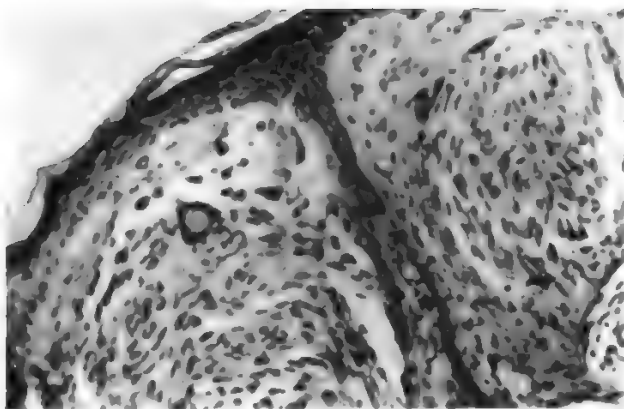



Fig. 1. Aspetto istologico di m. g. b.

La prevalenza e l'incidenza del m. g. b. non sono esattamente conosciute. Gli unici dati al riguardo sono forniti dalle statistiche relative ai nevi nevocitici asportati in età giovanile ed esaminati istologicamente, dei quali il m. g. b. rappresenta l'1-2% dei casi. Non esistono differenze significative per quanto riguarda la distribuzione tra i sessi. Come indica la sua denominazione, questo nevo è specialmente frequente nei primi due decenni di vita e l'età media al momento della diagnosi si aggira intorno ai 10-15 anni. Negli ultimi anni, tuttavia, è stata riscontrata un'aumentata incidenza del m. g. b. nella popolazione adulta: ca. il 30% dei casi è stato osservato in pazienti di età compresa tra i 20 e i 40 anni.

Istopatologia

Il m. g. b. è una varietà di nevo nevocitico composto o, più raramente, intradermico.

L'*infiltrato nevico* è formato da due principali tipi di cellule: fusiformi o allungate, e poligonali o epitelioidi. Nella maggioranza dei casi si incontrano entrambi i tipi cellulari, con prevalenza di quello fusiforme. Un dato importante per la diagnosi è rappresentato dalle grandi dimensioni di queste cellule, che costituiscono un carattere differenziale nei confronti delle cellule del nevo nevocitico comune. Da sottolineare che il m. g. b. presenta una certa atipia cellulare, con pleiomorfismo nucleare e rare mitosi, aspetti che possono generare confusione con il melanoma maligno. L'infiltrato nevico descritto è disposto in fasce parallele o in isole irregolari, più raramente è costituito da cellule isolate; è localizzato specialmente nel derma papillare e in quello superficiale (fig. 1).

L'*epidermide* è spesso acantosica e a volte presenta zone di iperplasia pseudoepiteliomatosa. A differenza di quanto si riscontra nel melanoma maligno, nel m. g. b. l'epidermide non è attraversata — dalla regione basale verso la superficie — da cellule melanomatose, e inoltre non si osserva attività giunzionale nel territorio vicino al focolaio dermico.

Ricordiamo alcuni dettagli microscopici del m. g. b. che possono facilitarne il riconoscimento: nel derma superficiale si osservano spesso numerose cellule giganti multinucleate, capillari dilatati ed edema, e anche un infiltrato infiammatorio composto da linfociti, istiociti e plasmacellule; la melanina è di solito scarsa o assente.

Fig. 2. M. g. b. localizzato al volto: variante pigmentata in bruno percorsa da sottili strie teleangettasiche.

Forme cliniche, diagnosi ed evoluzione

L'aspetto clinico più spesso osservato è quello di un piccolo nodulo (5-10 mm), unico, di colore roseo, leggermente sollevato, a superficie liscia, di consistenza solida, localizzato al volto. Esistono numerose varianti della forma classica: la lesione può essere pigmentata in bruno o in marrone, percorsa da fini teleangettasie (fig. 2), con una superficie squamosa o lievemente verrucosa, polipoide o con una base peduncolata di consistenza elastica; può essere multipla invece che unica. Infine sono state descritte forme atipiche veramente eccezionali, come un m. g. b. circondato da un alone ipopigmentario o la comparsa di noduli multipli disposti in gruppo su una chiazza bruna diffusa o su un nevo pigmentario gigante preesistente.

Sottolineando che il volto rappresenta la localizzazione elettiva del m. g. b., ricordiamo che questo nevo si può sviluppare in qualsiasi territorio cutaneo. La localizzazione sulle mucose (orale, congiuntivale, etc.), nonostante alcune osservazioni riportate in letteratura, non è generalmente ammessa. Di solito il m. g. b. è asintomatico, raramente pruriginoso o dolente.

L'elemento essenziale per una *diagnosi* corretta è l'esame istologico della lesione; la diagnosi differenziale deve escludere un nevo nevocitico comune, un dermatofibroma, uno xantogranuloma, un cheloide, un angiofibroma. Sia sul piano clinico sia, più raramente, su quello istologico, possono talora sorgere problemi di diagnosi differenziale con il melanoma maligno.

L'*evoluzione* spontanea del m. g. b. durante un lungo periodo di tempo è poco conosciuta, soprattutto perché non viene generalmente eseguita una prima biopsia parziale capace di precisare istologicamente la diagnosi, né vengono di norma effettuati controlli periodici del nevo già inciso. Non è escluso che la lesione possa persistere come tale per parecchi anni, come è suggerito dal fatto che una notevole percentuale di casi si riscontra nell'adulto, o che possa subire una regressione spontanea, trasformandosi in un comune nevo nevocitico intradermico, oppure scomparendo totalmente.

Dal punto di vista pratico è soprattutto importante sapere se il m. g. b. si può trasformare in un melanoma maligno. A questo riguardo è da sottolineare che la stragrande maggioranza dei casi di m. g. b. si caratterizza proprio per l'evoluzione benigna, senza alcuna tendenza infiltrativa o metastatizzante. Le osservazioni ben documentate nelle quali un m. g. b. ha subito la trasformazione maligna sono veramente eccezionali. Il loro significato è che il nevo di Spitz può costituire il punto di partenza di un melanoma maligno così come qualsiasi nevo nevocitico, composto o giunzionale.

Trattamento

L'asportazione chirurgica limitata porta quasi sempre alla guarigione. Per i rarissimi casi di recidive locali, un nuovo intervento, eseguito con un certo margine di sicurezza, è risolutivo.

Bibliografia

Kopf A. W., Andrade R., *Benign Juvenile Melanoma*, in *Cancer of the Skin*, 1976, Saunders, Philadelphia, p. 715.
Lever W. F., Schaumberg Lever G., *Benign Juvenile Melanoma*, in *Histopathology of the Skin*, 1975, Lippincott, Philadelphia, p. 655.
Paniaga-Pereira C., Maize J. C., Ackerman A. B., *Arch. Dermatol.*, 1978, **114**, 1811.
Spitz S., *Am. J. Pathol.*, 1948, **24**, 591.
Weedon D., Little J. H., *Cancer*, 1977, **40**, 217

LAURIAN BALUS

MELANOMI

F. *mélanomes*. - I. *melanomas*. - T. *Melanome*. - S. *melanomas*.

SOMMARIO

Definizione, classificazioni, incidenza

Le neoplasie maligne dei melanociti erano impropriamente chiamate, in passato, melanocarcinomi o melanosarcomi: attualmente l'istogenesi neuroectodermica (cresta neurale) del sistema melanocitario è unanimemente accettata e i tumori maligni, cutanei o extracutanei, derivanti dalle cellule melanocitiche si chiamano melanomi. Può essere inoltre opportuno ricordare che, secondo vedute recenti, i melanociti, per quanto non sembrino elaborare ormoni polipeptidici né sostanze similormonali, apparterrebbero, come altre cellule originarie della cresta neurale, al sistema APUD (v.) e che il m. si potrebbe pertanto considerare, da questo punto di vista, come un tipo particolare di apudoma.

Sono state proposte numerose *classificazioni* dei m. (di volta in volta basate sulle modalità di insorgenza e di diffusione del tumore, sulle sue caratteristiche istologiche e citomorfologiche, sull'entità della disseminazione neoplastica, etc.), non sempre provviste, tuttavia, di un sicuro significato clinico e prognostico.

Si sono distinti anzitutto quattro tipi di m.: quelli che insorgono come *lentigo maligna* (LMM), sotto forma di macule che si dilatano e poi mutano i loro caratteri cellulari da normali in atipici; quelli che insorgono come maligni con sviluppo superficiale a diffusione radiale (*superficial spreading*; SSM; m. pagetoide); quelli che insorgono nelle regioni palmoplantari o subungueali (acromelanoma o *acral lentiginous melanoma*; ALM); quelli che insorgono come noduli sottocutanei (NMM) con sviluppo verticale. Questi ultimi rappresentano la varietà più maligna.

Una seconda classificazione distingue i m. in vari stadi: I stadio, se limitati alla lesione primitiva; II stadio, se diffusi ai linfonodi regionali; III stadio, se generalizzati.

Una terza classificazione si basa sullo spessore del m.: m. di I grado, con meno di 0,76 mm di spessore; m. di II grado, con spessore tra 0,76 e 1,5 mm; m. di III grado, con spessore superiore a 1,5 mm.

Tra le attuali classificazioni anatomocliniche del m., quella che appare di maggiore utilità ai fini terapeutici e prognostici, e che meglio permette di confrontare le osservazioni effettuate su casistiche differenti, è la classificazione secondo il sistema TNM, proposta di recente dall'Unione internazionale contro il cancro (tab. I).

Un'ulteriore classificazione, basata sull'esame microscopico, divide i m. in *microstadi* (livelli): I microstadio, se il m. è contenuto nella epidermide; II, se raggiunge lo strato papillare del derma; III, se invade lo strato papillare; IV, se invade lo strato reticolare del derma; V, se raggiunge il grasso sottocutaneo.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE CLINICA DEL MELANOMA SECONDO IL SISTEMA TNM

T: tumore primitivo

T0: nessuna presenza di tumore primitivo;
T1: tumore con diametro massimo di meno di 2 cm, strettamente superficiale o esofitico; assenza di noduli satelliti;
T2: tumore con diametro massimo fra 2 e 5 cm, oppure con minima infiltrazione del derma, indipendentemente dalle dimensioni; assenza di noduli satelliti;
T3: tumore con diametro massimo superiore a 5 cm, oppure con profonda infiltrazione del derma, indipendentemente dalle dimensioni, oppure con noduli satelliti compresi in un'area di 5 cm dai margini del tumore primitivo.

N: linfonodi regionali

N0: linfonodi non palpabili;
N1: linfonodi omolaterali mobili: N1a = linfonodi non considerati neoplastici; N1b = linfonodi considerati neoplastici;
N2: linfonodi mobili controlaterali o bilaterali: N2a = linfonodi non considerati neoplastici; N2b = linfonodi considerati neoplastici;
N3: linfonodi fissi.

M: metastasi a distanza

M0: non evidenza di metastasi a distanza;
M1: presenza di metastasi a distanza, inclusi i linfonodi oltre la regione in cui è situato il tumore primitivo, oppure noduli satelliti a più di 5 cm dai margini del tumore primitivo.

Altre classificazioni tengono conto dei caratteri cellulari (tondo, fusato, polimorfo, gigante); dell'infiltrazione dei vasi sanguigni e/o linfatici; del numero di mitosi (meno di una in un campo microscopico a forte ingrandimento, o più di una); della presenza di linfociti: scarsa, media, marcata.

Il m. rappresenta una neoplasia rara, con un'*incidenza* inferiore a 2 casi per 100.000 individui per anno. Va tuttavia rilevato che, pur rappresentando solo il 3% dei tumori cutanei, i m. sono responsabili del 65% delle morti che si verificano in seguito a tali neoplasie. Un sensibile aumento d'incidenza, inoltre, è stato di recente segnalato in varie regioni, come la California e i Paesi scandinavi. È stata riportata una certa prevalenza della neoplasia nel sesso femminile.

L'*età* più colpita è rappresentata dal 3°, 4° e 5° decennio, con una maggiore frequenza delle forme LMM nell'età più avanzata e di quelle NMM nell'età più giovanile. Il m. è raro in età prepubere e, nei casi descritti in soggetti di età inferiore ai 14 anni, spesso la diagnosi è stata posta in serio dubbio in seguito ad un esame critico. È possibile che una metastatizzazione transplacentare sia responsabile dei rari casi descritti nei lattanti.

È stata più volte segnalata la minore incidenza di m. nella *razza* negra rispetto a quella caucasica; la neoplasia presenta un'ampia diffusione in alcune *aree geografiche* quali l'Australia e la Nuova Zelanda.

Con riferimento alla *sede* dei m., su un'ampia casistica di 669 casi figurano 164 m. del capo, 210 del tronco, 209 degli arti inferiori (48 dei piedi), 79 degli arti superiori, 7 di altre sedi. Una particolare forma di m. è quella a localizzazione subungueale.

Diversa è la localizzazione nei due sessi. Nell'uomo le sedi preferenziali sono rappresentate dal tronco, dal collo e dal capo; nella donna dagli arti inferiori.

Tra i *m. extracutanei* si distinguono: *a*) quelli a insor-

genza dalle mucose delle vie aeree alte (testa e collo) che, secondo i dati del Memorial Sloan Kettering Institute, costituiscono il 3% dei m. Le loro dimensioni non influenzano la prognosi; le metastasi linfoghiandolari sono rare, frequenti invece le recidive locali e l'invasione dei microvasi; la prognosi è spesso infausta; *b*) quelli, rari, che insorgono in altre sedi (cistifellea, laringe, trachea, bronchi, intestino, meato acustico, glande, vagina, parotide); le forme anorettali; i m. cerebrali e leptomeningei che possono venir confusi, istologicamente, con gli astrocitomi poco differenziati, in cui la sopravvivenza dopo l'intervento è di ca. 2 anni, secondo l'esperienza dell'Università di Aarhus; *c*) i m. dell'occhio, che rappresentano la più comune varietà di tumore maligno intraoculare e che prendono generalmente origine dall'uvea (soprattutto dalla coroide) o, molto più raramente, dalla congiuntiva bulbare o dalla cornea.

Etiologia

Fattori genetici. – La possibile natura ereditaria di alcune forme di m. è stata prospettata in seguito all'osservazione di numerosi casi familiari della malattia (soprattutto a localizzazione oculare). Secondo alcuni AA., tale eventualità sarebbe particolarmente plausibile quando i m. presenti nei diversi membri di una stessa famiglia siano dello stesso tipo istologico, originino nello stesso organo, compaiano nei fratelli pressappoco nella stessa età e, nelle generazioni successive, in età via via più precoci. I fattori genetici implicati sarebbero autosomici ed irregolarmente dominanti; i pazienti interessati sarebbero in genere colpiti in età precoce e presenterebbero spesso lesioni primitive multiple.

Una particolare forma familiare di m., anch'essa probabilmente trasmessa con modalità autosomiche dominanti, è la *BK-mole syndrome*, così denominata dalle iniziali delle prime due famiglie in cui fu osservata. Essa si caratterizza per la comparsa in giovane età di nevi multipli disseminati, che presentano alcune atipie istologiche e che frequentemente si trasformano in m., forse con il concorso di fattori ambientali peraltro imprecisati.

Degno di particolare attenzione è inoltre il nevo melanocitico congenito gigante, per l'alto rischio di trasformazione maligna, con un'incidenza che, secondo i vari AA., varia dal 2% al 30%.

Agenti fisici. – Le radiazioni luminose sono considerate un fattore di un certo rilievo nella genesi dei m. È noto che le radiazioni provocano un aumento dei melanociti (di 4-6 volte nelle zone irradiate e in misura minore nelle zone limitrofe al punto di irradiazione) e fanno aumentare del 65-80% la quantità di melanina. All'effetto delle radiazioni luminose è stata pertanto attribuita la maggiore incidenza di m. nelle zone soleggiate e nelle persone che più si espongono al sole, specialmente se di carnagione chiara e con scarsa tendenza ad abbronzarsi. È stato infatti ricordato come l'incidenza del m. sia bassa nella razza negra indipendentemente dall'esposizione al sole, ma notevolmente alta nella popolazione, prevalentemente celtica, dell'assolato Queensland.

Agenti chimici. – Fu Lipschütz, nel 1924, il primo a ottenere un m. in un topo spennellato con catrame. Passey, successivamente (1938), provocò la neoplasia in un topo introducendo catrame sottocute. Berenblum (1949) ottenne un m. nella cavia somministrando per via parenterale 9,10-dimetil-1,2-benzantracene, e successivamente Shubik, Della Porta e Saffiotti confermarono queste esperienze. È da rilevare che i m. insorgevano a distanza di 30-40 settimane dalla somministrazione delle sostanze cancerogene, un periodo di tempo che, trasferito nell'uomo, corrisponde ca. a 15-20 anni.

Recentemente, con una sola somministrazione intraperitoneale di N-etil-N-nitrosurea (50 mg/kg), m. sono stati ottenuti in animali da esperimento, nelle sedi meno provviste di peli e a più alto contenuto di melanina (piede, muso, orecchio, coda). È da rilevare che tale sostanza determina in alcuni animali (topi, ratti, conigli, criceti) tumori del tessuto nervoso, un tessuto con la stessa derivazione embriogenetica dei melanociti.

M. sono stati anche provocati nel criceto con l'applicazione cutanea di 7,12-dimetilbenzantracene (DMBA) e con la somministrazione di bevande acquose arricchite di etilcarbamato (uretano).

Il ruolo cancerogeno di alcuni agenti chimici in patologia sperimentale ha fatto prospettare anche per i m. dell'uomo la possibile influenza di *fattori professionali*: i lavoratori esposti all'Aroclor®, un difenile policlorinato usato come coibente e isolante, hanno una maggiore incidenza di m., e i loro figli nascono iperpigmentati.

Fattori endocrini. – L'eventuale intervento di fattori ormonali è stato ipotizzato in base alla constatazione che, talvolta, la comparsa o le variazioni di decorso di un m. maligno sembrano correlate ad eventi come la pubertà, la gravidanza, il parto, la menopausa, la castrazione. Tali osservazioni, tuttavia, sono per il momento scarse e contraddittorie e non consentono una sicura interpretazione.

Agenti virali. – Il possibile ruolo svolto da agenti virali, più volte prospettato, non ha finora trovato sufficiente sostegno sperimentale.

Traumi. – L'importanza dei traumi nella genesi dei m. costituisce un argomento controverso. Così come per altre neoplasie, traumi anche minimi, ma ripetuti nel tempo, su cute apparentemente sana o direttamente su nevi melanocitici congeniti non ancora completamente maturi, possono costituire un fattore di stimolo oncogeno e aumentare l'incidenza di queste neoplasie.

Aspetti immunologici. – Per gli aspetti immunologici dei m. si rimanda alla voce TUMORI. Basti in questa sede ricordare che recentemente, mediante la fusione, in coltura, di linfociti splenici di topo immunizzato contro il m. umano e di cellule mielomatose, anch'esse di topo, sono stati ottenuti *ibridomi* che producono anticorpi monoclonali anti-m. (v. MONOCLONALI ANTICORPI). Impiegando tali anticorpi monoclonali, che sono dotati, come è noto, di un'elevatissima specificità, è stato possibile studiare la configurazione antigenica superficiale delle cellule melanomatose. È stata così confermata l'esistenza di antigeni di superficie propri delle cellule neoplastiche in generale, ed è stata altresì dimostrata la presenza di marcatori antigenici specifici delle cellule melanomatose in particolare. Si è anche potuto osservare che nei topi nei quali sia fatto crescere un'ibridoma producente anticorpi monoclonali anti-m. viene inibita la crescita delle cellule melanomatose umane successivamente iniettate per via sottocutanea. Tale effetto anti-tumorale degli anticorpi monoclonali anti-m. potrebbe essere dovuto, come suggeriscono alcune osservazioni, ad un incremento della citotossicità cellulomediata anticorpo dipendente.

Nel loro complesso, le ricerche condotte per mezzo degli anticorpi monoclonali prodotti da ibridomi aprono promettenti prospettive nello studio e nella terapia del m., anche se il loro interesse resta, per il momento, prevalentemente teorico.

Istogenesi, anatomia patologica, manifestazioni cliniche

Circa la genesi, le fasi e i tempi di sviluppo dei m. va ricordato che a volte i dati anamnestici e lo studio delle

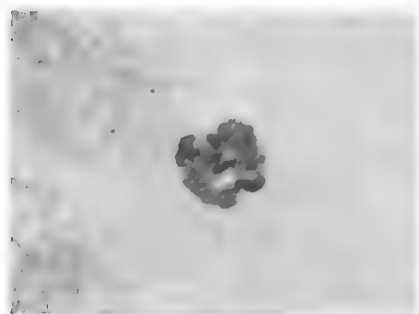



Fig. 1. Tipica melanosi preblastomatosa di Dubreuilh della regione pettorale. Nella zona inferiore della lesione si nota un'iniziale protrusione, indicativa di fase neoplastica infiltrativa. (*Osservazione Carlesimo*).

fotografie dei pazienti hanno messo in evidenza antichi nevi precursori dei m. Si ammette pertanto che il m. possa avere una fase di induzione anche di decine d'anni e che, nel 10-40% dei casi, possa insorgere su nevi, spesso presenti dalla nascita e di vario tipo. I nevi giunzionali rappresentano senza dubbio la varietà più importante al riguardo, mentre rara è l'origine di un m. da un nevo blu.

Per evitare la trasformazione maligna dei nevi e delle *lentigo* verrebbe fatto di suggerirne l'asportazione profilattica. È tuttavia da sottolineare che 1 solo nevo su 1 milione diventa maligno e che il nevo, prima di diventare infiltrante, attraversa una fase di *m. in situ*, con comparsa cioè di un gruppo di cellule maligne entro il nevo (quadro definito di I microstadio).

Si può cogliere clinicamente questa fase iniziale di trasformazione maligna. Una delle prime modificazioni sospette per una trasformazione maligna del nevo è l'aumento di volume e d'intensità di colore del nevo, accompagnato talora da sensazioni parestesiche o di prurito. In seguito a traumi o grattamento — o per fenomeni spontanei regressivi — sono frequenti esfoliazioni o ulcerazioni con piccole emorragie.

Accanto alle forme insorgenti su nevi, esistono forme di m. che insorgono su lesioni precancerose (come la melanosi preblastomatosa di Dubreuilh [fig. 1] o *lentigo maligna* di Hutchinson) o che si originano da cute integra.

È stata anche documentata, in casi peraltro molto rari, la possibilità che un m. venga trasmesso dalla madre al prodotto del concepimento per via transplacentare.

Nella condizione di stato (fig. 2) il m. si mostra come un nodo aderente ai piani sottostanti, di dimensioni anche cospicue, a superficie mammellonata e irregolare, di colorito bruno-ardesia o addirittura nerastro, talvolta, però, anche depigmentato e del colore all'incirca della cute normale, di consistenza aumentata, a volte durofibrosa. Frequentemente si ulcera in superficie o compaiono segni di flogosi e modificazioni pigmentarie alla periferia, ove si mescolano tra loro il colorito brunobluastro e quello rossastro, e ove compaiono anche dei piccoli noduli secondari con tendenza a rapido sviluppo (cosiddetta «satellitosi»), o strisce pigmentate a disposizione radiale.

Il m. dà luogo rapidamente a ingorghi metastatici linfoghiandolari (73% dei casi) e a metastasi a distanza, non solo sul tegumento, ma anche nei visceri interni; i più facilmente e precocemente colpiti sono i polmoni (71% dei casi), il fegato (58%; v. FEGATO E VIE BILIARI, VI, 1219), le ossa (48%) e il cervello (44%). La localizzazione intestinale è più rara e interessa di preferenza la regione anale (v. RETTO E ANO). La causa più frequente di morte è rappresentata dalle metastasi polmonari e cerebrali.

Si può avere molto frequentemente una notevole melanuria, così come una condizione di melanodermia generalizzata. Si capisce come, trattandosi di un tumore a rapido sviluppo con metastasi frequenti e numerose, il paziente vada rapidamente soggetto a fenomeni cachettici e a morte.

Per quanto riguarda l'evoluzione clinica del m., va tenuto presente che la prognosi della malattia, che naturalmente dipende in primo luogo dall'estensione anatomica del processo morboso al momento in cui viene formulata la diagnosi, è influenzata in modo apprezzabile anche da altri fattori. Così, ad es., la malignità clinica del m., quando non siano presenti metastasi linfoghiandolari o sistemiche, varia con la *sede* della lesione primitiva. La prognosi è infatti sensibilmente peggiore nei m. del tronco che in quelli del volto o degli arti superiori, mentre le lesioni degli arti inferiori presentano, in genere, una gravità intermedia. Anche il *sesso* sembra influire sull'evoluzione del m., poiché il decorso della malattia è spesso più grave nei maschi. Va tuttavia rilevato che in questo sesso il m. è più frequentemente localizzato in corrispondenza del tronco, sede anatomica che, come si è già detto, sembra di per sé costituire un fattore aggravante la prognosi. Per quanto concerne l'*età*, è stato notato che il decorso dell'affezione è spesso particolarmente grave nei soggetti giovani, soprattutto se con capelli biondi e cute chiara.

Va ricordata, infine, la possibilità di regressioni spontanee del m. per fenomeni di attiva difesa immunitaria (v. TUMORI).

Istologicamente, il *m. pagetoide* o SSM, nella sua prima fase di estensione superficiale, mostra nell'epidermide e nel derma papillare un'intensa proliferazione di melanociti atipici con grandi nuclei e nucleoli prominenti, mentre il citoplasma è ampio con numerosi piccoli granuli uniformi di melanina. Il citotipo per lo

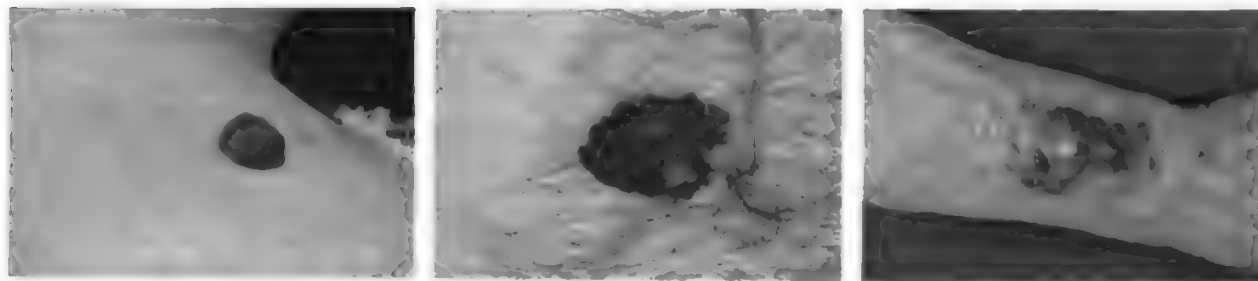



Fig. 2. *A sinistra*, tipico m. nodulare esofitico insorto su un preesistente nevo; *al centro*, aspetto morfologico del m. pagetoide (o SSM): notare la variazione cromatica dell'area centrale in fase neoplastica invasiva; *a destra*, m. nodulare plurilobato: aspetto angiomatoide al centro ed intensamente pigmentato alla periferia. (*Osservazione Carlesimo*).

più è rappresentato da grandi cellule neviche, rotondeggianti, senza prolungamenti dendritici al microscopio ottico, fittamente aggregate, ma con scarsa tendenza alla formazione di vere teche. Sono presenti altresì cellule melanocitarie con atipie nucleo-citoplasmatiche, di aspetto epitelioide o fusate. La reazione linfoplasmocellulare è inizialmente molto scarsa, così come le alterazioni stromali del connettivo dermico e la microvasodilatazione. Rari sono i melanofagi. L'epidermide sovrastante è modicamente iperplastica con qualche focolaio di paracheratosi.

La *melanosi preblastomatosa* o LMM è caratterizzata dalla presenza nella zona giunzionale di numerosi melanociti notevolmente atipici per grandezza e forma, con nuclei grandi ipercromici, notevole quantità di granuli di melanina di diversa dimensione e tingibilità e irregolari prolungamenti dendritici. Sono altresì presenti grandi teche all'apice delle creste epidermiche. Melanociti atipici possono frequentemente avvolgere anche le strutture pilari. Nel derma intensa è la presenza di melanofagi e zolle intensamente nere sono sparse nello stroma. Scarse sono la reazione infiammatoria e la vasodilatazione. Nei casi di LMM localizzate alle parti fotoesposte è sempre presente una caratteristica degenerazione elastotica del connettivo. L'epidermide, quasi sempre assottigliata, presenta focolai di ipercheratosi orto- e paracheratosica e nel suo contesto sono sparsi melanociti atipici e cheratinociti necrotici.

L'*acromelanoma* ha sede nelle regioni palmoplantari, subungueali e nelle mucose, soprattutto della cavità orale. La caratteristica istologica è rappresentata da notevole acantosi, da allungamento delle creste epidermiche e da proliferazione di tipo lentigginoso di melanociti displastici. Numerosi sono i focolai di proliferazione verticale in un derma ad atteggiamento notevolmente fibrotico. La fase radiale di accrescimento è mascherata dal notevole ispessimento epiteliale, per cui le metastasi sono frequenti e la prognosi è spesso infausta.

Nel *m. nodulare* la proliferazione di melanociti atipici avviene in senso verticale, con sgocciolamento delle cellule neoplastiche verso i tessuti profondi, con infiltrazione tra i fasci connettivali e nell'ipoderma e con rapide metastasi locoregionali e per via ematica. Il citotipo è multiforme: rotondocellulare, epitelioide o fusato. La citoarchitettonica è spesso di tipo pseudoghiandolare, alveolare (fig. 3) o fascicolato, ma non mancano aspetti di tipo angiomatoide, linfomatoide o francamente sarcomatoso. La componente vascolare è sempre notevole e frequenti sono i reperti di trombi neoplastici. Le atipie citomorfologiche e architettoniche variano da tumore a tumore e nell'ambito dello stesso tumore in diverse zone di osservazione. La reazione stromale può essere di tipo degenerativo o produttivo, mentre la reazione infiammatoria a volte circonda a corona la neoplasia, a volte è diffusa e si mescola con le cellule neoplastiche.

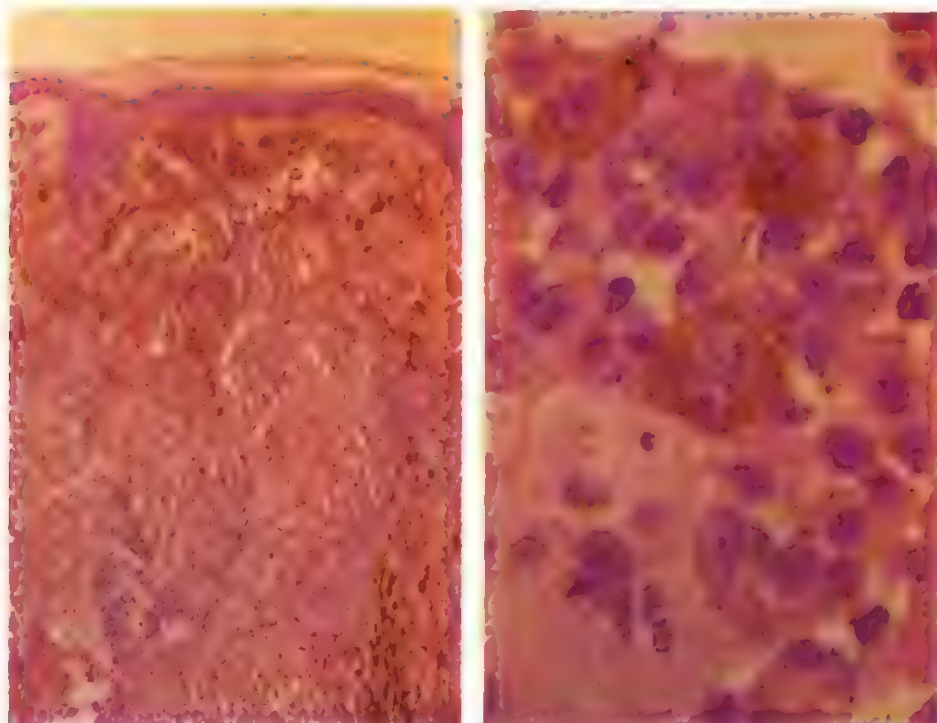
Per quanto concerne le *metastasi*, il criterio distintivo nei confronti del m. primario è dato dall'assenza di rapporto con la giunzione dermoepidermica e dall'assoluta mancanza di fenomeni infiammatori peritumorali.

Diagnosi

Sono stati già ricordati alcuni dei criteri adottati per la diagnosi clinica di m. e per quella istologica. Va qui aggiunto che per le forme che non insorgono su preesistenti nevi — e nelle quali pertanto non potranno essere indicative variazioni della grandezza o del colore — una particolare attenzione deve essere rivolta all'esistenza di una variegatura nel colore dell'area iperpigmentata. Secondo Fitzpatrick tale carattere, e in particolare il rilievo di sfumature rosse, marroni o blu nell'ambito dell'area melanotica, è particolarmente indicativo dell'esistenza di un m. o di una lesione precancerosa.

Un utile mezzo diagnostico è inoltre costituito dall'*indagine termografica,* che, correttamente eseguita e interpretata, permette di cogliere gli elementi iniziali di evoluzione maligna, soprattutto la disseminazione radiale-orizzontale o verticale di melanociti atipici e l'eventuale direzione linfocentrica di micrometastasi.

Il dermatologo e l'oncologo dispongono inoltre di un altro mezzo molto semplice, di rapida attuazione, senza alcun rischio, ben accetto al paziente perché indolore e di alto valore diagnostico: la *citodiagnostica,* per apposizione se la lesione è erosa o per scarificazione superficiale se l'epitelio è integro. Con tale metodica si può porre diagnosi di m. quasi al 100% anche nei casi di m. acromico, perché con le tecniche citoenzimochimiche della dopa-ossidasi o della tirosinasi è possibile documentare la natura melanocitaria di cellule atipiche.

Fig. 3. M. nodulare: *a sinistra,* densa proliferazione melanomatosa con aspetto fusato e con zone pseudoalveolari parzialmente acromiche; *a destra,* particolare (a maggior ingrandimento) della sezione precedente, con melanociti atipici binucleati, di aspetto rotondeggiante o epitelioide. (*Osservazione Carlesimo*).

Per un'esatta diagnosi istotopografica occorre peraltro un *esame istologico*, da eseguire preferibilmente mediante biopsia escissionale della lesione, in quanto la biopsia incisionale, secondo alcuni AA., faciliterebbe la disseminazione di cellule neoplastiche.

La ricerca del melanogeno nelle urine ha scarso valore, essendo positiva solo in casi di m. avanzato, con numerose metastasi. Essa può essere tuttavia di qualche aiuto per seguire, in tali forme, l'effetto della terapia intrapresa.

Lo studio del sistema tirosina-tirosinasi, soprattutto mediante l'impiego di tirosina marcata, ha dato buoni risultati. Così pure l'impiego di ^{32}P, in quanto i m. sono in grado di assumere il fosforo radiomarcato in quantità superiore ai tumori benigni iperpigmentati.

La linfografia e altre appropriate indagini radiologiche saranno inoltre indicate per accertare eventuali metastasi linfonodali o a carico di altri organi.

Tra i vari mezzi diagnostici e prognostici il cui impiego è stato proposto in vari casi di m., possono essere infine ricordati: *a*) l'*ecografia* e l'*indagine angiografica*, per i m. dell'occhio (esattezza intorno al 100%); *b*) l'*ecografia*, per il controllo delle metastasi viscerali e della loro evoluzione; *c*) il dosaggio dell'*ac. sialico* nel sangue, che fornisce valori più alti in caso di metastasi, soprattutto epatiche o polmonari; *d*) il dosaggio delle *cisteinildopa* nelle urine che, in caso di estese metastasi, può raggiungere valori superiori ai 1000-1300 μg/ml, contro i normali 48 μg/ml (occorre tuttavia che i pazienti non si siano esposti al sole, perché con la pigmentazione cutanea si ha anche un aumento della cisteinildopa urinaria); *e*) il controllo dell'*α-fetoproteina sierica*, notoriamente presente nelle gravide e nei tumori trofoblastici, i cui livelli sono tanto più elevati quanto più diffuso il tumore; *f*) l'*esame citologico del sedimento urinario*, che può far riconoscere le cellule melanomatose in caso di metastasi all'apparato urinario.

Terapia

Se mancano segni di metastasi, si provvede all'escissione chirurgica del tumore, in continuità con almeno 3 cm di pelle sana, e della fascia muscolare sottostante. Se invece si tratta di m. al II stadio, si devono asportare anche i linfonodi. Secondo la maggior parte degli AA., la linfadenectomia deve essere eseguita, quando possibile, in continuità con il m. (metodo di Pack), in modo da asportare anche le cellule tumorali che dalla lesione primitiva si stiano avviando verso le linfoghiandole. Quando, per ragioni anatomiche, l'asportazione in blocco non sia possibile, i linfonodi possono essere rimossi con un secondo intervento, effettuato a qualche settimana di distanza dal primo, cosicché eventuali emboli neoplastici presenti nei vasi linfatici abbiano avuto il tempo di raggiungere i linfonodi stessi. Non sembra finora dimostrato, tuttavia, che queste modalità d'intervento siano sicuramente più efficaci della linfadenectomia semplice.

Le statistiche non sono ancora concordi sulla frequenza delle metastasi linfonodali nei vari microstadi. Secondo alcuni AA., ad es., nei linfonodi regionali sarebbero presenti metastasi nel 6% dei m. al I e al II microstadio, nel 15% dei m. al III microstadio, nel 18% al IV e nel 57% al V. Altre ricerche avrebbero invece fornito cifre alquanto superiori. Anche i risultati degli interventi sui linfonodi non sono concordi. Indagini recenti, condotte con il patrocinio dell'OMS, su 553 m. degli arti inferiori clinicamente al I stadio, metà linfadenectomizzati e metà no, non hanno rivelato differenze nell'evoluzione successiva, per cui più che i microstadi si valuta oggi la presenza clinica di metastasi per asportare o meno i linfonodi, i quali tuttavia, anche quando sembrano normali, sono nel 20% dei casi infiltrati dal tumore. Si consiglia comunque, dopo l'asportazione del tumore primitivo, di controllare ogni 3 mesi i linfonodi per rimuoverli appena presentino segni di invasione.

Se si tratta di un microstadio V è bene, secondo alcuni AA., procedere direttamente all'asportazione dei linfonodi, e forse anche negli altri stadi quando il paziente si dimostri nell'impossibilità di sottoporsi a regolari controlli. L'eccessiva «aggressività» verso i linfonodi si è andata recentemente attenuando, anche perché negli operati, nel caso di asportazione chirurgica dei linfonodi inguinali, è frequente il riscontro, entro 5 anni, di un grave linfedema. Va inoltre tenuto in considerazione il dato sperimentale secondo cui l'asportazione del m. sperimentale B16 del topo prolunga la vita dell'animale, mentre la contemporanea asportazione dei linfonodi regionali la riduce.

Nel caso di m. degli arti, risultati interessanti sono stati ottenuti facendo seguire l'escissione chirurgica della lesione primitiva da un trattamento chemioterapico distrettuale, effettuato in circolazione extracorporea ed eventualmente in ipertermia regionale (41,5-45 °C).

La *terapia radiante*, anche per la notevole radioresistenza del tumore, è risultata meno efficace del trattamento chirurgico, rispetto al quale non rappresenta pertanto un'alternativa ma piuttosto un'eventuale misura complementare. Viene effettuata a volte prima, a volte dopo l'intervento (600 r la settimana, dose totale 6000 r).

Circa la *chemioterapia*, alla quale abitualmente si ricorre nei casi di metastasi diffuse, la ciclofosfamide e il metotrexate danno abitualmente scarsi risultati; risultati migliori si sono ottenuti con la vincristina e la vinblastina. L'actinomicina D è discretamente attiva, come pure i derivati della nitrosurea (metil-CCNU e BCNU) e la procarbazina, che in alcuni studi controllati ha dato effetto positivo, da sola, nel 28% dei casi. L'adriamicina e la bleomicina, attive in molti tumori, nel m. sono risultate efficaci solo nel 10% dei casi.

Il DTIC (5-[3,3-dimetil-1-triazeno]-imidazolo-4-carbossamide), che altera la sintesi delle purine ed è alchilante, è considerato oggi il farmaco elettivo nella terapia del m. Somministrato in dosi di 200-300 mg/m² per 5 giorni consecutivi ogni 3-4 settimane, è risultato efficace nel 26% dei casi. Quando le metastasi sono limitate alla cute e ai linfonodi è efficace nel 45% dei casi; in caso di metastasi viscerali nel 9%. In media, la durata dell'effetto del DTIC è di ca. 6 mesi e la sopravvivenza di 11 mesi, contro i 5 mesi dei pazienti che non rispondono alla terapia. Gli effetti indesiderati del DTIC sono rappresentati da nausea e vomito (nel 90% dei casi) e da leucopenia (nel 60%). Le varie associazioni dei farmaci antimelanoma sopra menzionati non hanno dato risultati superiori all'uso del solo DTIC.

Sono in corso sperimentazioni di numerosi altri farmaci ad attività antimitotica in pazienti affetti da m.

Di un certo interesse appare la recente osservazione (Nazzaro-Porro *et al.*, 1980) secondo la quale l'ac. azelaico (un acido dicarbossilico che agisce come inibitore competitivo della tirosinasi) esplicherebbe uno specifico effetto citotossico sui melanociti neoplastici. In alcune ricerche preliminari, l'impiego di questa sostanza, per applicazione topica o per via generale, avrebbe indotto, in qualche caso di m., una significativa regressione di alcune delle manifestazioni cliniche e istologiche della malattia.

Ancora ambigua la posizione dell'*immunoterapia*, a parte le speranze riposte sugli anticorpi monoclonali. Oggi i risultati delle varie casistiche sono in prevalenza negativi sia con l'uso del BCG che con quello del *Corynebacterium parvum*. L'uso di cellule melanomatose auto- o alloplastiche irradiate non è giustificato da una solida base

sperimentale. Discreti risultati sarebbero stati ottenuti mediante l'impiego della piasmaferesi.

Bibliografia

Abramowitz J., Chawin W., *Arch. Dermatol. Res.*, 1978, **261**, 303.
Ambrose E. J., Roe F. J. C., *Biology of Cancer*, 1975, 2 ed., Ellis Horwood, Chichester.
Ariel I. M., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1980, **150**, 907.
Bork K., Beck J. D., *Chir. Praxis*, 1978, **23**, 651.
Carlesimo O. A., Ippolito F., *G. Ital. Dermatol.-Minerva Dermatol.*, 1977, **112**, 151.
Carlesimo O. A. *et al.*, *G. Ital. Dermatol.-Minerva Dermatol.*, 1977, **112**, 145.
Char D. H., *Am. J. Ophthalmol.*, 1978, **62**, 381.
Char D. H., Hollinshead A., Herberman R. B., *Cancer*, 1977, **40**, 1650.
Chauvergne J., Clavel B. *et al.*, *Nouv. Presse Méd.*, 1978, **7**, 2658.
Dotto L., Schiff H., *The Ozone War*, 1978, Daubleday, Garden City, New York.
Editorial, *Hosp. Pract.*, 1979, 61.
Edwards J. M., Pheils P. J., *Aust. NZ. J. Surg.*, 1978, **48**, 40.
Eklund G., Malec E., *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.*, 1978, **12**, 231.
Fishman M. L., Tomaszewski M. M., Kuwabara T., *Arch. Ophthalmol.*, 1976, **94**, 1309.
Frichot B. C., Lynch H. T., *Lancet*, 1977, **1**, 864.
Gough I. R., Bolton P. M., *Aust. NZ. J. Surg.*, 1978, **48**, 296.
Halaban R., Lerner A. B., *Exp. Cell. Res.*, 1977, **108**, 111.
Herlyn D., Herlyn M. *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 1979, **9**, 657.
Hermank P., Hornstein O. P., Tonak J., *Beitr. Pathol.*, 1976, **157**, 269.
Houghton A., Munster E. W., Viola M. V., *Lancet*, 1978, **1**, 759.
Hunter J. A., Zaynoun S., Paterson W. D., *Br. J. Dermatol.*, 1978, **98**, 255.
I.A.R.C., *Polychlorinated Biphenyls and Polybrominated Biphenyls, Monogr. on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, vol. 18, 1978, Lyon.
Ippolito F., Carlesimo O. A., *Chron. Dermatol.*, 1975, **5**, 761.
Klaus S. N. ed., *Pathophysiology of Melanocytes*, 1979, Karger, Basel.
Kleihues P., Bücheler J., Riede U. N., *J. Natl. Cancer Inst.*, 1978, **61**, 859.
Kopf A. W., Bart R. S. *et al.*, *Malignant Melanoma*, 1980, Masson, New York.
Koprowski H. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1978, **75**, 3405.
Larsen T. E., Grude T. E., *Acta Pathol. Microbiol. Scand. (A)*, 1978, **86**, 437.
Lotan R., Giotta G. *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1978, **60**, 1035.
Magnus K., *Int. J. Cancer*, 1977, **20**, 477.
Minyzis M. J., Berger A. P., Greenwald E., *Cancer*, 1978, **42**, 804.
Mitchell K. F., Fuhrer J. P. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, **77**, 7287.
Nazzaro-Porro M., Passi S. *et al.*, *Lancet*, 1980, **1**, 1109.
Nishioka K., *Eur. J. Biochem.*, 1978, **85**, 137.
Nödl F., *Arch. Dermatol. Res.*, 1979, **264**, 179.
Patel J. K., Didolkar M. S. *et al.*, *Am. J. Surg.*, 1978, **135**, 807.
Pawelek J. M., Lerner A. B., *Nature*, 1978, **276**, 627.
Pinol Aguade J., Ferrando J., Bombi J. A., *Med. Cutan. Iber. Lat. Am.*, 1977, **5**, 77.
Quinn L. A., Woods L. K., Merrick S. B., *J. Natl. Cancer Inst.*, 1977, **59**, 301.
Regezi J. A., Hayward J. R., Pickens T. N., *Oral Surg.*, 1978, **45**, 730.
Reimer R. R., Clark W. H., Greene M. H., *J.A.M.A.*, 1978, **239**, 744.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1979, 3 ed., Blackwell, Oxford.
Rosdahl I. T., Szabo G., *J. Invest. Dermatol.*, 1978, **70**, 143.
Silagi S., *Am. J. Pathol.*, 1977, **89**, 671.
Sim F. H., Taylor W. F., Ivins J. C., *Cancer*, 1978, **41**, 948.
Sirtori C., *Gazz. Sanit.*, 1968, **34**, 222.
Sirtori C., *Gaslini*, 1975, **7**, 172.
Smith T., *Br. Med. J.*, 1979, **1**, 253.
Steplewski Z., Herlyn M. *et. al.*, *Eur. J. Immunol.*, 1979, **9**, 94.
Süss R., Kinzel V., Schribner J. D., *Cancer Experiments and Concepts*, 1973, Springer, Heidelberg.
Tapernoux B., Hessler C., *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 1977, **3**, 299.
Terry W. D., Windhorst D., *Immunotherapy of Cancer: Present Status of Trials in Man*, 1977, Raven, New York.
Varga J. M., *Nature*, 1977, **267**, 56.
Veronesi U., Bajetta E. *et al.*, *Int. Adv. Surg. Oncol.*, 1978, **1**, 113.
Volkers C., Cooke B., Bennett C., *Aust. NZ. J. Surg.*, 1978, **48**, 32.

CARLO SIRTORI

MELANOSI

F. *mélanose*. - I. *melanosis*; *melanism*. - T. *Melanosis*. - S. *melanosis*; *melanismo*.

Per melanosi s'intende la presenza di depositi anormali di melanina nella pelle o in altri tessuti.

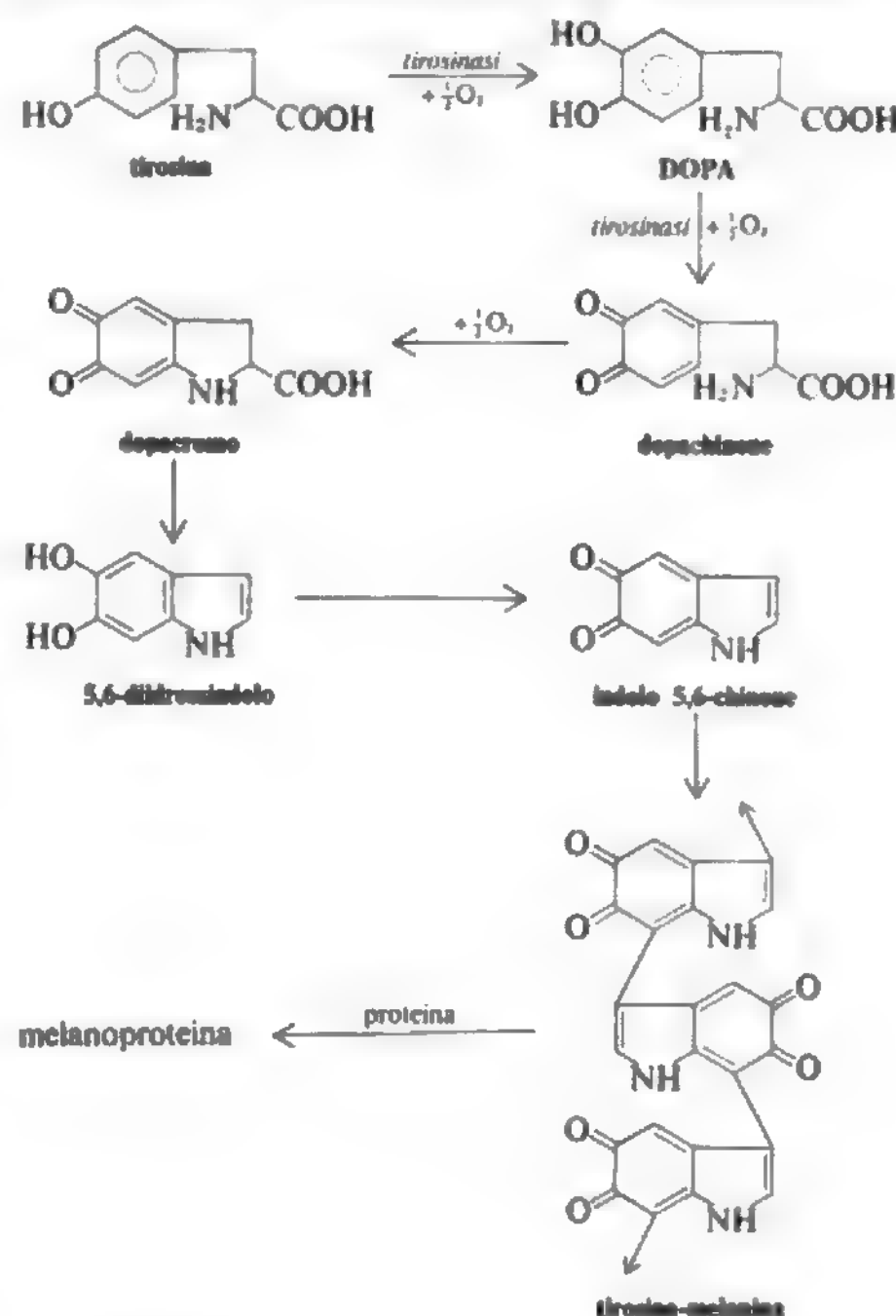
Cenni sul metabolismo della melanina

La melanina è uno dei pigmenti ai quali è dovuto il colorito della pelle; la sua funzione principale è quella di proteggere gli strati più profondi della cute contro i raggi U.V.; la sua presenza in altre sedi (ovaio, midollare surrenale, *substantia nigra* del cervello) farebbe tuttavia pensare ch'essa svolga anche funzioni diverse, probabilmente in relazione al suo carattere di radicale libero, e strettamente collegate con il metabolismo intracellulare.

La melanina è sintetizzata nei melanociti, cellule ricche di dendriti attraverso i quali esse iniettano il pigmento in altre cellule (epiteli cutanei e talora anche buccali, nasali, laringei, esofagei, gastrointestinali, broncotracheali). I melanociti si trovano principalmente negli strati superficiali dell'epidermide, nei follicoli piliferi, nel derma, nell'occhio (nella cute del volto ve ne sono ca. 2500 per mm², in quella del tronco 800 per mm²). Nello sviluppo ontogenetico originano dalle cellule della cresta neurale e giungono nel derma verso il III mese di vita fetale.

Parte della normale pigmentazione della cute deriva anche dall'accumulo di melanina nei melanofori, macrofagi pigmentati.

La melanina viene sintetizzata dalla tirosina ad opera della tirosinasi. Mediante un processo di ossidazione progressiva si formano diidrossifenilalanina (DOPA) e dopachinone. Da questo si passa poi ad un indolochinone, che si polimerizza e si combina con varie proteine, formando una melanoproteina:

tirosina → (tirosinasi, $+\frac{1}{2}O_2$) → DOPA → (tirosinasi, $+\frac{1}{2}O_2$) → dopachinone → ($+\frac{1}{2}O_2$) → dopacromo → 5,6-diidrossindolo → indolo 5,6-chinone → tirosina-melanina → (proteina) → melanoproteina

A livello ultrastrutturale si rileva che la DOPA si forma nell'endoplasma reticolare e la melanina si deposita in organuli cellulari (melanosomi), dentro e attorno l'apparato di Golgi. I

melanosomi sono lunghi da 0,6 a 0,7 μm (nella razza negra da 0,7 a 1,3 μm). Quando passano negli epiteli possono aggregarsi, soprattutto se piccoli, o mantenere la propria individualità se grandi.

La sintesi della melanina è soggetta a controllo ormonale. Gli ormoni interessati sono: ipofisari (ACTH e soprattutto MSH), steroidei (estrogeni, progestinici, androgeni, cortisone), tiroidei. L'MSH (v. IPOFISI, VIII, 361) comprende due frazioni, α e β; quest'ultima è la più attiva nell'uomo ed è presente anche nell'ACTH; entrambi questi ormoni stimolano la tirosinasi e inducono quindi iperpigmentazione. Per quanto concerne i fattori ipotalamici che si ritiene regolino la secrezione delle melanotropine (MSH), si rinvia a IPOTALAMICI FATTORI (VIII, 448).

Per quanto riguarda gli ormoni sessuali, l'ovariectomia riduce il numero dei melanosomi e dei melanociti; gli estrogeni agiscono in senso opposto e anche il progesterone, con effetto sinergico; il testosterone è pure pigmentifero. La pigmentazione è aumentata in sede periorale, frontale, perioculare al termine del ciclo mensile e durante le mestruazioni. In gravidanza aumentano il β-MSH e la pigmentazione (areole mammarie, parte mediana dell'addome, genitali, cloasma facciale). Anche gli anticoncezionali estro-progestinici danno il cloasma.

Nei vertebrati inferiori e in alcuni mammiferi, ma non ancora nell'uomo, è stato dimostrato che l'epifisi produce una melanotonina antipigmento.

Alterazioni della pigmentazione melanica

I disturbi della pigmentazione sono di vario tipo e dovuti a fattori sia genetici che ambientali. L'aumento della pigmentazione si può osservare in forma sia *focale* o *locale* che *generalizzata.*

Pigmentazione focale o locale

L'esempio più comune di m. focale è dato dalle *lentiggini* (aree cutanee iperpigmentate; v. LENTIGGINE) e dai *nevi* (v.); in entrambi i casi il numero dei melanociti è normale, mentre è aumentata la quantità di pigmento che essi contengono; talora vi sono melanosomi giganti, osservabili anche al microscopio ottico.

Le *efelidi* (v.) sono macchie pigmentate, nelle quali il numero dei melanociti non è aumentato, ma i melanosomi sono lunghi e bastoncellari, del tipo presente nella razza negra. Al microscopio ottico si osserva un aumento della quantità di melanina del derma. Si tratta di una m. ereditaria, più frequente in individui con capelli biondi o rossicci e occhi azzurri.

Aree pigmentate (macule melaniche dette *caffellatte*) simili alle lentiggini, dalle quali si differenziano per un modico aumento del numero dei melanociti, si hanno nella sindrome di Albright (caratterizzata anche da osteite fibrosa e precoce pubertà nelle femmine; v. DISPLASIA FIBROSA DELLE OSSA) e nella neurofibromatosi (v.).

Nella *m. periorbitale,* forma ereditaria, si ha iperpigmentazione della cute periorbitale, con inizio, all'epoca della pubertà, al di sotto delle palpebre inferiori.

M. focale è anche quella della *sindrome di Peutz-Jeghers,* caratterizzata dalla comparsa di macchie melaniche, di 2-4 mm di diametro, nella regione periorale, sulle labbra, sulla mucosa buccale, sul palato molle, e dalla contemporanea presenza di polipi del tenue e anche, meno frequenti, del colon, retto e stomaco. Si tratta di affezione ereditaria a carattere dominante, che spesso si rivela clinicamente con dolori addominali e melena, dovuti a torsione dei polipi e a invaginazione intestinale (v. LENTIGGINE; POLIPO E POLIPOSI).

Nella *lentigginosi centrofacciale neurodisrafica* (sindrome di Touraine), rara sindrome ereditaria, nel 1° anno di vita compaiono sul viso piccole macchie scure che aumentano sin verso il 10° anno di età. Esse sono localizzate solamente in una fascia orizzontale al centro del viso. Questa m. è spesso associata a difetti di varia altra natura e a ritardo mentale (v. LENTIGGINE).

Nella *sindrome di Becker* (nevi sulle spalle, grandi quanto il palmo di una mano) si hanno iperpigmentazione e ipertricosi; i melanosomi, giganteschi, si rinvengono nei melanociti, negli epiteli cutanei e nei fibroblasti del derma (melanofagi) e anche in cellule di Langerhans.

Nello *xeroderma pigmentosum* (v.), dermatosi ereditaria caratterizzata da un'alterazione atrofico-distrofica della pelle, dipendente da una patologica sensibilità ai raggi U.V., si hanno macchie pigmentate simili ad efelidi sul viso e sulle parti esposte della pelle. La malattia si manifesta nell'infanzia, ma talvolta anche in età avanzata; su di essa possono svilupparsi (in ordine di frequenza): basaliomi, sarcomi, melanomi maligni. Essa è dovuta alla carenza di un enzima riparativo del DNA, l'endonucleasi. Anche nella pelle senile si hanno (Rondoni) alterazioni simili a quelle dello xeroderma pigmentoso e che pure, talvolta, esitano in tumori.

Per più ampie informazioni sulle m. locali, v. EFELIDI; LENTIGGINE; MACCHIA, *macchie da alterazioni della pigmentazione melanica*; MELANODERMIE; MELANOSI DI RIEHL; NEVI.

Melanosi generalizzate

M. generalizzata più o meno intensa si ha nella quasi totalità dei casi di *morbo di Addison* (v. ADDISON, MORBO DI); altri disturbi endocrini, nei quali una certa percentuale di pazienti può essere affetta da m., sono: acromegalia, sindrome di Cushing, ipertiroidismo.

Del *cloasma gravidico* si è già detto (v. sopra; v. anche: CLOASMA; GRAVIDANZA). Alcuni tumori maligni sintetizzano molecole simil-ACTH che possono dare iperpigmentazione.

Nelle insufficienze renali e nei soggetti in emodialisi si ha iperpigmentazione cutanea per aumento del β-MSH, insufficientemente eliminato. Gli iposurrenalismi danno iperpigmentazione perché si scatena l'ACTH, come nella sindrome di Nelson, che sopravviene dopo surrenectomia, eseguita di solito in caso di morbo di Cushing: si forma un adenoma ipofisario che elabora ACTH e MSH.

L'*acanthosis nigricans* (v.) è una dermatosi benigna con un'iperpigmentazione delle cellule basali, spesso accompagnata da verruche, macchie pigmentate o nevi..Tale dermatosi è distribuita simmetricamente; più colpita è la regione ascellare. L'importanza di questa malattia sta nella sua frequente associazione (50% dei casi) con cancri degli organi interni, più frequentemente (92%) con cancro gastrico o di altri organi addominali, con carcinoma mammario, polmonare, etc. (8%). L'acantosi può precedere di molti anni il cancro o comparire con esso o successivamente. Quando non è associata al cancro, la acantosi è detta benigna e può assumere la forma di un nevo pigmentato unilaterale.

L'*ocronosi* (v.) corrisponde ad una pigmentazione melanica soprattutto delle cartilagini (i padiglioni delle orecchie diventano bluastri), ma anche dei tessuti fibrocartilaginei (dischi intervertebrali, menischi, etc.), del periostio, del pericondrio, dei tendini, delle capsule articolari, dell'endocardio, degli endoteli vasali, dei reni, della pelle, della sclerotica. Può essere secondaria a disturbi del ricambio (alcaptonuria) o ad intossicazione da ac. fenico. Si danno anche ocronosi artrosiche esitanti, talvolta, in anchilosi.

La *m. del colon* è estesa talvolta all'appendice; può essere diffusa o a chiazze (a pelle di coccodrillo); il pigmento risiede nelle cellule connettivali della mucosa e deriverebbe da molecole proteiche in disfacimento; la si

può ritrovare in casi di stipsi cronica o in stati di marasma (v. INTESTINO TENUE E CRASSO).

Infine, alcuni farmaci possono indurre m. nei pazienti trattati. Si citano come esempi: clorpromazina, idantoina, arsenico inorganico, clorochina.

Le m. vanno distinte dalle *pseudomelanosi* (malarica, emocromatosica, da ferrosolfuri, da solfemoglobina, pseudomelanosi del colon, cromomicosi piana o verrucosa da funghi e altre micosi che possono interessare pelle, occhi, muscoli, ossa e cervello) e dalle pigmentazioni da lipofuscine (pigmento dell'atrofia bruna, pigmento delle cellule gangliari nervose invecchiate).

Bibliografia

Bhawan J., Chang W. H., *Dermatologica*, 1979, **159**, 221.
Fitzpatrick T. B., *Med. Estetica*, 1979, **2**, 1.
Frenk E., *Dermatologica*, 1979, **159**, 185.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1972, 2 ed., Blackwell, Oxford.
Schwank R., Borsky M., Vosmik F., *Cesk. Dermatol.*, 1977, **52**, 115.
Zaias N., *J. Cutan. Pathol.*, 1978, **5**, 155.
Zaynoun S. T., McVittie E., Hunter J. A., *Clin. Exp. Dermatol.*, 1977, **2**, 243.

CARLO SIRTORI

MELANOSI DI RIEHL

F. *mélanose de Riehl.* - I. *Riehl's melanosis.* - T. *Riehlsche Melanosis.* - S. *melanosis de Riehl.*

Definizione

La melanosi descritta da Riehl nel 1917 è una discromia di aspetto reticolare, localizzata al volto, cronica, benigna, con un'autonomia nosografica ancora incerta.

Aspetti clinici

La dermatosi si osserva quasi esclusivamente nelle donne dopo i 30 anni. La lesione caratteristica è una chiazza pigmentaria di colore variabile dal bruno-scuro al nerastro, la quale, estendendosi, assume una disposizione reticolata. Raramente la m. di R. si presenta sotto forma di chiazze diffuse di aspetto uniforme. A volte la lesione pigmentaria è preceduta da una fase vagamente eritematosa e pruriginosa, talora da un'esposizione al sole. La localizzazione prediletta della m. di R. è il volto, specialmente le tempie, le guance e le regioni laterali del collo, mentre di solito sono risparmiate le zone centrali (naso, bocca, mento) e il cuoio capelluto. Raramente sono interessati gli arti inferiori e la regione presternale.

Oltre all'alterazione pigmentaria, nella m. di R. si può a volte osservare una lieve atrofia cutanea, aspetto che rende difficile la differenziazione della malattia dalla poichilodermia reticolare e pigmentaria del viso e del collo descritta da Civatte. Spesso si può anche notare una modesta ipercheratosi follicolare, lesione che si osserva costantemente nella «melanodermite tossica» di Hoffman-Haberman, affezione dovuta al contatto prolungato con vari tipi di idrocarburi. I rari casi di m. di R. nei quali è stata osservata la presenza di micropapule sarebbero in realtà, secondo Degos, forme pigmentarie di *lichen planus*.

L'evoluzione della m. di R. è essenzialmente benigna, trattandosi di lesioni a localizzazione esclusivamente cutanea, fastidiose solo per il loro aspetto antiestetico. Se non è trattata, la dermatosi dura parecchi anni, presentando miglioramenti e peggioramenti legati a cause non sempre chiare.

Istologia

Gli aspetti istologici della m. di R. non sono molto caratteristici. L'epidermide appare lievemente assottigliata e gli zaffi interpapillari sono appiattiti. Talvolta alcune cellule basali presentano una degenerazione vacuolare. Numerosi melanociti mostrano una forte positività alla reazione con DOPA. Al microscopio elettronico si osserva negli stessi melanociti un aumentato numero di premelanosomi. Sembra che la melanina prodotta in eccesso non si trasferisca normalmente alle cellule basali vicine e che come conseguenza si accumuli nel derma (*incontinentia pigmenti*); infatti nel derma superficiale si osservano numerosi melanofagi e un lieve infiltrato infiammatorio con cellule linfocitoidi a sede perivasale e perifollicolare.

Etiopatogenesi

L'etiopatogenesi della m. di R. è ancora oscura. Probabilmente l'esposizione alla luce ha un ruolo importante: la discromia, infatti, si osserva specialmente nelle zone cutanee scoperte e si accentua durante la stagione estiva. Si è anche insistito sull'abuso di cosmetici contenenti profumi, su alcune possibili turbe digestive e su eventuali carenze alimentari, le quali ultime sarebbero correlate all'elevata frequenza della dermatosi osservata durante le due guerre mondiali.

Terapia

La terapia tiene conto degli orientamenti etiopatogenetici menzionati. Saranno perciò da evitare le esposizioni al sole. Il paziente potrà utilizzare creme contenenti sostanze protettive capaci di schermare le varie radiazioni luminose (v. LUCITI). Saranno eliminati i cosmetici profumati. Come trattamento specifico sono stati impiegati unguenti con azione depigmentante, contenenti idrochinone, ac. retinoico, idrocortisone o ac. azelaico. Buoni risultati sarebbero stati ottenuti con la somministrazione di vitamine PP ed E, associate, nelle forme resistenti, a roentgenterapia nella regione della nuca (Degos).

Bibliografia

Bleehen S. S., Ebling F. J., *Riehl's Melanosis*, in *Textbook of Dermatology*, 1979, 3 ed., Blackwell, London, p. 1410.
Degos R., *Mélanose de Riehl*, in *Dermatologie*, mis-à-jour 1974, Flammarion, Paris, p. 103 c.
Mishima Y., *Cutis*, 1978, **21**, 22.
Mosher D. B., Fitzpatrick Th. B., *Riehl's Melanosis*, in *Dermatology in General Practice*, 1979, 2 ed., McGraw-Hill, New York, chapt. 67, p. 618.
Nagao S., Iijima S., *J. Cutan. Pathol.*, 1974, **4**, 165.

LAURIAN BALUS

MELATONINA: v. EPIFISI (V, 2386).

MELEDA, MALATTIA DI: v. CHERATODERMIE CONGENITE PALMOPLANTARI (III, 1986).

MELENA

F. *melaena*; *mélèna*. - I. *melena*. - T. *Meläna*. - S. *melena*.

Per melena s'intende la presenza di sangue nelle feci, che prendono un colore catramoso o piceo (donde il nome lat. scient. *melaèna*, dal gr. *mèlaina* 'nera'). Tale colore è dovuto alla digestione, ad opera dei succhi intestinali, dell'emoglobina del sangue, in rapporto alla prolungata permanenza del materiale ematico nell'intestino. La m. è sintomo di emorragia digestiva (v. GASTROINTESTINALI EMORRAGIE).

La m. si osserva più frequentemente nelle emorragie digestive alte (stomaco, duodeno). Infatti, in questi casi, il sangue subisce più facilmente la trasformazione dovuta ai succhi digestivi. Anche l'entità del sanguinamento nell'unità di tempo e/o la velocità di transito intestinale hanno importanza poiché, se queste sono elevate, il colorito delle feci non sarà schiettamente nero, come nella m., ma variabile nelle tonalità del rosso-bruno.

Le feci emesse possono essere scarse e formate o più

spesso liquide e abbondanti quando l'emorragia digestiva è profusa.

Per la m. del neonato, v. NEONATO.

RED.

MELIOIDOSI

[comp. modernamente dal gr. *mêlis*, una malattia di equini, forse la morva, con i suff. *-oide* 'simile a...' e *-osi* delle malattie infettive].

Sin.: pseudomorva. - F. *mélioïdose*. - I. *melioidosis*. - T. *Whitmoresche Fieber*; *Melioidosis*. - S. *melioidosis*.

SOMMARIO

Definizione

La melioidosi è una malattia infettiva tropicale, a carattere endemico, con un quadro clinico di tipo setticopiemico di gravità variabile. La m. è simile alla morva (v.) per diversi aspetti clinici e patologici, ma ne differisce per le caratteristiche epidemiologiche.

Etiologia

L'agente patogeno è *Pseudomonas pseudomallei* (v. PSEUDOMONAS GENERE). Precedentemente era stato variamente classificato, ricevendo diverse denominazioni: *Actinobacillus pseudomallei* (v. ACTINOBACILLUS GENERE) o *Loefflerella pseudomallei* o *Malleomyces pseudomallei*. Esso è detto anche *Bacillus* o *Pfeifferella whitmori* dal nome del medico coloniale che per primo lo identificò nel 1913; il medesimo, l'anno precedente, insieme a Krishnaswami, descrisse la malattia a Rangoon, in Birmania.

Pseudomonas pseudomallei è un bacillo gramnegativo, a estremità arrotondate, mobile, fornito di ciglia, aerobio, che liquefa la gelatina e, coltivato in agar, dà luogo alla formazione di caratteristiche colonie rugose color crema. Esso è sierologicamente differente da *Pseudomonas mallei*, agente etiologico della morva.

Cavie, conigli e altri animali di laboratorio, inoculati con *Pseudomonas pseudomallei*, vanno incontro a un'infezione mortale.

Epidemiologia e patogenesi

La m. è endemica nei paesi del Sud-Est asiatico, con la massima concentrazione di casi in Vietnam, Cambogia, Laos, Thailandia, Malesia e Burma. La m. umana è stata riscontrata anche in India, Borneo, Filippine, Guam, Indonesia, Ceylon e Australia. Casi di m., sia nell'uomo che in animali, sono stati osservati in Madagascar, Chad e Turchia. Casi rari di m. umana sono stati descritti anche in America centrale e meridionale (Panama, Ecuador) e negli U.S.A., ove però la malattia è stata osservata in soggetti provenienti da aree endemiche, rappresentati, negli anni recenti, principalmente da militari reduci dal Sud-Est asiatico.

Pseudomonas pseudomallei è in grado di provocare la malattia in forma sporadica, endemica ed epidemica in vari animali, quali ratti, conigli, capre, maiali, cavalli, gatti e cani. Non sembra però che tali animali possano operare da ospiti di riserva per la trasmissione della malattia all'uomo. Così pure non si verifica in natura un meccanismo di trasmissione dell'infezione ad opera di artropodi. D'altra parte, nelle aree endemiche *Pseudomonas pseudomallei* è stato isolato dal suolo, dalle acque stagnanti, dalla frutta e dalle verdure. L'uomo contrae la m. dal suolo contaminato e dal contatto diretto con animali infetti attraverso lesioni della cute o mediante ingestione o inalazione. La trasmissione interumana è poco probabile; le infezioni di laboratorio, a differenza di quanto avviene nella morva, sono piuttosto rare.

Anatomia patologica

Le granulazioni miliari con centro necrotico, di riscontro prevalente nei polmoni e occasionalmente in altri organi, costituiscono il reperto anatomopatologico peculiare della m. nelle forme acute. Nelle forme subacute i granulomi polmonari tendono a conglomerarsi e a costituire masse caseose che si escavano; sono presenti inoltre ascessi a carico di tutti gli altri organi: cute, sottocutaneo, cervello, occhio, cuore, fegato, rene, milza, ossa, prostata, membrane sinoviali e linfonodi. Gli ascessi delle forme acute presentano un alone emorragico, una zona intermedia infiltrata da leucociti polimorfonucleati e un centro necrotico contenente grossi istiociti con due o tre nuclei (*cellule giganti*). Nelle forme croniche, le lesioni presentano una zona centrale di necrosi caseosa, monociti e plasmacellule e tessuto di granulazione. La lesione non evolve mai verso la calcificazione.

Quadro clinico

Il periodo d'incubazione può variare da pochi giorni fino a diversi anni dal contagio (sino a 24, secondo Kingston).

Il quadro clinico è quello delle setticopiemie; varia, in rapporto al decorso, dalle forme iperacute a quelle croniche, fruste, ambulatoriali, e alla compromissione dei vari organi e apparati.

La forma iperacuta esordisce con brividi, la temperatura rapidamente raggiunge i 40-41 °C e persiste elevata con lievi remissioni mattutine. L'ammalato accusa cefalea, rachialgia, mialgie, vertigini, allucinazioni; è dispnoico e può avere un'emottisi; sulla cute possono comparire pustole, talora anche petecchie. I toni cardiaci sono cupi, la frequenza cardiaca è aumentata, la pressione arteriosa è diminuita; l'esame del torace può evidenziare una polmonite. Al 2° giorno di malattia subentra uno stato delirante e in 3ª-4ª giornata l'ammalato entra in coma terminale.

Più frequentemente il decorso è acuto: la febbre, sempre preceduta da brividi, è a tipo remittente, con grandi oscillazioni; il vomito, la diarrea, lo stato tossico, il sensorio obnubilato, la lingua secca, saburrale, l'alito acetonico, la compromissione del miocardio, la congestione polmonare, l'addome meteorico e dolente, il fegato e la milza ingranditi denunciano la gravità della malattia, che può quindi decorrere con quadri morbosi diversi, a tipo broncopneumonico, colerico, tifoso, malarico, meningeo, con esito letale entro 2-3 settimane.

Nei casi a decorso subacuto, alla fase setticemica segue l'evoluzione ascessuale dell'organo compromesso e il quadro clinico è quindi quello dell'ascesso epatico, splenico, della prostata, della parotide.

La m. può altresì decorrere in forma cronica e il quadro clinico è allora contraddistinto da un processo suppurativo cronico del tessuto sottocutaneo, dei linfonodi, delle ossa, delle cartilagini e delle articolazioni con fistolizzazione, della durata di anni, oppure da una bronchite o da una polmonite cronica, che può evolvere verso la escavazione.

L'infezione subclinica è frequente nelle aree endemiche e si evidenzia con le prove sierologiche.

Diagnosi

La diagnosi clinica è difficile a causa della grande variabilità dei quadri clinici della m. Il sospetto di m. deve

essere comunque posto in tutti i casi d'insorgenza di una sindrome febbrile in soggetti provenienti da aree endemiche, soprattutto se la febbre è associata a insufficienza respiratoria acuta, presenza di lesioni micotiche o pustolose a carico della cute e del sottocutaneo, o quadro radiologico di tbc con espettorato negativo.

Gli esami di laboratorio possono essere di ausilio. Con l'emocoltura si può repertare l'agente patogeno nel sangue già nei primi giorni di malattia; nelle forme subacute e croniche il germe può essere isolato dall'espettorato, dal pus degli ascessi, dalle urine, raramente dalle pustole.

Le prove sierologiche (emoagglutinazione, agglutinazione e fissazione del complemento) sono di ausilio diagnostico dopo 2-4 settimane di malattia se si riesce a dimostrare un aumento di almeno 4 volte del titolo di positività rispetto a un campione di siero prelevato nei primi giorni della malattia. Il reperto di un titolo agglutinante o emoagglutinante uguale o maggiore di 1:40 in un singolo prelievo di siero può far sospettare l'infezione, ma è di difficile interpretazione, perché è stato spesso riscontrato anche in soggetti normali. La positività della prova di fissazione del complemento, con un titolo superiore a 1:10, viene considerata indice d'infezione in fase attiva.

L'esame emocromocitometrico può mostrare una leucocitosi con neutrofilia.

La diagnosi differenziale con la morva è difficile a causa dell'identità dei quadri anatomopatologico e clinico. I casi di m. con quadro polmonare vanno differenziati dalla tbc e dalle micosi polmonari.

Prognosi

Prima dell'avvento degli antibiotici la prognosi di questa malattia era infausta nelle forme iperacute, estremamente grave nelle forme acute, con una mortalità che raggiungeva il 98-99% dei casi nelle forme setticemiche, meno grave nelle forme subacute e croniche, probabilmente in rapporto con un minor grado di virulenza del germe, ma sempre riservata per la possibile riacutizzazione della malattia.

Attualmente la prognosi è ancora grave, pur essendo migliorata a seguito della terapia antibiotica.

Terapia e prevenzione

Molti ceppi di *Pseudomonas pseudomallei* sono risultati resistenti *in vitro* ai sulfamidici, alla penicillina, streptomicina, aureomicina, alle concentrazioni che sogliono essere raggiunte nel sangue. Infatti nella sperimentazione clinica i sulfamidici e la penicillina associati hanno fornito basse percentuali di guarigione. Attualmente si consiglia di utilizzare, nelle forme iperacute e acute, un'associazione, a dosi elevate, di cloramfenicolo, novobiocina e kanamicina: la posologia viene ridotta allorché il quadro clinico migliora. La tetraciclina va riservata alle forme croniche. Gli ascessi dei vari organi vanno trattati chirurgicamente.

La malattia è poco contagiosa. Peraltro, considerata la sua gravità, è consigliabile isolare l'ammalato ed evitare che i ratti vengano a contatto con individui deceduti per questa malattia. Attualmente non esiste alcun vaccino per la prevenzione della m.

Bibliografia

Atthasampunna P., Noyes H. E., Winter P. E., *Seato Medical Research Study on Melioidosis, Ann. Rep.*, 1968-1969, p. 257.
Cooper E. B., *J.A.M.A.*, 1967, **200**, 122.
Howe C., Sampath A., Spotnitz M., *J. Infect. Dis.*, 1971, **124**, 598.
Nigg. C., *J. Immunol.*, 1963, **91**, 18.
Spotnitz M., Rudnitzky J., Romband J. J., *J.A.M.A.*, 1967, **202**, 950.
Whitmore A., *Br. Med. J.*, 1912, 1306.
Whitmore A., Krishnaswami C. S., *Indian Med. Gaz.*, 1912, **47**, 262.
Zajtchuk R. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1973, **66**, 838.

GUGLIELMO PASSARO

MELKERSSON-ROSENTHAL, MALATTIA DI

La malattia di Melkersson-Rosenthal è un'affezione caratterizzata, nella sua fase di stato, da una triade sintomatologica di competenza dermatologica, stomatologica e neurologica, consistente in *paralisi ricorrenti del facciale*, *edema recidivante delle labbra* e presenza di *lingua plicata*. Per questi motivi le si attribuisce generalmente la denominazione di sindrome: sindrome di Melkersson-Rosenthal. Tuttora insoluti restano i problemi relativi alla posizione nosografica, all'etiopatogenesi e al trattamento di questa affezione, peraltro di non frequente osservazione.

Cenni storici

La prima descrizione risale al 1928: Melkersson, in un paziente affetto fin dalla prima infanzia da una paralisi ricorrente del facciale, nota la presenza di un edema recidivante delle labbra che, progressivamente, si è trasformato in una tumefazione cronica. Tre anni dopo, Rosenthal completa la descrizione del quadro clinico sottolineando l'associazione della lingua plicata. Degne di nota sono alcune osservazioni successive che portano notevoli contributi ad una più completa descrizione della sindrome o che, talvolta, esprimono dei tentativi d'inquadramento nosografico. Si ricordano così i lavori di Lüscher (1949), che propone la denominazione di m. di M.-R., di Döring (1950), che tenta un'interpretazione neurofunzionale dell'affezione, di Richter e Johne (1950) e di Schuermann (1952), che discutono sui rapporti con la cheilite granulomatosa di Miescher e con la malattia di Besnier-Boeck-Schaumann. Fra le pubblicazioni italiane non si può non citare il lavoro originale di Midana e Bonu (1958).

Manifestazioni cliniche

L'affezione s'inizia generalmente nell'infanzia, quando compaiono, intervallati da pause più o meno lunghe, episodi di paresi del facciale e tumefazioni delle labbra. Le recidive si fanno a mano a mano più frequenti e ravvicinate, fino a quando i due fenomeni diventano stabili e permanenti. Il terzo elemento della sindrome (lingua plicata), ricercato e individuato spesso nel corso di una più accurata osservazione, può insorgere contemporaneamente o più tardi.

La fase di stato è caratterizzata dal concorrere dei tre elementi sintomatologici suddetti, cui si associano spesso alcuni sintomi collaterali di notevole interesse nosografico oltre che clinico.

1. *Macrocheilite*. – La macrocheilite è un un'infiltrazione aflegmasica delle labbra che, iniziatasi in modo subdolo, episodico ma recidivante, diviene permanente col passare del tempo. In questa fase si ha una vera e propria elefantiasi cronica, indolore, non infiammatoria, che interessa prevalentemente o esclusivamente un solo labbro. Di solito non si rilevano adenopatie regionali, anche se Hornstein (1961) e Klaus e Brunsting (1959) hanno riportato tumefazioni linfoghiandolari in sede laterocervicale e sottomandibolare. I limiti del processo infiltrativo sono generalmente netti; il labbro colpito ha una consistenza molle-elastica; la cute sovrastante è di aspetto normale ma può assumere, in alcuni casi, una colorazione rosso-violacea. Il processo può non interessare le labbra e coinvolgere — sempre sul volto — altre sedi: le guance, il naso, le palpebre, il mento. L'interes-

samento delle guance (macropareite) è assai caratteristico, perché la cute che sovrasta la tumefazione molliccia si presenta spesso più o meno intensamente plicata. In altri casi, infine, il processo infiltrativo può interessare, determinando un'ipertrofia più o meno accentuata, anche le gengive.

2. *Lingua plicata*. – La *lingua plicata* è dovuta all'accentuarsi dei solchi linguali, con formazione di salienze anche molto spiccate, a volte cerebriformi, oppure tali da conferire alla lingua un aspetto scrotale. Il volume, il numero e la profondità delle pliche sono molto variabili. L'aspetto della mucosa e la consistenza della lingua sono normali: a volte si associano infezioni superficiali dovute ad accumulo dei cibi e successiva decomposizione batterica; in altri casi, invece, si possono associare macroglossia e glossite esfoliativa marginata, con presenza di piccole aree lievemente depresse, di colorito rosso-vivo, con superficie liscia e lucente, nettamente delimitate da un bordo biancastro o bianco-giallastro. Queste aree, per la loro tendenza a estendersi centrifugamente e a confluire, possono formare figurazioni festonate o circinate, che si modificano e si rinnovano di continuo, conferendo così alla lingua un aspetto variabile da un giorno all'altro. Dato che la *lingua plicata* ha un'origine generalmente ereditaria, una sua apparizione più tardiva può assumere un grande interesse nel quadro clinico della m. di M.-R., specie se la comparsa consegue a precedenti *poussées* di cheilite.

3. *Paralisi del facciale*. – La sintomatologia neurologica della m. di M.-R. ha, di solito, almeno all'inizio, un carattere transitorio e recidivante. In un secondo tempo, dopo un susseguirsi di recidive sempre più ravvicinate, la paralisi diventa permanente. È una paralisi generalmente unilaterale e di tipo periferico e quindi, salvo rare eccezioni, è completa, con interessamento, in egual misura, di tutti i muscoli innervati dal VII paio di nervi cranici e con abolizione sia della motilità volontaria sia di quella riflessa. In alcuni casi può portare a fenomeni di retrazione o a fibrillazioni muscolari. Altre volte, invece, la sintomatologia neurologica può essere meno evidente, tanto da richiedere, per essere diagnosticata, un discreto acume semeiologico.

4. *Sintomi collaterali*. – Nel quadro clinico della m. di M.-R. non sono mai stati descritti sintomi generali o viscerali mentre, non di rado, vengono riferiti fenomeni neurologici localizzati sempre nel distretto neurocutaneo del volto o del capo; a questi si è voluto attribuire un preciso valore patogenetico. Frequente è la cefalea diffusa; non rara un'emicrania più nettamente localizzata, già segnalata da Rosenthal. Meno frequenti ma non meno importanti sono le emiatrofie linguali descritte da Richter e Johne (1950) e dagli stessi AA. messe in relazione con una compromissione del IX e del XII paio di nervi cranici. Fenomeni a tipo di meningomielite sono stati riportati da Hornstein (1961), mentre Piérard e Mage (1954) hanno insistito sulle possibili turbe pressorie del liquor e sulle alterazioni del tracciato elettroencefalografico. Altri AA., infine, hanno segnalato alterazioni del gusto e dell'olfatto; iperacusie, acufeni e turbe dell'equilibrio; iperestesie o vere e proprie algie nel territorio del trigemino; cheratocongiuntiviti con ipersecrezione lacrimale, etc.

Istologia patologica

Nella m. di M.-R. i reperti istologici sono spesso discordanti. Prelievi bioptici eseguiti a tutto spessore sulle labbra mettono infatti in evidenza, sia nel connettivo sia nel tessuto muscolare, talora un edema più o meno cospicuo e un infiltrato infiammatorio aspecifico, talaltra un infiltrato sarcoideo del tutto simile a quello che si osserva nella macrocheilite granulomatosa di Miescher. Sia l'edema sia il granuloma epitelioide determinano un progressivo scompaginamento e una conseguente degenerazione dei tessuti.

Etiopatogenesi e nosografia

L'origine della m. di M.-R. non è stata ancora individuata malgrado vari tentativi. L'affezione, di volta in volta, è stata messa in relazione con infezioni virali, con la tbc, la lue, la toxoplasmosi (Dahm e Schrinko, 1961) e le infezioni focali, specie in sede dentaria. Altri AA. hanno invocato fattori tossici, allergie medicamentose (Ballestrero, 1955), fenomeni vasomotori, fattori ereditari, etc. Nel 1950, Döring ha proposto un'interpretazione neurofunzionale: l'A. sottolineando l'interesse dei sintomi neurologici collaterali, localizzati elettivamente nei distretti neurocutanei di competenza dei nervi cranici, ha ritenuto d'individuare, all'origine dell'affezione, un insieme di turbe funzionali congenite dell'innervazione parasimpatica dei vasi , con punto di partenza nel ganglio genicolato e successivo coinvolgimento dei nervi cranici — del facciale in particolare — per via vasale.

Le cause dell'affezione restano tuttavia ancora fondamentalmente sconosciute, e del resto risulta problematica la sua stessa identità nosografica.

Anzitutto è da chiedersi se, sotto il profilo clinico, la m. di M.-R. meriti la sua autonomia o se non costituisca piuttosto una mera, fortuita associazione di sintomi. È noto, fra l'altro, come la macrocheilite di Miescher si possa associare alla paralisi del facciale e/o alla *lingua plicata*. Lo stesso Miescher (1945), però, e Degos (1964) ritengono prematura e inopportuna l'unificazione delle due affezioni.

Non meno complessi sono i problemi che sollevano le osservazioni istopatologiche. Non è chiaro, ad es., se i due aspetti strutturali descritti (v. sopra: *istologia patologica*) siano espressione di momenti diversi di un medesimo, univoco processo evolutivo oppure se la m. di M.-R. possa manifestarsi, come asseriscono Bazex e Dupré (1957), con aspetti strutturali (linfedematoso e sarcoide) distinti.

Più delicati ancora sono i rapporti esistenti fra m. di M.-R., macrocheilite granulomatosa di Miescher e malattia di Besnier-Boeck-Schaumann. Assertori di un'ipotesi unitaria sono principalmente Hering e Scheid (1954), Richter e Johne (1950) e Schuermann (1952). Laymon (1961) invece e, più recentemente, Lever e Schaumburg-Lever (1975) ritengono opportuno tenere ben distinte le due prime affezioni dalla sarcoidosi; secondo questi ultimi AA., in particolare, il granuloma della malattia di Miescher e della m. di M.-R. altro non rappresenta che una reazione da corpo estraneo in risposta a modificazioni degenerative di vari tessuti, principalmente del sottocutaneo.

Diagnosi

Non esistono problemi quando la sintomatologia clinica è completa e conclamata, né si possono sollevare discussioni di diagnostica differenziale. Al limite, come riferiscono Midana e Bonu (1958), si può esprimere qualche dubbio sulla «liceità di ammettere forme fruste» o sui possibili rapporti che intercorrono «fra elementi della triade e forme sintomatologiche identiche, anche istologicamente, ma isolate».

Terapia

Un efficace trattamento della m. di M.-R. praticamente non esiste.

Per completezza di esposizione citiamo alcuni tentativi terapeutici basati sull'impiego di antibiotici, specie nelle fasi iniziali di antistaminici, di vasodilatatori, etc. Miescher (1945) riferisce qualche risultato incoraggiante con la corticoterapia. Inefficace risulta la röntgenterapia, mentre alcuni AA. hanno sperimentato con esito negativo iniezioni ripetute di acqua bollente sterilizzata nel labbro, seguite da radioterapia. Altrettanto deludenti risultano gli interventi correttivi di cheiloplastica.

Bibliografia

Ballestrero L. H., *Prensa Med. Argent.*, 1955, **42**, 2853.
Bazex A., Dupré A., *Toulouse Méd.*, 1957, **58**, 89.
Beurey J. *et al.*, *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr.*, 1962, **69**, 349.
Dahm G., Schrinko H., *Arch. Klin. Exp. Dermatol.*, 1961, **212**, 616.
Degos R., *Dermatologie*, 1953, Flammarion, Paris.
Degos R., *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr.*, 1964, **71**, 445.
Döring G., *Acta Neuroveg.*, 1950, **1**, 502.
Grupper C., *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr.*, 1957, **64**, 164.
Hering H., Scheid P., *Arch. Dermatol. Syphil.*, 1954, **197**, 344.
Hornstein O., *Arch. Klin. Exp. Dermatol.*, 1961, **212**, 570.
Klaus S. N., Brunsting I. A., *Proc. Mayo Clin.*, 1959, **34**, 365.
Laymon C. W., *Arch. Dermatol.*, 1961, **83**, 112.
Lever W. F., Schaumburg-Lever G., *Histopathology of the Skin*, 1975, 5 ed., Lippincott, Philadelphia.
Lüscher E., *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1949, **79**, 1.
Melkersson E., *Hygiea*, 1928, **90**, 737.
Midana A., Bonu G., *Minerva Dermatol.*, 1958, **33**, 323.
Miescher G., *Dermatologica*, 1945, **91**, 57.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
Mouly R., *Sem. Hôp. Paris*, 1958, **34**, 183.
Piérard J., Mage J., *Arch. Belg. Dermatol. Syphil.*, 1954, **10**, 1.
Richard A. *et al.*, *Rev. Stomatol.*, 1958, **59**, 160.
Richter R., Johne H. O., *Arch. Dermatol. Syphil.*, 1950, **190**, 486.
Rosenthal O., *Z. Ges. Neurol. Psychiatr.*, 1931, **131**, 475.
Schoppener H., *Dermatol. Wochenschr.*, 1958, **137**, 506.
Schuermann H., *Hautarzt*, 1952, **3**, 538.
Touraine R., *Ann. Dermatol. Syphiligr. (Paris)*, 1954, **81**, 409.

BERNARDINO GIACALONE

MELOGRANO, CORTECCIA DI

Sin.: *Granati Cortex*; melogranato. - F. *grenadier*. - I. *pomegranatebark*. - T. *Granatrinde*. - S. *granado*.

Corteccia della radice di *Punica granatum* L., piccolo albero originario della Persia e appartenente alla famiglia delle Punicacee; oggi è sparso e inselvatichito in tutte le regioni del Mediterraneo. Ogni parte della pianta contiene una mescolanza di vari tannini che le conferiscono un potere astringente (28% nella corteccia, 22% nella radice secca); la corteccia contiene anche diversi alcaloidi derivati dalla piperidina, fra cui pelletierina, pseudopelletierina, isopelletierina, metilpelletierina.

Il tannato di pelletierina è una miscela in varie proporzioni di tannati e alcaloidi, ed è stato impiegato, fin dall'antichità, come antielmintico, e in particolare come anticestoideo. Esso agisce provocando dapprima stimolazione e poi paralisi del parassita.

Anche a causa degli effetti collaterali (fenomeni d'intolleranza gastrica dovuti al tannino e casi di tossicità sul nervo ottico e sul cuore) attualmente la corteccia di melograno non trova più impiego.

EMANUELA ORTOLANI

MELOREOSTOSI

Sin.: osteosi eburneizzante monomelica di Putti; meloreostosi di Léri e Joanny; osteosclerosi di Lewin e McLeod; reosteosi di Weil-Weissman-Netter; osteopatia iperostotica congenita di Zimmer. F. *mélorhéostose*. - I. *melorheostosis*. - T. *Melorheostose*. - S. *melorreóstosis*.

Questa malattia fu descritta per la prima volta da Leri e Joanny nel 1922. Alle successive osservazioni di Lewin e McLeod e di Putti (1927) altre hanno fatto seguito; comunque, i casi descritti non superavano, nel 1975, i 200 (Soffa e coll., 1975): si tratta dunque di un'affezione rara.

Senza una chiara predilezione di sesso, la meloreostosi sembrerebbe insorgere nell'infanzia, o forse già nel periodo intrauterino, anche se le manifestazioni cliniche, peraltro mai spiccate o caratteristiche, si evidenziano nell'età adulta: Fairbank riferisce tre casi con ingrossamenti delle dita al momento della nascita che più tardi si sono rivelati affetti da m. La sintomatologia consiste in dolori di varia entità, più o meno costanti, che interessano generalmente un solo arto e che si accompagnano a limitazioni articolari più o meno gravi oltreché ad alterazioni morfologiche, quali accorciamento o, più raramente, allungamento e deformità assiali (gomito varo o valgo, ginocchio valgo, piede piatto, etc.): più caratteristiche le alterazioni delle dita interessate, che si presentano ingrossate e bernoccolute. La cute può presentare alterazioni di tipo sclerodermico, emangiomi, tumori glomici, linfangettasie in una buona percentuale dei casi (17% secondo Soffa e coll.).

Anche gli esami di laboratorio sono poco significativi e inoltre discordanti essendosi, in alcuni casi, accertata un'ipercalcemia e, in altri, un'ipocalcemia; in un caso di Putti si notò un'intensa eosinofilia (23%).

La diagnosi è quindi, essenzialmente basata sull'esame radiografico che mostra i seguenti segni principali:

1) le lesioni sono quasi sempre localizzate ad un solo arto, preferibilmente inferiore, anche se non mancano alcune osservazioni con interessamento di più arti;

2) l'aspetto caratteristico è quello di un addensamento che colpisce in senso longitudinale i vari segmenti scheletrici risparmiandone, il più delle volte, una metà (mediale o laterale), sicché, anche se le opacità hanno un andamento irregolare e possono lasciare indenni alcuni

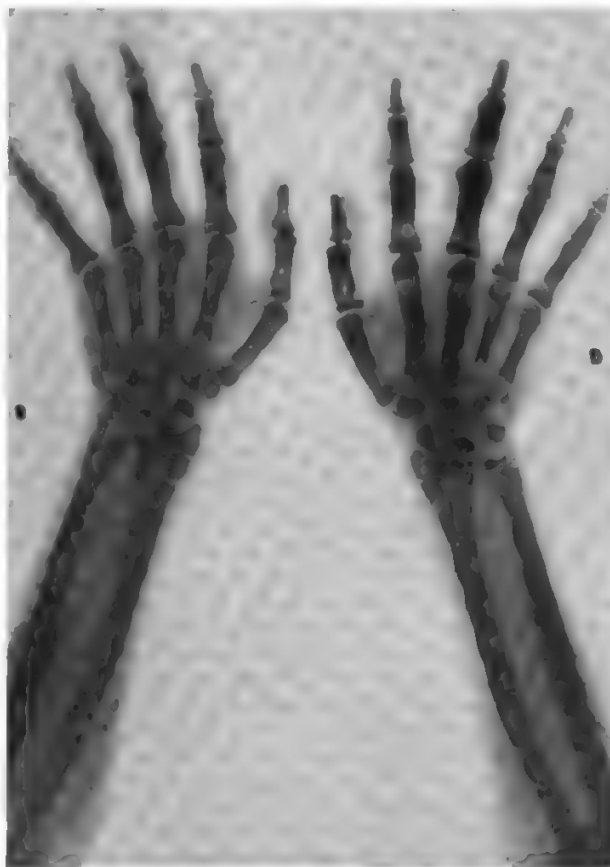



Fig. 1. Esempio di m. dell'arto superiore destro: si noti la diversa opacità del 1°, 2° e 3° raggio e del trapezio, trapezoide, scafoide, semilunare, ulna e radio. (*Originale M. Cappellin*).

tratti, l'impressione che si trae dai radiogrammi è che le alterazioni seguano, nella loro distribuzione, una linea longitudinale che si estende dai segmenti prossimali a quelli distali (fig. 1). L'addensamento non solo invade le cavità midollari, ma sorpassa il profilo delle ossa, alterandole in modo irregolare: il quadro rammenta la colata di cera lungo una candela accesa, da ciò anche il nome «*hyperostose en coulée de bougie*» (Léri) e il nome attuale della malattia [comp. del gr. *mèlos* 'membro', *rhèō* 'colare' e *-osteo* 'osso', con il suff. *-osi*].

Cadute le ipotesi vascolari, nervose, infettive ed endocrine, l'etiologia è ancora oscura e dai più viene imputata ad un difetto embrionario; non è stata accertata ereditarietà.

Dal punto di vista anatomopatologico, si tratta di un'osteosclerosi con iperostosi sottoperiostea molto marcata, con sistemi osteonici ben delimitati e midollo prevalentemente adiposo (Goidanich).

La prognosi è buona *quoad vitam*, ma le manifestazioni cliniche, e in special modo le deformità, tendono ad aggravarsi in modo lento e progressivo.

La terapia, incapace di guarire o di arrestare la malattia, si limita al trattamento fisioterapico per attenuare i dolori o migliorare lo stato delle articolazioni e ad interventi chirurgici volti a correggere le deformità assiali e le differenze di lunghezza degli arti.

Bibliografia

Campanacci M., *Anatomia patologica umana*, vol. IX, *Apparato locomotore*, 1967, Patron, Bologna.
Casuccio C., *Chir. Organi Mov.*, 1937, **23**, 9.
Goidanich I. F., *Compendio di ortopedia e traumatologia*, 1958, Calderini, Bologna.
De Sèze S., Ryckewaert A., *Malattie delle ossa e delle articolazioni*, 1979, Gaggi, Bologna.
Léri A., Joanny U., *Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1922, **38**, 1141.
Lewin P., McLeod S., *J. Bone Joint Surg.*, 1926, **23**, 969.
Putti V., *Chir. Organi Mov.*, 1927, **11**, 335.
Soffa D. J., Sire D. J., *Radiology*, 1975, **114**, 577.
Whyte M. P., Murphy W. A., Siegel B. A., *Radiology*, 1978, **127**, 439.
Zimmer P., *Brunz. Beitr. Klin. Chir.*, 1927, **140**, 75.

FRANCO GHISELLINI

MEMBRANE

F. *membranes*. - I. *membranes*. - T. *Membranen*. - S. *membranas*.

Prende il nome di membrana qualsiasi struttura (essenzialmente a carattere bidimensionale) che, essendo elemento di separazione fra due diverse fasi tridimensionali, risulta fisicamente o chimicamente distinta da entrambe. L'interesse chimicofisico delle m. deriva dalla loro capacità di opporsi a variazioni della libera circolazione delle varie specie molecolari che costituiscono le due fasi tridimensionali a queste interfacciate.

Le m. possono essere utilmente classificate in relazione alle loro caratteristiche strutturali di base: vi sono quelle che consistono in un unico strato amorfo e omogeneo (per es., la gomma e alcuni strati lipidici) e che presentano una struttura sostanzialmente simile a quella di un liquido, e quelle che consistono in un'ossatura più o meno rigida e impermeabile, caratterizzata dalla presenza di pori, disposti regolarmente o meno, aventi dimensioni lineari confrontabili con quelle che caratterizzano le molecole. Questa classificazione non è, comunque, completamente soddisfacente, poiché abbastanza frequentemente le m. del primo tipo, omogenee, sono imbevute di liquido e mostrano, di conseguenza, molte caratteristiche delle membrane porose.

Nel caso di m. omogenee, sottili strati di un'unica sostanza possono presentare una struttura cristallina (ad es. la mica), una struttura parzialmente cristallina (tipico il polietilene) o essere completamente amorfi (per es. il polistirene). Poiché la permeabilità dei cristalli, almeno a temperatura ambiente, risulta bassa, le proprietà di m. sono confinate nelle regioni amorfe o limitate alle sole sostanze completamente amorfe.

Il trasporto di una sostanza richiede che questa si separi, per effetto della m., dalla fase con cui questa è in contatto, e diffonda attraverso la stessa m. per effetto del micromoto browniano condiviso dalle molecole trasportate e da quelle costituenti la m. Il flusso netto, J, di molecole diffuse all'interno della m. si svolge nella direzione lungo cui la concentrazione *c* diminuisce, e può essere espresso mediante la legge di Fick:

$$J = -D \cdot A \frac{dc}{dx} \qquad (1)$$

in cui A è la superficie della m., *x* è lo spessore di m. attraversato e D è il coefficiente di diffusione, che dipende dalla natura della m., dalla specie diffondente, dalla temperatura e, molte volte, anche dalla concentrazione. Il processo di diffusione si attua attraverso una successione di salti casuali delle molecole diffondenti nei «vuoti» che nella m. si realizzano a causa delle fluttuazioni di densità. Fissati il tipo di m. e la temperatura, il valore di D diminuisce approssimativamente con legge esponenziale all'aumentare del volume delle molecole diffondenti. Ad ogni temperatura la dimensione media dei «vuoti» diminuisce all'aumentare dell'energia di coesione della m. e, quindi, il valore di D tende ad essere minore per sostanze polari che non per quelle non polari. Poiché le fluttuazioni di densità aumentano all'aumentare della temperatura, *T*, il coefficiente di diffusione D può essere espresso mediante la relazione:

$$D = D_0 e^{-\frac{E}{RT}} \qquad (2)$$

in cui D_0 è una costante numerica ed E ha il significato di un'energia di attivazione, normalmente compresa fra 6 e 20 kcal/mole.

Quando una m. omogenea amorfa è fortemente imbevuta di liquido, come nel caso di gomma solo leggermente vulcanizzata immersa in benzene, le sue proprietà di trasporto risultano fortemente modificate, poiché la diffusione attraverso gli interstizi ripieni di liquido risulta generalmente molto più rapida di quanto non risulti in un polimero compatto. Ne consegue che il moto browniano della m. originale non continua a mantenere la sua importanza iniziale; le molecole possono attraversare la m. diffondendo nella fase liquida in questa contenuta, seguendo un cammino piuttosto tortuoso, tale da evitare le molecole costituenti la m. stessa. Una simile m. non presenta ancora, tuttavia, una struttura permanente, e regolare, di pori. Se però questa specie di gel viene trasferito ad un precipitato, alcune delle molecole della m. si aggregano a formare micelle, aventi carattere permanente, separate l'una dall'altra da pori ripieni di liquido. Con trattamenti opportuni si possono ottenere strutture porose abbastanza uniformi, con pori aventi diametri prestabiliti, da pochi Å a qualche μm. Queste m. risultano stabili se vengono mantenute umide, mentre avvengono variazioni irreversibili nella dimensione media dei pori quando vengono asciugate. Questo tipo di m. agisce essenzialmente da setaccio. Le molecole il cui diametro risulta molto più grande del raggio dei pori non riescono effettivamente ad attraversare la m.; quelle più piccole

passano liberamente, con un coefficiente di diffusione nella m., D, che risulta proporzionale (ma inferiore) a quello D_0 caratteristico del solvente con cui gli interstizi risultano imbevuti. In prima approssimazione vale la relazione

$$D = a \frac{D_0}{l^2} \quad (3)$$

in cui a è la frazione di superficie della m. occupata da pori, e l è il rapporto fra la lunghezza media dei pori e lo spessore dell'intera m. L'energia di attivazione è relativamente bassa e praticamente indipendente dalla natura della specie diffondente e della m., per cui questa non presenta un elevato grado di selettività nella permeabilità, a meno che non sia presente una forte interazione fra il soluto e la matrice costituente la m. stessa.

Si definisce potenziale di m., E_m, la forza elettromotrice presentata da una cella galvanica costituita da un elettrodo di riferimento posto nella soluzione I, separata dalla m. in studio dalla soluzione II, in cui è stato immerso uno stesso elettrodo di riferimento. Il valore di E_m dipende dalla natura dei materiali in soluzione e dalle proprietà che caratterizzano la m., cioè la sua permeabilità e la sua selettività. Per permeabilità si intende, naturalmente, la capacità presentata dalla m. a farsi attraversare dal materiale in soluzione, mentre per selettività si intende il grado di diversa permeabilità presentato dalla m. in corrispondenza di componenti diversi. Quando uno dei materiali in soluzione è costituito da ioni aventi dimensioni colloidali, si stabilisce un tipo di equilibrio noto come equilibrio di Donnan (v. DONNAN, EQUILIBRIO DI). I potenziali di m. vengono usati per determinare le concentrazioni ioniche o il grado di selettività delle m. stesse; ciò trova, fra l'altro, notevoli applicazioni nell'uso delle m. nei processi di desalinizzazione delle acque marine. Nel caso di m. fortemente cariche è valida la relazione semplificata

$$E_m = -\frac{RT}{F} \ln \frac{c_{II}}{c_I} \quad (4)$$

in cui c_I e c_{II} sono le concentrazioni di elettrolita presenti alle due facce della m., R è la costante dei gas, F la costante di Faraday e T la temperatura assoluta.

Da un punto di vista tecnologico le m. porose possono essere realizzate attraverso l'uso di farine fossili o mediante porcellane porose. Nel primo caso si ottengono ottimi filtri, noti come filtri di Berkefeld, mentre fra quelli basati sull'uso di porcellane molto noti sono i filtri di Chamberland (v. BATTERIOLOGIA, II, 2147-2148; FILTRAZIONE E ULTRAFILTRAZIONE, VI, 1646). Le m. di materiale fibroso sono rappresentate dai filtri d'amianto che costituiscono il materiale filtrante dell'apparato di Seitz. Attualmente le m. di uso più comune in laboratorio sono quelle fatte con miscele inerti di esteri di cellulosa (acetato e nitrato), le cosiddette m. Millipore® (v. FILTRAZIONE E ULTRAFILTRAZIONE, VI, 1649).

Caratteristiche di m. porosa presentano poi tutte le carte o i tessuti a struttura simile alla carta da filtro. Nella tecnica della filtrazione spinta vengono anche correntemente usati sottili strati di collodio (nella fase solida) ottenuti come prodotto dell'evaporazione di una sua più o meno diluita soluzione. Buone proprietà di filtrazione sono presenti anche in numerose m. naturali fra cui, tipiche, la carta pergamena e la pellicola aderente internamente al guscio dell'uovo di gallina.

Nel caso delle m. semipermeabili, quelle più estese si ottengono artificialmente con il metodo di Traube. Facendo gocciolare lentamente una soluzione di solfato di rame in una di ferrocianuro di potassio, alla superficie di contatto delle soluzioni si forma un sottile precipitato di ferrocianuro di rame semipermeabile, che lascia passare liberamente l'acqua mentre impedisce il passaggio ai due sali.

Il problema delle caratteristiche chimicofisiche delle m. assume la sua massima importanza nel caso delle m. biologiche. Per quanto riguarda, quindi, la struttura e la funzione delle m. in biologia, si rimanda alla voce MEMBRANE BIOLOGICHE.

Bibliografia

Clark A., *Ion Transport Across Membranes*, 1954, Academic Press, New York.
Rothfield L. I. ed., *Structure and Function of Biological Membranes*, 1971, Academic Press, New York.
Teorell T., in *Progress in Biophysics*, **3**, 1953, Pergamon Press, London.

MARTINO GRANDOLFO

MEMBRANE BIOLOGICHE

F. *membranes biologiques*. - I. *biological membranes*. - T. *biologische Membranen*. - S. *membranas biológicas*.

SOMMARIO

Generalità

Già verso la metà del secolo scorso i microscopisti avevano ipotizzato l'esistenza di un involucro cellulare, troppo sottile per essere osservato al microscopio ma in grado di mantenere l'integrità della cellula, dotato di selettività nei confronti dei soluti e quindi con funzioni di barriera osmotica. In base a tali ipotesi di lavoro vennero determinate molte proprietà della membrana [m.] plasmatica, fino a proporne dei modelli strutturali, e ciò prima ancora di poterla osservare direttamente al microscopio elettronico e di riconoscere altre strutture membranose presenti nella cellula che si ritrovano come involuppo degli organelli citoplasmatici, quali i motocondri, i lisosomi, etc. Oltre a quella di regolazione degli scambi di materia, di cui ci occuperemo principalmente, alla m. plasmatica sono state attribuite poi molte funzioni. Oggi si ammette che essa sia deputata al riconoscimento di altre cellule, anticorpi e agenti regolatori, al legame di virus e tossine, e regoli la distribuzione spaziale e l'attività di svariati complessi funzionali ad essa legati.

Lo studio delle proprietà di trasporto ed elettriche delle m. viene spesso effettuato considerandole semplicemente una fase a prevalente estensione bidimensionale, deputata alla separazione di altre fasi e allo svolgimento di funzioni connesse con quelle di queste ultime. D'altra parte, per investigare la cinetica e i meccanismi delle funzioni di m. è indispensabile conoscerne la struttura e il suo rapporto con le funzioni chimicofisiche. Il primo approccio mira alla descrizione più compatta possibile della fenomenologia di m. Il secondo fornisce, oggi, masse enormi di informazioni, che però sono ancora lungi dall'essere organizzate in un insieme organico e non sono quindi sempre confrontabili con i risultati del primo metodo di ricerca. Le conoscenze più complete riguardano la m. plasmatica del globulo rosso e di alcuni microrganismi, le fibre muscolare e nervosa e un certo numero di epiteli. Per quanto riguarda gli organelli è stato approfondito in particolare lo studio della m. mitocondriale.

Composizione e struttura

La massa delle m. plasmatiche è costituita da lipidi per una frazione compresa fra il 25 e il 60% e, per un massimo del 10%, da carboidrati. Il resto è costituito da proteine. Vi è almeno qualche decina di molecole di lipidi per ogni proteina, quanto basta per rivestire la cellula con uno strato bimolecolare. L'analisi elettroforetica della frazione proteica solubilizzata con tensioattivi dimostra l'esistenza di frazioni interamente proteiche e di proteine coniugate con polisaccaridi. Le prime sono molto numerose, ma quelle principali sono poche, 3 nel globulo rosso. Lo spettro delle glicoproteine è ancora più semplice: nell'eritrocita una sola banda principale, accompagnata da altre minori. I lipidi si classificano nelle categorie dei fosfolipidi (per lo più fosfatidilcolina, sfingomielina, fosfatidiletanolamina e fosfatidilserina), lipidi neutri (in particolare colesterolo) e glicolipidi (coniugati con polisaccaridi). Sono stati identificati anche dei solfolipidi. La composizione in lipidi varia molto da un tipo di m. all'altro e dipende anche dalla dieta, dalla temperatura e dall'età del soggetto (Wallach, 1972; Singer e Nicholson, 1972; Bretscher, 1973; Robinson, in Parsons, 1975).

La struttura di una m. dipende certamente dalle funzioni che svolge. Si ammette comunque che l'organizzazione strutturale sia all'incirca sempre la stessa, così come le proteine ubbidiscono tutte a leggi comuni che ne definiscono la struttura sterica. In fase acquosa i lipidi formano facilmente delle strutture ordinate, costituite da un foglietto bimolecolare con le teste polari dei lipidi rivolte verso l'esterno e le code apolari affacciate l'una contro l'altra. Agitando con ultrasuoni una sospensione di lipidi si formano spontaneamente delle vescichette chiuse (*liposomi*), la cui parete fornisce uno spettro di diffrazione dei raggi X tipico di un film bimolecolare e simile a quello ottenibile con frammenti di m. plasmatica. Se ora si immagina che le proteine rimangano adsorbite esternamente al foglietto lipidico, a contatto con le teste polari dei lipidi, si ottiene il modello di m. di Danielli (fig. 1).

Questo modello può spiegare molte proprietà delle m. biologiche ed è stato di importanza fondamentale per la programmazione di esperimenti cruciali (Stoeckenius e Engelman, 1969; Hendler, 1971).

Trattando cellule intere con enzimi proteolitici o sostanze che reagiscono con le proteine marcandole irreversibilmente, si osserva che solo alcune proteine, quelle verosimilmente disposte sulla superficie esterna della m. plasmatica, risultano degradate o marcate. Operando con la medesima procedura su frammenti di m., si trova invece che tutte le proteine rimangono marcate. Quindi non esistono proteine all'interno del foglietto lipidico, però alcune lo devono attraversare. Alcune proteine si staccano poi dalla m. con trattamenti molto blandi, mentre altre richiedono un drastico trattamento con tensioattivi, incompatibile con l'ipotesi dell'adsorbimento sul foglietto lipidico. Inoltre, date la forma globulare e le notevoli dimensioni delle proteine, il sandwich di Danielli dovrebbe risultare molto più spesso di quanto osservato in microscopia elettronica (generalmente meno di 10 nm). Anche l'aspetto a tre strati osservato con questa tecnica può venire spiegato con modelli diversi. Infine è possibile disgregare alcune m. in particelle lipoproteiche dalle quali si può ricostruire la struttura originaria, funzionante. Di qui la proposta di modelli a subunità (Stoeckenius e Engelman, 1969; Wallach, 1972), nei quali la m. è costituita da unità elementari giustapposte (fig. 2). È stato anche proposto un modello a cristallo proteico (Vanderkooi e Green, 1971), con le proteine disposte regolarmente, come in un cristallo, e gli interspazi riempiti da lipidi (fig. 3). Questo modello può spiegare la struttura di m. ad elevato contenuto di proteine di dimensioni uniformi, come si verifica nei segmenti terminali delle cellule fotocettrici. In altre m. invece le diverse proteine possono avere dimensioni molto diverse e comparire con frequenze che differiscono di molti ordini di grandezza. Inoltre la marcatura differenziale mostra che la distribuzione delle proteine sulle due facce delle m. plasmatiche

Fig. 1. Modello di m. secondo Danielli. La freccia indica un poro polare. (*Da Capraro, Cresseri, Marro*).

A B C

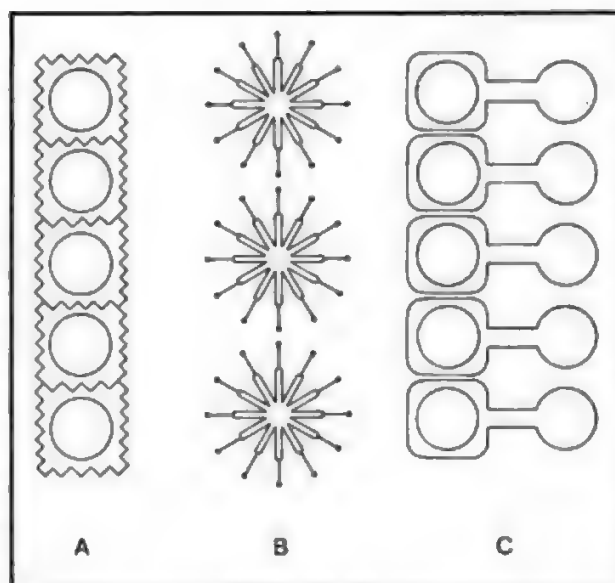



Fig. 2. *A*) M. formata da subunità globulari costituite da micelle lipidiche circondate da proteine. *B*) Micelle lipidiche. *C*) M. a subunità con aggregati funzionali esterni. (*Da Siostrand*).

70 ± 10 Å 40 ± 5 Å

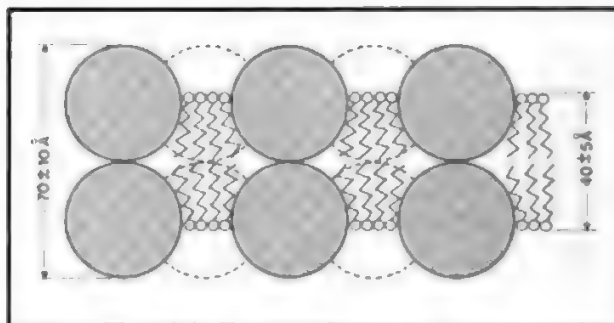



Fig. 3. M. a cristallo proteico: sezione di m. da un bastoncello della retina. (*Da Vanderkooi e Green*).

può essere molto diversa. È quindi difficile immaginare che una struttura molto regolare possa essere una caratteristica comune a tutte le m., cosa smentita anche dalle tecniche di *freeze-etching* (frattura per congelamento) associate alla microscopia elettronica. Si è infine dimostrato con studi di risonanza magnetica nucleare (NMR) che le catene lipidiche debbono possedere una notevole libertà di movimento, come in un cristallo liquido. Si è quindi giunti a ipotizzare una struttura dinamica, a mosaico fluido (Singer e Nicholson, 1972; Harrison e Lunt, 1976; Brown e Wolken, 1979), nella quale le proteine siano distribuite irregolarmente entro un foglietto bimolecolare lipidico fluido, eventualmente disponendosi in aggregati aventi precise caratteristiche funzionali. Pur essendo sempre lontani dalla formulazione di un modello generale dell'organizzazione delle m. vi è oggi accordo di massima, almeno per la maggior parte delle m., su un modello a struttura fluida con le proteine disposte irregolarmente, come nella fig. 4.

La struttura di una m., come di qualsiasi altro aggregato molecolare, è stabile quando è minimo il suo contenuto energetico, cioè quando la maggior parte possibile dell'entalpia libera di Gibbs dei componenti isolati è stata impiegata per stabilire delle interazioni. Queste sono forti e attrattive quando interagiscono regioni dello stesso tipo (idrofilo o idrofobo) di molecole lipidiche e proteiche distinte. Sono repulsive quando vengono a contatto zone dalle caratteristiche opposte. Di conseguenza le proteine si dispongono sempre in modo da favorire le interazioni idrofobiche con la matrice lipidica. La fluidità della m. consente un facile riarrangiamento di queste interazioni in seguito a una qualsiasi stimolazione chimica o fisica. Il modello a mosaico fluido è applicabile a numerose m. che possiedono funzioni enzimatiche e di trasporto. Altre m., come il rivestimento mielinico delle fibre nervose e le m. lipoproteiche di alcuni virus, sembrano invece possedere una struttura rigida (Robinson, in Parsons, 1975).

Struttura e funzione

Le proteine sono distribuite in maniera asimmetrica sui due lati delle m. All'esterno vi è una minor varietà di proteine che all'interno, asimmetria che rispecchia una diversa attività funzionale delle due facce della m. plasmatica (Malhotra, in Bittar, 1980). Nel globulo rosso le glicoproteine si trovano tutte sulla superficie esterna. I

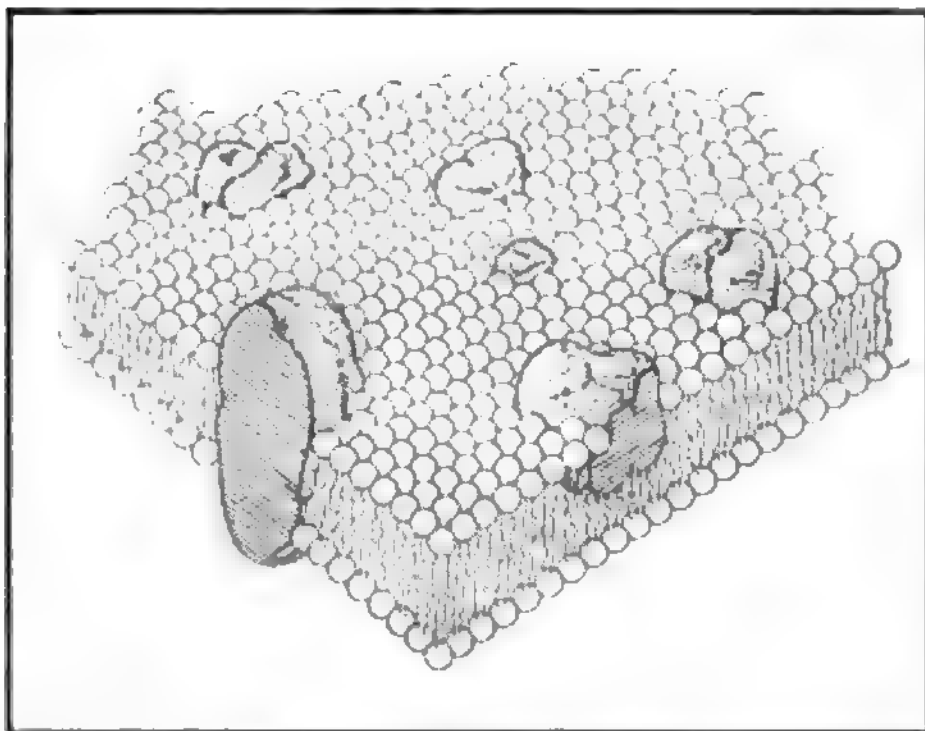



Fig. 4. M. a mosaico fluido. (*Da Singer e Nicholson*).

polisaccaridi coniugati sono catene di una decina di unità, con un forte contenuto di ac. sialico, responsabile della carica negativa dell'eritrocita che ne favorisce la dispersione nel plasma. È possibile che queste catene, associate alla funzione antigenica di recettore e altre ancora, si leghino con ponti a idrogeno, contribuendo così a irrigidire la m. (Harrison e Lunt, 1976; Lackie, in Bittar, 1980). Le funzioni enzimatiche connesse con il metabolismo avvengono invece sul lato interno della m. Infatti le ATP-asi si trovano tutte da questa parte.

Questa asimmetria indica che, malgrado la m. sia una struttura fluida, le proteine non possono passare liberamente da un lato all'altro ma solo traslare parallelamente alla sua superficie. Inoltre le proteine che attraversano interamente la m. non possono ruotare: il portare a contatto, sia pure temporaneamente, le parti idrofile esterne di una proteina con i lipidi, mentre verrebbero esposte all'ambiente acquoso le regioni idrofobe della molecola, è energeticamente impossibile. Quindi il concetto di *carrier* che trasloca la sostanza trasportata diffondendo attraverso il film lipidico, oppure ruotando su se stesso, richiede una revisione. In ogni caso i siti deputati al passaggio di ioni e di specie chimiche non liposolubili vanno ricercati proprio nelle proteine, o aggregati proteici, che attraversano la m.

Lo stesso foglietto lipidico è asimmetrico. Ciò può avere rilevanza per l'attività enzimatica, che spesso non può verificarsi in assenza di lipidi specifici. Questi non hanno quindi la sola funzione di «adesivo» per le proteine, ma fungono anche da cofattori, intervenendo nelle funzioni di m. Di qui l'ipotesi che parte dei lipidi, anziché nel doppio strato, si trovi in unità funzionali lipoproteiche, dove le interazioni idrofobiche possono contribuire a determinare la struttura sterica, e quindi l'attività, delle proteine. L'importanza dell'integrità della m. è evidente nei mitocondri, dove la fosforilazione decresce con il procedere della frammentazione dell'organello.

Una perturbazione della m. può facilmente alterare le interazioni fra una proteina e lo strato lipidico o un altro aggregato funzionale. Questi riarrangiamenti, che possono essere localizzati, trasmettersi da una faccia all'altra della m. o coinvolgere cooperativamente ampie zone della compagine strutturale, si spiegano in base alla *teoria delle transizioni allosteriche* (Radda, in Parsons, 1975). Quando un ormone, un trasmettitore chimico o un altro effettore si lega a una proteina, esso può indurre una transizione nella struttura sterica di questa, con un conseguente mutamento della reattività di altri siti di legame o di altre subunità della molecola o dell'aggregato, poste magari sull'altra faccia della m. Si innesca così il funzionamento di meccanismi di regolazione, di trasporto o di liberazione di energia (Dudel, in Nicholls, 1979). La transizione può infatti consentire il legame o il rilascio di altre molecole uguali o diverse da quella che ha iniziato il processo, il quale è possibile o proibito rispettivamente se la proteina ha legato un attivatore o un inibitore. Nei *sistemi carrier*, il trasporto di una sostanza può essere possibile o, quanto meno, facilitato, solo se tutti i siti disponibili sono saturati. È il caso del trasporto attivo di K^+ verso l'interno del globulo rosso e delle cellule epiteliali, che può avvenire solo se sono saturati i due siti disponibili, mentre contemporaneamente la medesima unità funzionale trasloca ioni Na^+ in direzione opposta (fig. 5). L'energia necessaria è data dalla scissione di ATP catalizzata da Mg^{2+}.

Altre transizioni implicano una propagazione del riarrangiamento strutturale fino a punti molto lontani da quello di origine. Questa può essere rapida solo in strut-

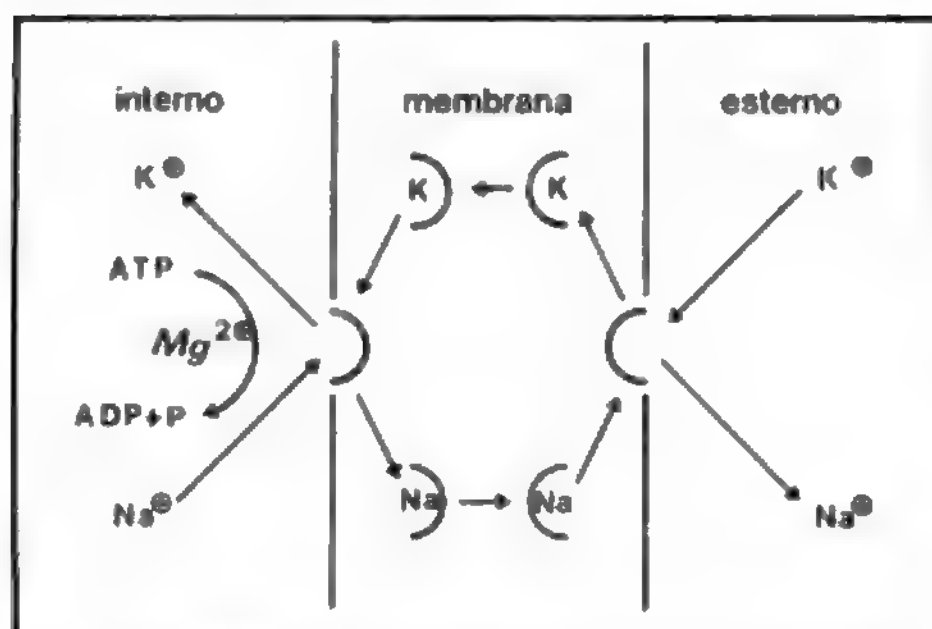



Fig. 5. Meccanismo di traslocazione del sodio e del potassio. (*Da Post*).

ture cristalloidi, come una m. costituita da subunità lipoproteiche capaci di esistere in due conformazioni, in presenza o assenza di un legante. Le m. che più si avvicinano a questo modello sono quelle delle fibre nervose, che mutano reversibilmente la permeabilità agli ioni con una transizione che si propaga lungo tutta la fibra. La m. di questa non è però costituita da un unico cristallita e la rapidità della propagazione si spiega allora postulando una diversa polarizzabilità delle proteine prima e dopo la transizione allosterica. Essa va pertanto considerata accoppiata con il campo elettrico generato dalla stimolazione (Hill e Chen, 1970). In una m. a mosaico fluido si può invece ipotizzare che, in seguito alla transizione indotta da un legante, una proteina diventi più stabile aggregandosi con altre molecole che la raggiungono diffondendo sulla superficie del foglietto lipidico (Burger, in Nicholls, 1979). Simili transizioni cooperative amplificanti l'evento iniziatore sono state osservate, ad es., nell'interazione dello sperma con l'uovo (Vaucquier, in Nicholls, 1979), dell'ormone della crescita con l'eritrocita e della colicina E1 con *Escherichia coli*.

Fenomeni di trasporto

Una delle funzioni fondamentali delle m. biologiche è quella di formare compartimenti nei quali si mantengono le condizioni chimicofisiche necessarie per lo svolgimento di determinati processi e di contribuire alla regolazione del passaggio delle specie chimiche scambiate da tali compartimenti (Kotyk e Janacek, 1975; Cremaschi e Esposito, 1977).

Trasporto di soluti

1. *Diffusione*. – Per la prima legge di Fick il flusso di materia J che attraversa una m. per unità di tempo e di superficie è direttamente proporzionale al gradiente di concentrazione $\Delta c/\Delta x$, ove Δc è la differenza di concentrazione a cavallo della m. e Δx è lo spessore di questa:

$$J = -D\ \Delta c/\Delta x \qquad (1)$$

in cui D è il coefficiente di diffusione e il segno negativo indica che la direzione del flusso è contraria a quella del gradiente. La diffusione non richiede la presenza di canali acquosi nella m., in quanto la specie trasportata può diffondere entro il film lipidico.

Si è osservato infatti che la permeabilità nei confronti di svariate specie chimiche aumenta con la solubilità di queste nei lipidi e diminuisce con le loro dimensioni. Definendo la permeabilità $P = D/\Delta x$ e il coefficiente di ripartizione $K = c_m/c_{aq}$ (c_m e c_{aq} concentrazioni del soluto all'equilibrio, rispettivamente nei lipidi di m. e nella fase acquosa), la (1) diventa

$$J = -K\ P_m\,\Delta c.$$

Se in prima approssimazione si assume per K un valore trovato per la ripartizione fra acqua e olio di oliva si osserva che P_m dipende dal peso molecolare secondo la legge empirica

$$P_m = P_0\,M_r^{-s}$$

dove P_0 è una costante, M_r è il peso molecolare relativo a quello di una sostanza standard e s è un parametro che misura la selettività della m. Questa infatti esclude tanto più rapidamente le molecole quanto maggiore è s (Lieb e Stein, 1969). Le specie non liposolubili si muovono invece preferenzialmente entro canali acquosi e allora la permeabilità e la selettività della m. sono legate al rapporto fra le dimensioni molecolari e quelle dei pori.

2. *Diffusione facilitata*. – Spesso all'aumentare del gradiente di concentrazione della specie diffondente, il flusso aumenta non linearmente fino a un valore limite. Ciò si spiega con l'intervento di un *carrier* (C), che lega la sostanza trasportata (S) e la trasloca attraverso la m. sotto forma di complesso *carrier*-soluto (CS). La velocità di trasporto dipende dalla mobilità del *carrier* e del complesso e dalla velocità di formazione e dissociazione di quest'ultimo. Se queste reazioni sono veloci rispetto alla traslocazione, esse hanno il tempo di raggiungere l'equilibrio e il flusso si determina dalle concentrazioni di equilibrio delle varie specie sulle superfici esterna (e) e interna (i) della m. (fig. 6). Dall'espressione della costante di equilibrio per la dissociazione, K, essendo la concentrazione del *carrier* sulle superfici pari a quella iniziale [C] meno la parte legata [CS], si ha

$$[CS]_e = \frac{[C]\,[S]_e}{K + [S]_e} \qquad [CS]_i = \frac{[C]\,[S]_i}{K + [S]_i}. \qquad (2)$$

Il flusso del complesso CS è dato dalla (1) con $\Delta c = [CS]_i - [CS]_e$, quindi

$$J_{CS} = J_S = -\frac{D}{\Delta x}\,[C]\,K\,\frac{[S]_i - [S]_e}{(K + [S]_i)(K + [S]_e)}. \qquad (3)$$

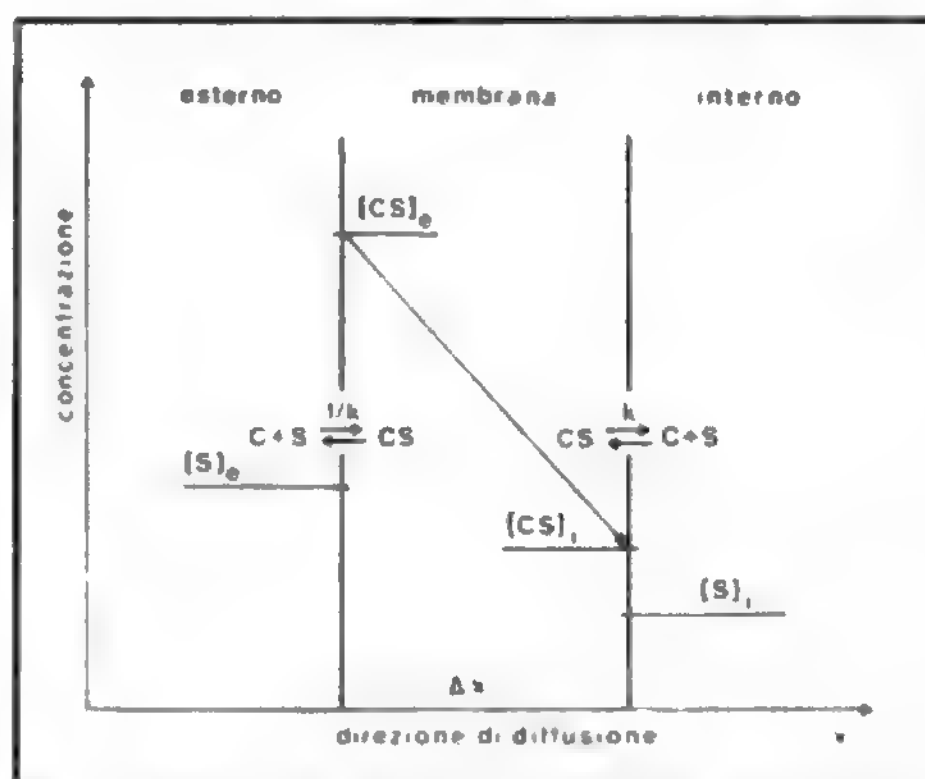



Fig. 6. Schema delle reazioni che avvengono sulla superficie della m. nel trasporto facilitato. Per la spiegazione v. testo.

La diffusione facilitata avviene quindi solo da concentrazioni elevate verso concentrazioni più basse, come la diffusione semplice.

Il trasporto facilitato è caratterizzato da una grande specificità, in quanto il complesso fra *carrier* e substrato si forma solo se entrambi soddisfano a determinate caratteristiche chimiche e stereochimiche. Lo si osserva, ad es., nel trasporto del glicoso e altri monosaccaridi attraverso la placenta, la barriera ematoencefalica e il globulo rosso, nell'assorbimento del ferro e della Vit. B_{12} nell'intestino e nei globuli rossi e nell'assorbimento del calcio attraverso l'orlo a spazzola delle cellule intestinali. I monosaccaridi vengono tutti trasportati da un solo *carrier* non specifico, infatti l'aumento di concentrazione di uno zucchero inibisce il trasporto di altri con minore affinità per il *carrier* (Davson, 1970).

Il meccanismo di trasporto dipende dalla natura del *carrier*. Se questo è una piccola molecola che forma un complesso liposolubile, come la valinomicina con il potassio, il complesso può effettivamente muoversi entro il film lipidico, oppure può formarsi un canale selettivo che attraversa la m. Gli inibitori del trasporto facilitato degli zuccheri sono però inibitori enzimatici, come la florizina, il dinitrodifluorobenzene, i mercuriali e vari anestetici. Ciò indica che il *carrier* è una proteina che trasloca il substrato mediante una transizione allosterica (fig. 7).

3. *Diffusione con scambio.* – Nella diffusione facilitata le molecole temporaneamente legate al *carrier* possono scambiarsi con molecole identiche marcate con un isotopo radioattivo, che diffonde così più rapidamente di quanto ci si attende. Il fenomeno è stato osservato, ad es., per il glicoso nel globulo rosso e per il sodio nel muscolo di rana. Lo stesso può avvenire con scambio di molecole diverse che utilizzano il medesimo *carrier*, come l'istidina e il triptofano nell'ascite di Ehrlich o i monosaccaridi nel globulo rosso. Ciò si spiega se l'energia di attivazione per la reazione:

$$\text{sostanza}_1 + \textit{carrier}\text{-sostanza}_2 \rightarrow \rightarrow \text{sostanza}_2 + \textit{carrier}\text{-sostanza}_1$$

è inferiore a quella per la reazione:

$$\text{sostanza}_1 + \textit{carrier} \rightarrow \textit{carrier}\text{-sostanza}_1.$$

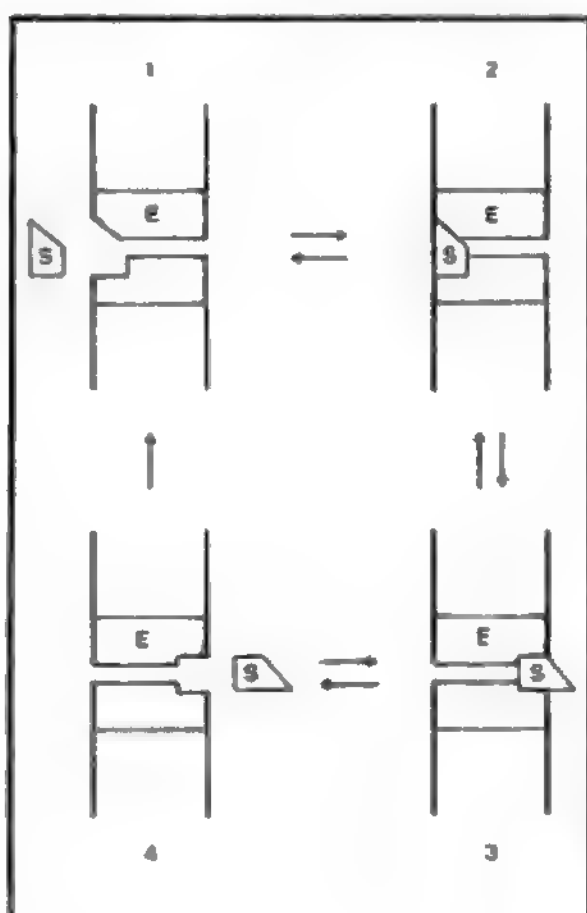



Fig. 7. Ipotetico meccanismo di traslocazione del substrato (S) nel trasporto facilitato.

Un aumento massiccio della concentrazione della specie che diffonde con scambio, sostanza$_1$ nell'esempio provoca l'inibizione del trasporto dell'altra, che viene completamente esclusa dal *carrier* (inibizione per competizione), come osservato per gli zuccheri di cui sopra.

Consideriamo ora la (3), che descrive il trasporto facilitato della sostanza S secondo gradiente di concentrazione. Aggiungendo all'esterno una seconda sostanza che compete con la prima nel legame con il *carrier*, $[CS]_e$ dato dalla prima delle (2) diminuisce e S può mettersi a fluire contro il suo gradiente di concentrazione (*controdiffusione*). Non si tratta di trasporto attivo perché l'energia necessaria per il trasporto contro gradiente non è fornita dal metabolismo bensì dal flusso secondo gradiente della seconda sostanza. Il glicoso, che, essendo metabolizzato velocemente, fluisce sempre nel verso del suo gradiente di concentrazione, provoca facilmente il controtrasporto di altri zuccheri. L'insulina, accelerando il trasporto del glicoso, accelera anche la controdiffusione degli altri zuccheri, analogamente all'anossia. Controdiffusione può aversi anche se l'aggiunta di una specie, magari non trasportata, modifica l'affinità del substrato per il *carrier*. Diffusione facilitata, con scambio e controdiffusione sono state considerate la prova dell'esistenza di *carriers* mobili, ma è stato dimostrato che le medesime cinetiche possono aversi con *carriers* fissi.

4. *Trasporto per trascinamento.* – Il trasporto di soluti attraverso barriere in cui è accertata la presenza di canali acquosi, ad es. gli spazi intercellulari negli epiteli, può essere accoppiato a un flusso d'acqua. Ciò è dovuto a un'interazione frizionale fra acqua e soluto, per cui la prima trascina il secondo (*solvent drag*). Un trascinamento analogo può aversi anche per interazioni frizionali fra soluti distinti, come saccaroso e urea nella pelle di rana. Simili interazioni possono evidentemente aversi solo se le sostanze interagenti permeano attraverso un canale comune.

5. *Trasporto attivo.* – Nei casi suddetti un eventuale rapporto fra trasporto e attività metabolica può essere solo indiretto, nei limiti in cui quest'ultima possa modificare i gradienti di concentrazione. Sono peraltro praticamente universali dei fenomeni di trasporto, per lo più contro gradiente di potenziale elettrochimico, la cui entità è correlata al metabolismo. Essi possiedono molte caratteristiche in comune con il trasporto facilitato. Presentano infatti una cinetica a saturazione con velocità iniziale dipendente dalla concentrazione della sostanza trasportata, sono molto specifici, sono inibiti da sostanze che si legano alle proteine e, spesso, il trasporto di una sostanza è legato a quello in direzione opposta di una seconda. A differenza del trasporto facilitato, una fase della traslocazione richiede sempre l'erogazione di energia, rendendo asimmetrico il processo. Definiamo quindi il *trasporto attivo* come un flusso di materia termodinamicamente accoppiato alle reazioni chimiche metaboliche.

Il trasporto attivo è un meccanismo importantissimo per l'accumulo o l'escrezione selettivi delle più svariate sostanze, ad es. l'accumulo endocellulare di potassio e l'escrezione del sodio. Anche l'assorbimento intestinale degli aminoacidi e degli zuccheri è, almeno in parte, un processo attivo, come il riassorbimento nel tubulo renale e il trasporto di calcio attraverso la parete basale delle cellule dell'epitelio intestinale e nella fibra muscolare.

Per quanto riguarda il meccanismo del trasporto attivo, si accetta comunemente l'intervento di un *carrier* accoppiato con una ATPasi, che eventualmente può essere lo stesso *carrier*. Peraltro poco o nulla si sa sull'effettivo meccanismo di traslocazione. Si è già accennato alle diffi-

coltà che si oppongono all'idea di un *carrier* rotante. È stato proposto che il legame substrato-*carrier* consenta la formazione di un canale entro la molecola proteica. Altri hanno suggerito che il *carrier* sia una proteina contrattile (Kotyk e Janacek, 1975). È stato anche proposto un meccanismo termodiffusivo dovuto al gradiente locale di temperatura prodotto dalla scissione dell'ATP (Gaeta, 1973). L'energia liberata in tale processo può anche influire sulla strutturazione dell'acqua, in particolare di quella legata alle proteine, la quale ha sicuramente importanza nell'accumulo di soluti (Schufle e coll., 1976; Wiggins, 1971; Ling e coll., 1963).

Nel caso delle fosfotransferasi batteriche è stato suggerito che l'energia derivata dalla scissione di ATP venga utilizzata per trasformare la sostanza trasportata anziché per rendere possibile la transizione allosterica del *carrier*. I lavori più recenti nel campo della bioenergetica hanno infine consentito di sostanziare con numerosi dati di fatto l'*ipotesi chemiosmotica* di Mitchell (1979). In questa teoria, che deriva dalle basi fondamentali dell'elettrochimica, la traslocazione di un gruppo (effetto osmotico) è associata al trasferimento chimico ed è resa possibile da un'opportuna configurazione topologica del sistema. Ciò consente anche di spiegare l'apparente paradosso secondo cui una reazione chimica, intrinsecamente priva di caratteristiche direzionali, può dare origine a un flusso direzionale. La teoria di Mitchell ha ottenuto successi sostanziali nella descrizione del funzionamento dei mitocondri e dei cloroplasti.

L'identificazione delle proteine dei sistemi di trasporto si effettua generalmente: *a*) confrontando con metodi di marcatura le differenze tra campioni normali e mutanti privi del trasporto della sostanza considerata; *b*) determinando se la proteina isolata lega il substrato; *c*) determinando se esso interagisce con una fonte di energia; *d*) cercando di ricostruire il sistema di trasporto dai componenti separati e purificati (Kotyk e Janacek, 1975).

A tutt'oggi sono state isolate e caratterizzate proteine in grado di legare selettivamente varie sostanze trasportate in numerose cellule e tessuti e talvolta è stato possibile ricostruire il sistema di trasporto. Uno dei sistemi più studiati è quello della *pompa sodio-potassio*, comune a tutte le cellule (Jørgensen, 1975; Skou, 1975). ATPasi sodio-potassiche Mg^{2+}-dipendenti sono state rinvenute in numerosissimi tessuti di varie specie animali (Bonting e coll., 1962). La massima concentrazione di ATPasi si ha nella sostanza grigia del cervello, seguono il rene, il muscolo e gli eritrociti. Non è detto che si tratti sempre della medesima proteina, le caratteristiche funzionali sono peraltro sempre molto simili. I siti ATPasici $Na^+ - K^+$ sono sempre molto pochi: da qualche decina a qualche decina di migliaia per cellula. I pesi molecolari delle proteine che li compongono sono mal noti, si aggirano però sulle centinaia di migliaia di dalton. Sono state identificate anche ATPasi coinvolte nel trasporto di anioni e idrogenioni (Bonting e coll., 1980).

L'intervento di proteine nei sistemi di trasporto spiega come ne sia possibile la determinazione genetica, studiata in particolare nel globulo rosso di pecora, ove il trasporto è legato alle caratteristiche antigeniche. È stato anche osservato che il trasporto di galattosidi e altri carboidrati in *Escherichia coli* può venire indotto incubando il microrganismo in un mezzo contenente il substrato. In questo e altri casi simili si è ipotizzato che venga indotta la sintesi di qualche proteina (permeasi) che rende possibile il trasporto.

6. *Fenomeni elettrici connessi al trasporto di ioni.* – Ogni movimento di ioni attraverso una membrana va

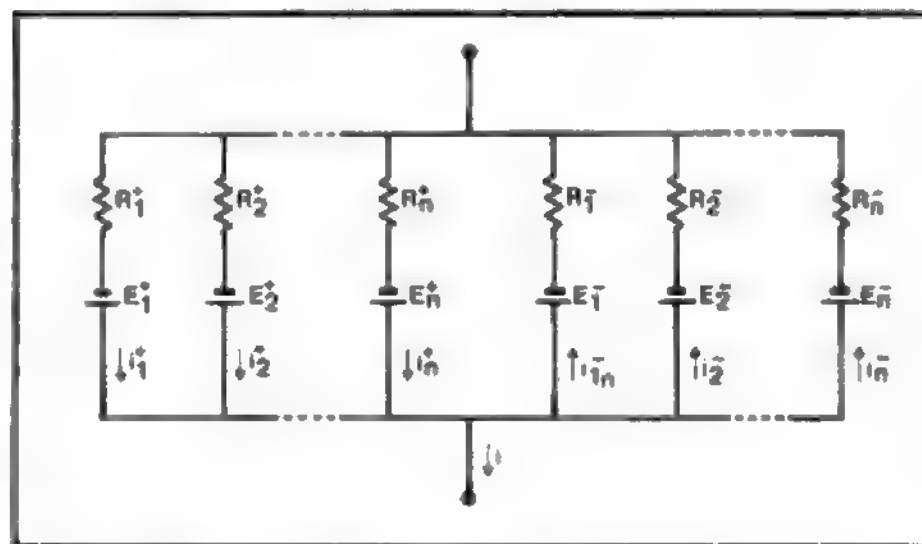



Fig. 8. Equivalente elettrico di una m. con trasporto passivo di ioni. Le frecce indicano il verso positivo delle correnti convenzionali di cariche positive. Per la spiegazione v. testo.

considerato come una corrente elettrica e non è quindi sostenuto solo da un gradiente di concentrazione ma anche dalla differenza di potenziale elettrico (ddp) fra le due facce della m.

Simmetricamente, un movimento di ioni può generare una ddp. Consideriamo una m. non selettiva, che separi due soluzioni a diversa concentrazione di un elettrolita uni-univalente (NaCl, KCl, HCl, etc.). Attraverso la m. si stabilisce una ddp $V_2 - V_1$, detta di giunzione liquida o diffusionale, dovuta al fatto che i due ioni fluiscono con velocità diversa lungo il gradiente di concentrazione e quindi si ha un trasporto netto di cariche.

$$V_2 - V_1 = \frac{RT}{F} \frac{u^- - u^+}{u^+ + u^-} \ln \frac{c_2}{c_1} \qquad (4)$$

dove R è la costante dei gas, T la temperatura assoluta, F il farad ovvero la carica di una mole di elettroni o protoni, u la mobilità degli ioni, cioè la velocità con cui si muovono trascinati da un campo elettrico unitario, e c la concentrazione del sale. Se la m. è perfettamente selettiva, cioè non consente il passaggio di uno dei due ioni, una delle mobilità è nulla e la (4) si riduce alla legge di Nernst

$$V_2 - V_1 = \pm \frac{RT}{F} \ln \frac{c_2}{c_1}.$$

Essendo impedito il passaggio di uno ione, non può esserci flusso di sale attraverso una membrana idealmente selettiva. La legge di Nernst, quindi, descrive una situazione di equilibrio, a differenza della (4). Se ora abbiamo una m. di spessore d che

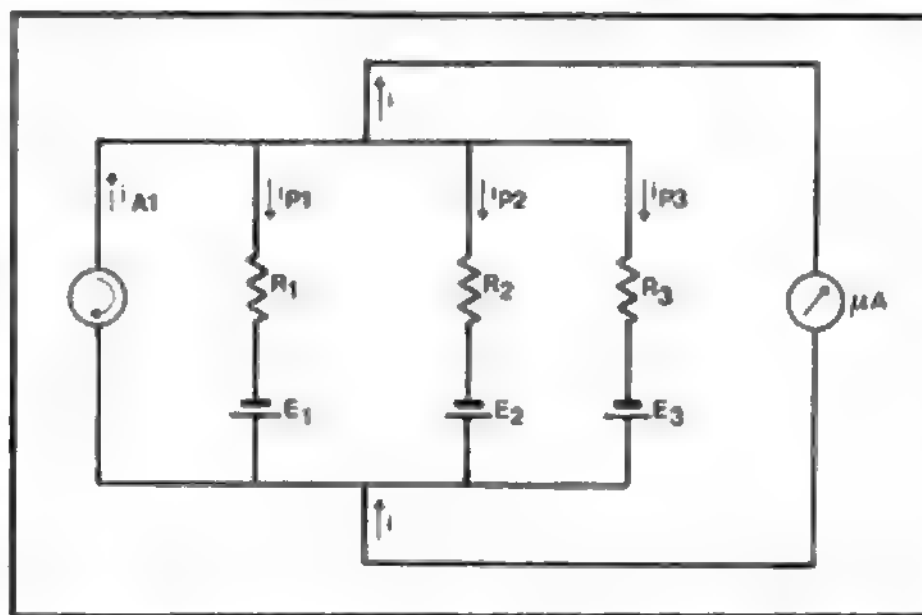



Fig. 9. Equivalente elettrico di una m. che trasporta attivamente il catione 1 e passivamente i cationi 1 e 2 e l'anione 3. Le frecce indicano il verso positivo delle correnti convenzionali di cariche positive. Per la spiegazione v. testo.

separa due soluzioni di elettroliti 1 e 2 fra cui esiste una ddp $V_2 - V_1$, la trattazione di Nernst e Planck fornisce

$$FJ_i^+ \int_0^d \frac{dx}{Fu_i^+ c_i^+} = -\frac{RT}{F} \ln \frac{(c_i^+)_2}{(c_i^+)_1} - (V_2 - V_1)$$
$$-FJ_i^- \int_0^d \frac{dx}{Fu_i^- c_i^-} = \frac{RT}{F} \ln \frac{(c_i^-)_2}{(c_i^-)_1} - (V_2 - V_1). \tag{5}$$

Nel membro a sinistra i prodotti FJ_i^+ e $-FJ_i^-$ fra il farad e i flussi dello i-esimo catione o anione rappresentano le correnti elettriche prodotte da tali flussi e l'integrale rappresenta la resistenza per unità di superficie della m. A destra si ha la differenza fra la ddp di concentrazione di Nernst e la ddp effettivamente presente fra le due soluzioni. Una m. può quindi venire descritta mediante un analogo elettrico costituito da pile e resistenze (fig. 8). Ogni ramo di tale circuito descrive il flusso di un singolo ione sotto l'effetto della ddp e della differenza di concentrazione transmembrana, secondo le (5). Si può tener conto del pompaggio attivo inserendo nell'analogo un generatore di corrente per ogni ione pompato (fig. 9). Se si azzera la ddp transmembrana cortocircuitando attraverso un microamperometro ideale (senza resistenza) si misura la somma algebrica di tutte le correnti e, se $E_1 = E_2 = ... = E_n = 0$, cioè se sono nulle tutte le forze elettromotrici di Nernst ovvero se le due soluzioni di perfusione sono uguali, si può misurare solo la corrente dovuta al trasporto attivo. Questa misura si effettua in pratica con il sistema di *voltage clamp* proposto da Cole, Ussing e da Hodgkin e Huxley. Mediante un generatore di corrente regolabile si eroga una corrente tale da azzerare la ddp spontanea della m., misurata con un voltmetro (V; fig. 10). Questa corrente equivale a quella che si avrebbe nel cortocircuito e quindi al trasporto attivo fra soluzioni di perfusione identiche. Gli ioni trasportati si scaricano infatti sugli elettrodi erogatori.

Gli analoghi delle figg. 8 e 9 descrivono correttamente il comportamento di una m. in condizioni stazionarie. Quando si vogliano misurare con un *voltage clamp* le correnti ioniche associate a un transitorio rapido, ad es. un potenziale d'azione, occorre tener conto del fatto che le m. presentano una certa capacità. Le misure di impedenza di m. cellulari possono venire infatti interpretate in base a un analogo costituito da resistenze e condensatori (fig. 11) (Schanne e coll., 1978). Inoltre i potenziali d'azione sono accompagnati da notevoli variazioni di con-

Fig. 10. Circuito di Ussing per erogare la corrente di azzeramento del potenziale transmembrana (corrente di corto circuito) o per mantenere quest'ultimo ad un valore prefissato (*voltage clamp*). Per la spiegazione v. testo.

Fig. 11. Analogo elettrico di una m. che tiene conto della sua capacità. Per la spiegazione v. testo.

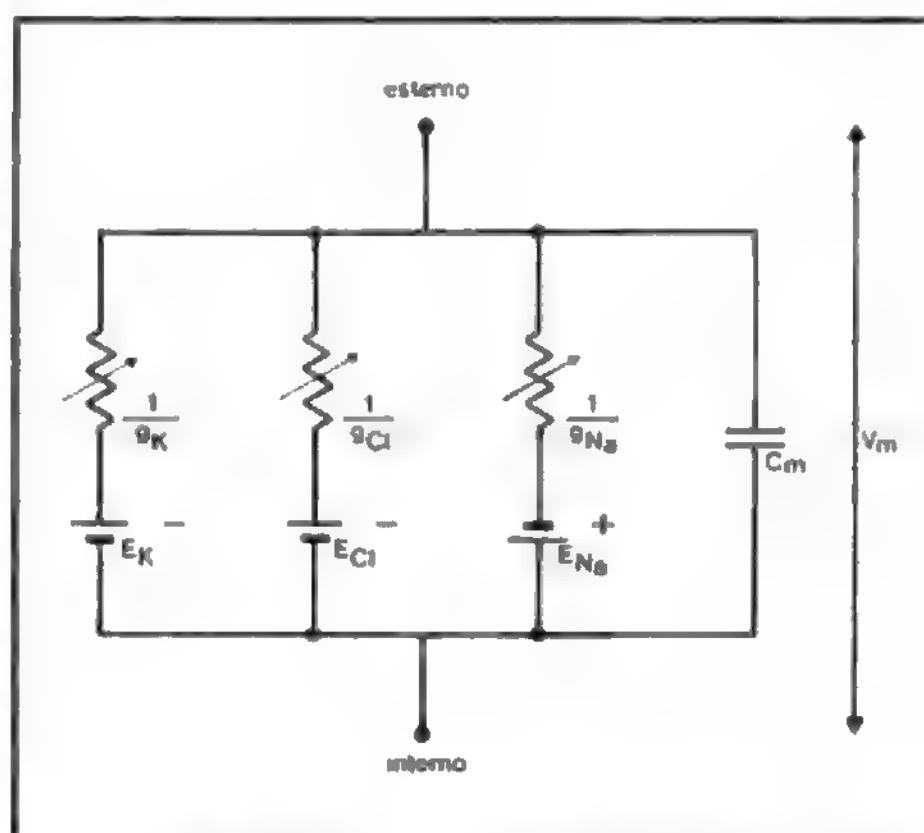
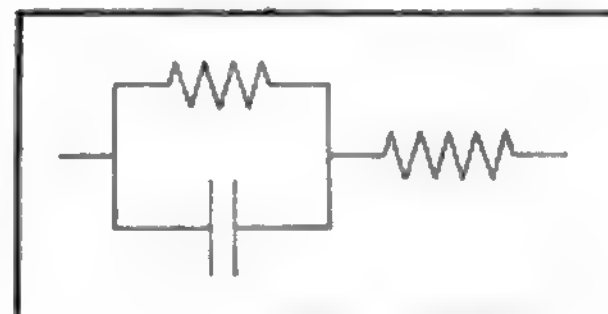



Fig. 12. Analogo elettrico della m. della fibra nervosa o muscolare. Sono rappresentati solo i trasporti passivi di Na^+, K^+ e Cl^- e non è considerata la pompa sodio-potassio, che mantiene costanti e lontane dall'equilibrio le concentrazioni ioniche interna ed esterna, producendo la ddp di riposo. Per la spiegazione v. testo. (*Da Katz*).

duttanza della m., per cui l'analogo elettrico delle m. di fibre nervose e muscolari può venire rappresentato come in fig. 12, dove le resistenze sono variabili.

Trasporto d'acqua

1. *Filtrazione.* – La filtrazione, ovvero il trasporto d'acqua attraverso un mezzo poroso sotto l'azione di un gradiente di pressione idrostatica, è un meccanismo molto importante per la formazione, ad es., del liquido interstiziale e dell'urina nel glomerulo. In generale il volume filtrato per unità di tempo e di superficie (flusso volumetrico, J_v) è proporzionale alla differenza di pressione idrostatica Δp (legge di Darcy)

$$J_v = L_p \Delta p \tag{6}$$

dove L_p, intrinsecamente negativo, è detto coefficiente di permeabilità idraulica. Se i pori sono canali cilindrici di raggio r e perpendicolari alle facce della m. avente spessore Δx, la massa d'acqua trasportata per unità di tempo dm/dt è data dalla legge di Poiseuille, facilmente riconducibile alla (6)

$$\frac{dm}{dt} = -\frac{n\pi r^4 \rho}{8\eta} \frac{\Delta p}{\Delta x} \tag{7}$$

dove n è il numero dei pori, ρ la densità dell'acqua e η la sua viscosità. In assenza di gradiente di pressione l'acqua marcata con un tracciante T diffonde lungo i pori secondo la legge di Fick (1) che, essendo $JA_p = dm_T/dt$

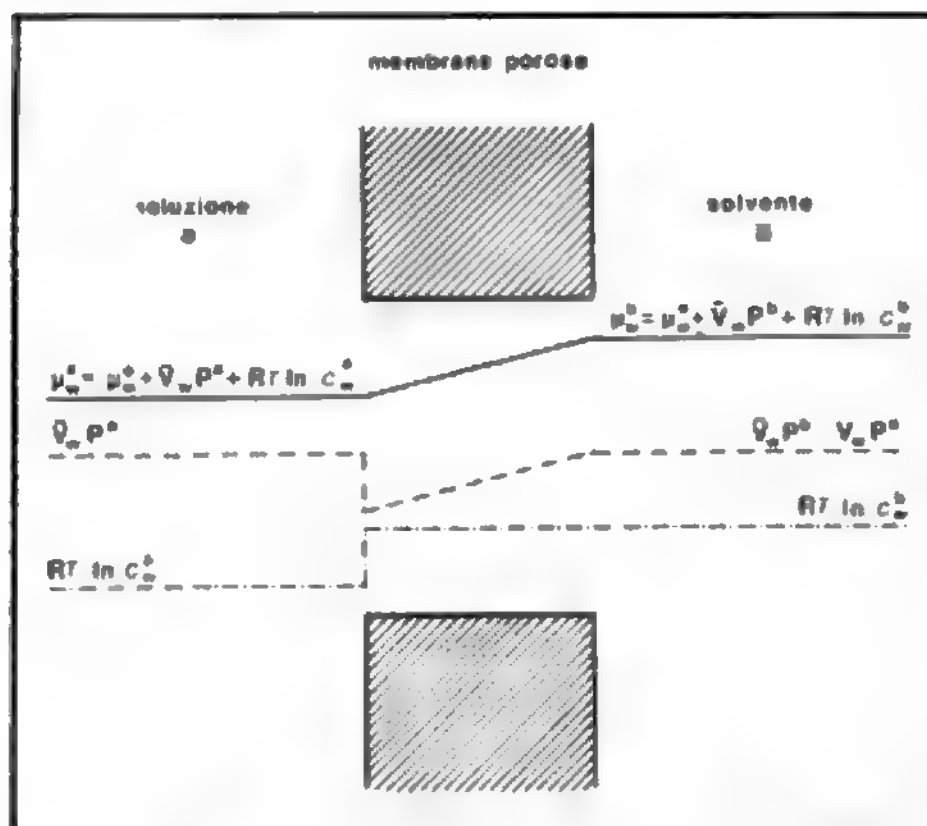



Fig. 13. Il potenziale chimico dell'acqua sale linearmente entro un canale acquoso di una m. porosa che separa una soluzione dal solvente puro perché in condizioni stazionarie il gradiente del potenziale chimico è costante. Se la m. è idealmente selettiva, il canale contiene solo acqua, e la componente $RT \ln c_w$ del potenziale chimico ha l'andamento a gradino segnato dalla linea a tratto e punto. Ne deriva che l'andamento della componente $\bar{V}_w P$ è quello della linea tratteggiata. La pressione osmotica del soluto impermeante provoca quindi una differenza di pressione idrostatica uguale e contraria tra le due estremità del canale.

con l'area dei pori $A_p = n\pi r^2$, si scrive

$$\frac{dm_T}{dt} = -A_p D_T \frac{\Delta c_T}{\Delta x}. \tag{8}$$

La (7) e la (8) costituiscono un sistema nelle incognite A_p e r e consentono quindi di ricavare il numero dei canali e il loro diametro. Per il globulo rosso si ha r = 0,35 nm. È possibile introdurre nella trattazione correzioni per la tortuosità dei canali e per tener conto del fatto che l'area libera per la diffusione è inferiore alla sezione dei canali. I risultati sono comunque scarsamente attendibili perché in canali così piccoli l'acqua tende a strutturarsi (Schufle e coll., 1976) e non può più venire considerata un continuo in quanto le sue molecole hanno dimensioni molto vicine a quelle dei canali.

2. *Osmosi.* – Separando due soluzioni con una m. permeabile all'acqua ma non al soluto si osserva un flusso di solvente dalla soluzione più diluita verso la più concentrata. Questo dipende linearmente dalla differenza di concentrazione del soluto Δc o, meglio, dalla differenza di pressione osmotica $\Delta\Pi = \Phi RT\Delta c$, in cui Φ è il coefficiente osmotico. Se la m. è idealmente semipermeabile, $\Delta\Pi$ ha un effetto identico a quello di una Δp uguale e contraria.

In effetti il potenziale chimico dell'acqua è

$$\mu_w = \mu_w^\circ + \bar{V}_w p + RT \ln c_w$$

dove μ_w° è il potenziale chimico standard, $\bar{V}_w$ il volume molare dell'acqua, c_w la sua concentrazione e p la pressione idrostatica. Nella filtrazione c_w ai due lati della m. è uguale e rimane $\Delta\mu_w = \bar{V}_w \Delta p$; nell'osmosi è invece $\Delta p = 0$ e risulta $\Delta\mu_w = RT \ln(c_w^b/c_w^a)$. Ora, entro un canale della m. che separa le fasi a (soluzione) e b (solvente puro), escludendo il soluto, la funzione $RT \ln c_w$ ha un andamento a gradino (fig. 13). Il gradiente di potenziale chimico $\Delta\mu_w/\Delta x$ in condizioni stazionarie è costante, altrimenti il flusso varierebbe, e quindi μ_w ha andamento lineare fra a e b. Ne segue che la pressione idrostatica deve subire un brusco abbassamento all'imbocco del canale, per poi risalire al valore $p^b = p^a$. Ciò spiega le analogie tra filtrazione e osmosi, che è pure un meccanismo importante di trasporto d'acqua negli organismi.

Per soluti di piccole dimensioni le m. porose non si comportano come idealmente permeabili e il soluto diffonde nel canale. La funzione $RT \ln c_w$ non ha più l'andamento della fig. 13, la Δp che muove l'acqua è minore di quella teoricamente possibile $\Delta p_{teor} = -\Delta\Pi$ e il coefficiente di proporzionalità fra J_v e $\Delta\Pi$ non è più L_p come nella (6). Si scrive allora

$$J_v = L_{pD}\,\Delta\Pi \tag{9}$$

dove compare il coefficiente di flusso osmotico L_{pD}, positivo e, in valore assoluto, minore di L_p. Staverman ha introdotto il coefficiente di riflessione σ, determinato dal rapporto fra la pressione osmotica misurata come Δ capace di bloccare J_v e $\Delta\Pi$. Infatti, se agiscono contemporaneamente Δp e $\Delta\Pi$, dalla sovrapposizione dei flussi di filtrazione e osmotico (6) e (9) si ottiene

$$J_v = L_p\,\Delta p + L_{pD}\,\Delta\Pi \tag{10}$$

che per $J_v = 0$ diventa

$$\left(\frac{\Delta p}{\Delta\Pi}\right)_{J_v = 0} = -\frac{L_{pD}}{L_p} = \sigma$$

σ è normalmente un numero positivo compreso fra 0 e 1, può venire messo in relazione con le dimensioni dei canali acquosi e misura la probabilità che una molecola di soluto, incontrando la m., venga respinta da questa. Può peraltro aversi L_{pD} negativo, e quindi σ negativo, con la conseguenza di un flusso d'acqua dalla soluzione più concentrata verso quella più diluita, detto osmosi anomala o inversa. Questo fenomeno, che si verifica con m. cariche e soluti molto polari o elettroliti, viene usato in processi di purificazione delle acque e può avere importanza biologica.

3. *Diffusione.* – La diffusione dell'acqua è del tutto analoga alla diffusione dei soluti e può venire seguita con l'aiuto di traccianti quando sia $\Delta p = \Delta\Pi = 0$. Se $\Delta\Pi \neq 0$ si ha osmosi, che ha caratteristiche diverse dalla diffusione. Infatti i coefficienti di permeabilità osmotica dell'acqua risultano superiori a quelli misurati per diffusione. Ai flussi d'acqua osmotico e idraulico si sovrappone sempre una componente diffusiva, la cui importanza aumenta rapidamente al decrescere delle dimensioni dei pori, fino a superare quella degli altri tipi di trasporto per raggi dei pori inferiori a 0,5 nm. La diffusione è il solo meccanismo di trasporto d'acqua quando non vi siano canali acquosi che attraversino la m. In questi casi la permeabilità osmotica uguaglia quella diffusionale. È possibile che l'acqua venga intrappolata in microvacuoli che si formano nella compagine lipidica e migrano a causa dell'agitazione termica delle catene lipidiche.

4. *Ultrafiltrazione.* – Consideriamo due fasi 1 e 2 separate da una m. semipermeabile e contenenti soluzioni acquose di un soluto con $c_1 > c_2$. Per la (9) si ha osmosi da 2 verso 1 ma, applicando in 1 una pressione idrostatica, può aversi, per la (10), un'inversione del flusso con un conseguente aumento della concentrazione del soluto in 1 che dipende dal valore del coefficiente di riflessione. L'ultrafiltrazione è importante nel rene e nello scambio fra capillari e liquido interstiziale.

5. *Trascinamento.* – Si è già visto che un flusso d'acqua può trascinare dei soluti. Simmetricamente, sempre per interazione frizionale, l'acqua può seguire il flusso di un soluto. Ad es. una molecola che si muove entro un canale acquoso trascina sempre dell'acqua di idratazione e può inoltre spingere innanzi altre molecole d'acqua, anche contro il suo gradiente di potenziale chimico (osmosi inversa, codiffusione, elettrosmosi). Questo fenomeno è stato osservato in vari organi.

6. *Elettrosmosi*. – È un trascinamento d'acqua da parte di ioni che si muovono in un canale acquoso seguendo un campo elettrico. È stata invocata per spiegare il trasporto d'acqua in membrane capaci di mantenere una ddp, ma la sua esistenza pare accertata solo nelle alghe *Chara* e *Nitella*. L'elettrosmosi è sempre accompagnata da un flusso osmotico dovuto alle elevate concentrazioni di elettrolita che si formano negli strati limite a contatto con la m. e quindi è probabile che possa dare un contributo al trasporto d'acqua, senza però essere l'unico meccanismo che genera il flusso. Per interazione frizionale tra ioni e solvente è possibile anche il trascinamento dei primi da parte di un flusso d'acqua dovuto a una differenza di pressione idrostatica (*streaming current* o corrente di flusso) e lo stabilirsi di una ddp, detta *streaming potential* o potenziale di flusso.

Pinocitosi

In moltissime cellule si ha l'inglobamento di fluido esterno in seguito alla formazione di invaginazioni della m. cellulare, che poi si staccano formando un microvacuolo detto pinosoma. L'inglobamento per pinocitosi viene indotto da proteine, virus, aminoacidi e ioni, soprattutto se positivi, ed è preceduto da una transizione strutturale della m., accompagnata da una diminuzione della sua resistenza elettrica. Non si può affermare che la pinocitosi sia un meccanismo di trasporto non selettivo. Pare infatti accertato che è preventivamente richiesto il legame della sostanza da inglobare sulla superficie della m., la quale può possedere dei recettori superficiali (Kotyk e Janacek, 1975). In effetti la pinocitosi avviene spesso solo in zone definite della m., ove si formano piccole cavità con un addensamento di particelle di ca. 8,5 nm di diametro (Orci e Perrelet, 1973). Un meccanismo che funziona in senso inverso alla pinocitosi è stato postulato per le cellule che formano dei granuli di materiale da espellere.

Termodinamica del trasporto

Per definizione, quando avviene trasporto di materia o di energia si è in condizioni di non equilibrio. La termodinamica classica, trattando esclusivamente delle condizioni di equilibrio o delle trasformazioni fra stati di equilibrio, non serve quindi per la descrizione dei fenomeni di m. Un approccio globale a tali fenomeni deve pertanto fondarsi sulla termodinamica dei processi irreversibili, la quale correla la dinamica dei fenomeni con l'eccesso di entropia prodotta nel corso del processo. In un sistema aperto agli scambi di materia e di energia, in cui avvenga un processo qualsiasi, la variazione complessiva di entropia dS è somma della produzione interna, dovuta all'irreversibilità d_iS e della variazione d_eS, associata agli scambi con l'esterno. Per il secondo principio della termodinamica è necessariamente $d_iS > 0$. In condizioni di equilibrio $dS = d_eS = d_iS = 0$; in un sistema aperto può però aversi $dS = 0$ se si verifica che $d_eS = d_iS$. Il sistema cede allora all'esterno la produzione interna di entropia, mantenendosi stazionario nel tempo. La velocità di produzione di entropia $P = d_iS/dt$ è comunque sempre positiva e non comporta necessariamente, come si è lungamente ritenuto, un aumento del disordine del sistema, fino al raggiungimento di un equilibrio corrispondente al massimo disordine. Non si potrebbero spiegare, infatti, né fenomeni semplici, come l'accrescimento di un cristallo, né, tanto meno, fenomeni biologici. Anzi, quando la produzione di entropia è particolarmente elevata, perché il processo si svolge molto lontano dall'equilibrio, il sistema può organizzarsi spontaneamente, formando quello che Prigogine (1971; 1979) chiama una struttura dissipativa perché l'energia «dissipata» sotto forma di produzione di entropia provoca la strutturazione spaziale o temporale del sistema. Quando in un sistema aperto si stabilisce una strutturazione per cui si ha un minimo di produzione di entropia il processo in atto è stabile. Di qui l'importanza della valutazione della produzione di entropia e della sua correlazione con i fenomeni di trasporto, cosa che si fa comunemente secondo un'approssimazione lineare, valida, non troppo lontana dall'equilibrio, che ha avuto molte applicazioni in biologia (Katchalsky e Curran, 1965; Tonnelat, 1977).

In un sistema costituito da una m. che separa due fasi costituite da n sostanze che fluiscono liberamente, la produzione di entropia per unità di tempo e di volume, detta funzione di dissipazione, è data da

$$\Phi = J_1 \, \Delta\tilde{\mu}_1 + J_2 \, \Delta\tilde{\mu}_2 + \dots + J_n \, \Delta\tilde{\mu}_n \qquad (11)$$

ossia dalla somma dei prodotti dei flussi di ogni sostanza per la rispettiva differenza di potenziale elettrochimico. Sostituendo ai potenziali elettrochimici delle grandezze più maneggevoli come differenze di pressione idrostatica, pressione osmotica e potenziale elettrico, si può ridurre la (11) a una forma più immediata. Per es., per un sistema isotermo costituito da acqua e da un elettrolita si può scrivere

$$\Phi = J_v \, \Delta p + J_d \, \Delta\Pi + I \, \Delta V$$

dove i tre addendi rappresentano rispettivamente le energie impiegate per sostenere il flusso volumetrico di soluzione, quello diffusionale del soluto e il trasporto di cariche (corrente elettrica per unità di superficie). Si noti come quest'ultimo addendo rappresenti la ben nota legge di Joule della potenza elettrica. Se il sistema non fosse isotermo occorrerebbe aggiungere pure il prodotto del flusso di calore per la differenza di temperatura a cavallo della m. È possibile tener conto anche della dissipazione della reazione chimica associata al trasporto attivo, introducendo un flusso di reazione chimica J_r e la relativa affinità A_r, seguendo, per es., il suggerimento di Kedem che propone di prendere il consumo di ossigeno come misura di J_r. Si ottiene così una funzione di dissipazione utile per la descrizione, almeno di prima approssimazione, dei processi di trasporto attraverso una m. biologica:

$$\Phi = J_v \, \Delta p + J_d \, \Delta\Pi + I \, \Delta V + J_r A_r. \qquad (12)$$

I flussi che compaiono nella (12) sono descritti dalle seguenti equazioni fenomenologiche lineari:

$$\begin{aligned} J_v &= L_p \, \Delta p + L_{pD} \, \Delta\Pi + L_{pE} \, \Delta V + L_{pA} \, A_r \\ J_d &= L_{Dp} \, \Delta p + L_D \, \Delta\Pi + L_{DE} \, \Delta V + L_{DA} \, A_r \\ I &= L_{Ep} \, \Delta p + L_{ED} \, \Delta\Pi + L_E \, \Delta V + L_{EA} \, A_r \\ J_r &= L_{Ap} \, \Delta p + L_{AD} \, \Delta\Pi + L_{AE} \, \Delta V + L_A \, A_r. \end{aligned} \qquad (13)$$

Queste costituiscono un sistema con una matrice di coefficienti fenomenologici che dovrebbe essere simmetrica ($L_{ik} = L_{ki}$) se si potesse ritenere valido il teorema di simmetria di Onsager, cosa per lo meno dubbia per una m. biologica. Queste relazioni tengono conto degli accoppiamenti fra flussi distinti e quindi non solo della dipendenza di un flusso dalla forza generalizzata che lo sostiene direttamente ma anche dalla sua dipendenza dalle forze che sostengono gli altri flussi. L'esistenza di simili relazioni lineari tra forze e flussi con matrice dei coefficienti fenomenologici simmetrica è stata verificata sperimentalmente in numerosi casi, facendo uso di sistemi inorganici. Esistono anche numerose verifiche parziali su sistemi biologici (pelle di rana, cistifellea, vescica, intestino, tubulo renale). Si osserva però in questi casi che, quando i valori delle forze generalizzate agenti sul sistema diventano molto grandi, si verificano degli scostamenti dalla linearità (Diamond, 1966; Celentano e coll., 1978), pur potendosi

sempre applicare la teoria in un intorno delle condizioni fisiologiche (Monticelli e coll., 1975).

Nella prima delle (13) si riconoscono i coefficienti di filtrazione L_p e di flusso osmotico L_{pD} delle (6), (9) e (10). Vi compaiono inoltre il coefficiente L_{pE} di accoppiamento fra J_v e ΔV (elettrosmosi) e il contributo del trasporto attivo. Ciò non significa che esista trasporto attivo d'acqua con qualche *carrier* accoppiato al metabolismo. V'è accordo generale sul fatto che l'acqua segue passivamente il gradiente locale stazionario di pressione osmotica prodotto dal trasporto attivo di soluto. Il flusso diffusionale di quest'ultimo, J_d, è accoppiato alla differenza di pressione osmotica tramite il coefficiente L_D. A questo si sommano i contributi dell'ultrafiltrazione $L_{Dp}\Delta p$, del trascinamento da parte della ddp transmembrana e del trasporto attivo. Anche la corrente ionica che attraversa la m. è somma di quattro contributi di diversa origine, in parte già visti, che qui vengono descritti unitariamente. Per quanto riguarda J_r, che dipende direttamente dall'affinità, è noto dalla chimica fisica che differenze di pressione e di potenziale elettrico possono influenzare il decorso di una reazione. La presenza di J_r nel sistema (13) ha messo in evidenza grosse difficoltà di base, che non hanno comunque inficiato l'utilità pratica della trattazione termodinamica. Se come misura di J_r si assume il consumo di ossigeno è difficile determinare quale parte di questo sia effettivamente legata al trasporto. Inoltre le reazioni ossidative avvengono in condizioni molto lontane dall'equilibrio, dove la relazione fra J_r e A_r non è lineare. È quindi necessario prendere in considerazione il flusso di una reazione direttamente legata al trasporto e che si svolga in condizioni di quasi equilibrio, cosa che richiede una conoscenza dei meccanismi di traporto più approfondita di quanto non si abbia oggi. Va anche notato che, nelle (13) i flussi sono grandezze direzionali (vettoriali), come anche tutte le forze generalizzate che li sostengono tranne A_r. Si è già visto come la teoria chemiosmotica di Mitchell consenta di spiegare, grazie all'organizzazione spaziale della reazione chimica stessa, l'apparente violazione del principio di Curie in seguito all'accoppiamento di grandezze vettoriali e scalari. Va notato infine che, oltre agli accoppiamenti tra flussi e forze, le (13) descrivono anche quelli fra flusso e flusso e fra forza e forza (Katchalsky e Curran, 1965), ad es., non solo si ha elettrosmosi per l'azione di ΔV (con $\Delta p = \Delta \Pi = 0$) ma si può avere un flusso volumetrico indotto da I. Dalle prima e terza delle (13) si vede infatti che, con le condizioni suddette $J_v = I\, L_{pE}/L_E$. Sempre dalla (13) si ricava che, con $I = J_d = 0$ si ha un potenziale di flusso indotto da J_v e, nelle stesse condizioni, si ricava la relazione $\Delta V = -\Delta p\, L_{Ep}/L_E$ fra la ddp e la differenza di pressione idrostatica. Con il formalismo della termodinamica dei processi irreversibili è quindi possibile descrivere in maniera unitaria tutti i fenomeni di trasporto e vengono convenientemente sottolineate le difficoltà inerenti alla separazione delle singole componenti di flusso. In particolare è molto facile introdurre componenti estranee nella determinazione del coefficiente di riflessione (Celentano, 1975).

Fenomeni non lineari e oscillatori

Il secondo principio della termodinamica stabilisce che in un sistema chiuso e isolato in cui avvenga un fenomeno l'entropia aumenta mentre l'energia libera diminuisce fino al raggiungimento dell'equilibrio, dove l'entropia è massima e l'energia libera è minima. Analogamente, l'equilibrio per un sistema meccanico corrisponde a un minimo di energia potenziale e un qualsiasi oggetto elastico lasciato a se stesso tende a raggiungere tale minimo con oscillazioni smorzate. Se poi v'è un intervento esterno, per es. la molla in un orologio, le oscillazioni permangono indefinitamente. Qualcosa di analogo avviene in un sistema chimico. Nei sistemi biologici, poi, le oscillazioni sono molto comuni e presentano periodicità notevolmente diverse: ricordiamo i ritmi circadiani, l'attività ritmica del cuore, le oscillazioni nella glicolisi, nella biosintesi, nella respirazione dei mitocondri e così via (Prigogine e coll., 1969; Nicolis e Portnow, 1973).

Aspetti termodinamici e cinetici

Uno stato stazionario, come si è detto, è stabile quando la produzione di entropia è minima, cioè se una variazione nella produzione di entropia $\delta^2 P$ per una variazione contemporanea dei flussi δJ_i e delle forze δX_i è positiva. Poiché la funzione di dissipazione (11) è una produzione di entropia per unità di tempo e di volume $\Phi = \Sigma_i J_i X_i$, quanto sopra si può scrivere

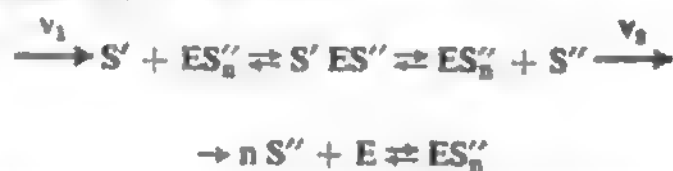
$$\delta^2 P = \int_V (\Sigma_i \, \delta J_i \, \delta X_i)\, dV > 0 \qquad (14)$$

con l'integrale esteso a tutto il volume V del sistema.

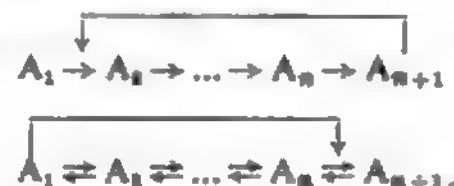
Se i flussi sono funzione lineare delle forze, come nelle (13), la disequazione (14) è sempre soddisfatta. Per i sistemi non lineari, molto lontani dall'equilibrio, il segno della (14) può invertirsi. Compare allora un'instabilità del sistema cui consegue la formazione di una struttura dissipativa. Tali strutture sono la conseguenza di una distribuzione spaziale non omogenea di materia e di energia e si stabiliscono improvvisamente, in seguito a un periodo di instabilità, quando la forza generalizzata che sostiene il processo (l'affinità per una reazione chimica) raggiunge un valore critico.

L'instabilità del sistema che segue l'inversione di segno della (14) può produrre, invece che una struttura dissipativa organizzata nello spazio, lo stabilirsi di un'organizzazione temporale periodica (Prigogine e Lefever, 1971). Sel'kov (1968) ha studiato una catena di reazioni simile a quella fra ATP (S'), fosfofruttochinasi (E) e ADP (S'')

$$\xrightarrow{v_1} S' + ES''_n \rightleftarrows S'\,ES'' \rightleftarrows ES''_n + S'' \xrightarrow{v_2}$$

$$\rightarrow n\,S'' + E \rightleftarrows ES''_n$$

la soluzione del sistema di equazioni cinetiche mostra che, partendo da una condizione instabile, le concentrazioni di S' e S'' giungono a un regime di oscillazione stabile se le rispettive velocità di apporto v_1 e di eliminazione v_2 sono costanti (fig. 14). In generale, sono possibili oscillazioni temporali quando si abbia una successione di reazioni chimiche con una retroazione che attiva o inibisce la prima reazione da parte del prodotto dell'ultima, o anche viceversa, come nelle

$$A_1 \rightarrow A_2 \rightarrow \dots \rightarrow A_n \rightarrow A_{n+1}$$

$$A_1 \rightleftarrows A_2 \rightleftarrows \dots \rightleftarrows A_n \rightleftarrows A_{n+1}.$$

Se l'effettore della retroazione è il prodotto dell'ultima reazione, esso può agire sulla prima anche se le reazioni intermedie non sono reversibili. Nel caso contrario tutte le reazioni devono essere reversibili. Un analogo familiare di questi fenomeni è costituito dall'oscillazione (fischio) di un amplificatore elettronico

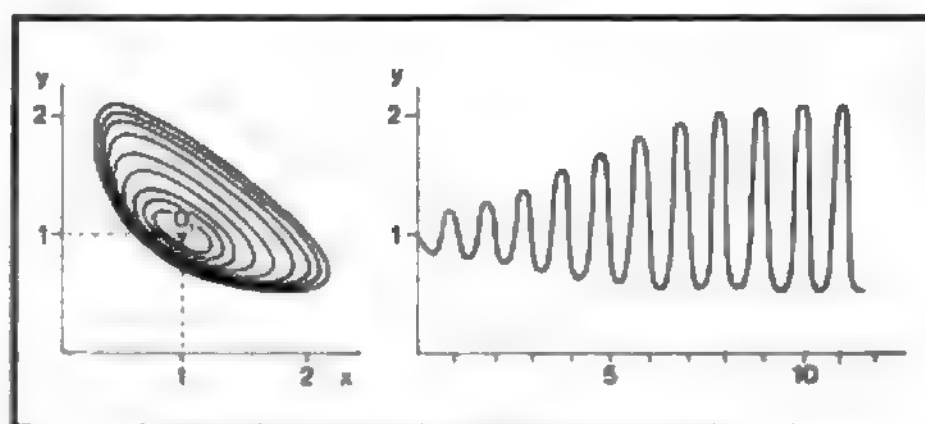



Fig. 14. Partendo da un punto di instabilità, le concentrazioni del substrato (x) e del prodotto (y) oscillano intorno ad O_1 e pervengono gradualmente a percorrere un ciclo limite stabile. *A destra* è riportato l'andamento nel tempo della concentrazione di y, che tende ad oscillare con ampiezza costante. (*Da Sel'kov*).

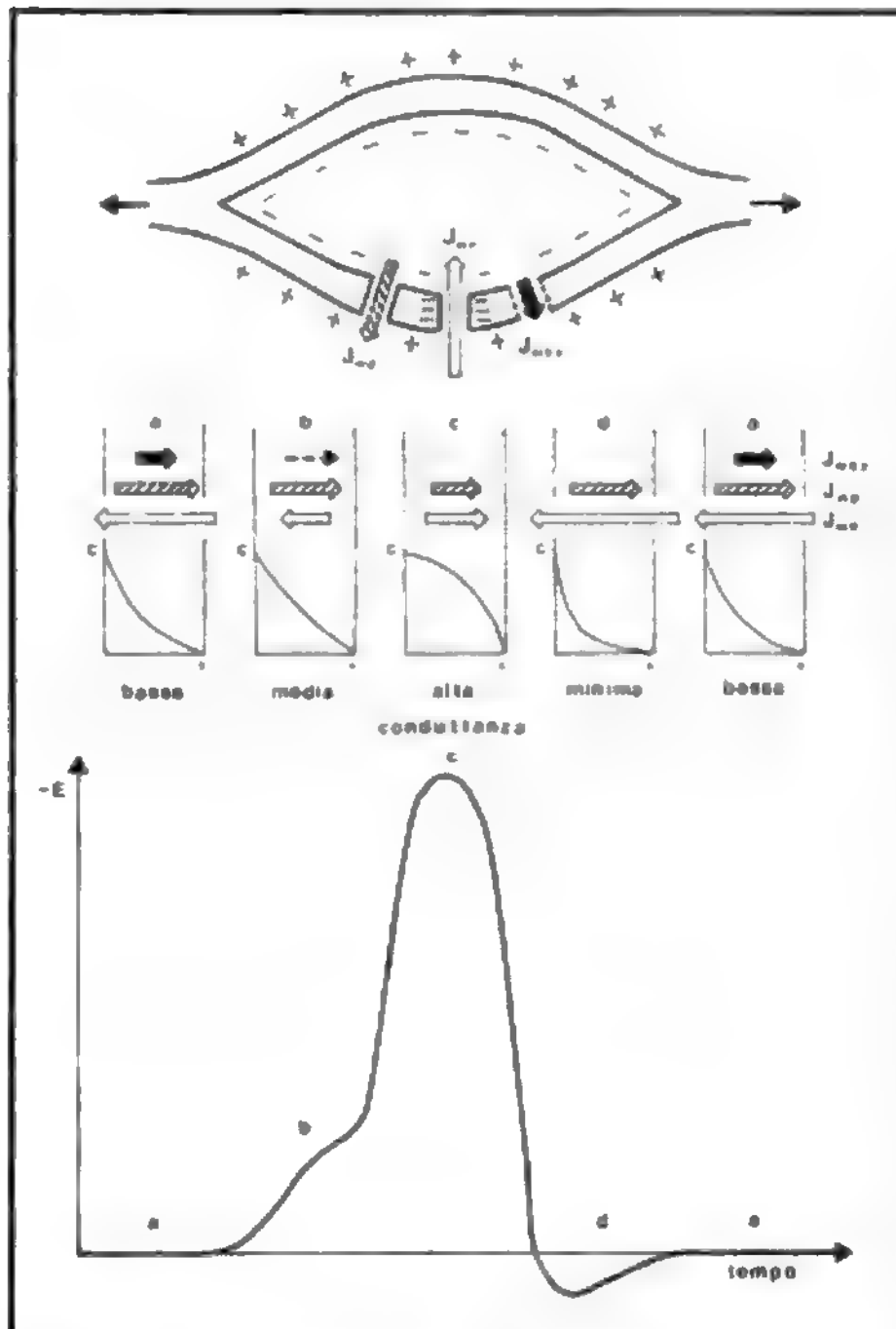



Fig. 15. *In alto* il meccanocettore di Teorell. *Al centro* l'andamento dei flussi d'acqua e delle concentrazioni dell'elettrolita entro i canali carichi nel corso di un ciclo di oscillazione, insieme ai corrispettivi cambiamenti di conduttanza. *In basso* l'andamento di un potenziale d'azione con l'indicazione delle zone corrispondenti alle fasi a, b, c, d riportate *al centro*. Per la spiegazione v. testo. (*Da Teorell, modificata*).

mal controreazionato. Le reazioni appena viste costituiscono dei cicli catalitici, nel senso che, a parte un apporto e un'uscita di materia, tutte le sostanze che partecipano al ciclo si trovano invariate al termine del percorso. Questa situazione è stata studiata in particolare da Eigen e Schuster (1979). Essi hanno dimostrato come possano anche formarsi degli ipercicli, cicli in cui ogni sostanza partecipa contemporaneamente a un altro ciclo secondario. Questi ipercicli non solo possono autorganizzarsi, ma, in seguito all'amplificazione di piccole perturbazioni, possono evolvere producendo altri ipercicli stabili con modalità evolutive che ricordano molto da vicino l'evoluzione di Darwin.

Una terza possibile conseguenza dell'inversione di segno della (14) può essere la transizione fra due stati stazionari, come nei fenomeni tipo *tutto o nulla* quali le transizioni delle m. eccitabili.

Il meccanocettore di Teorell

Il modello di Teorell (1971) è costituito da una cellula con m. dotata di pori, parte neutri e parte con carica negativa (fig. 15). A riposo la cellula è al massimo turgore, il trasporto attivo produce una corrente ionica costante, i, e la ddp è negativa. Attraverso i pori carichi fluisce una corrente passiva pari a i che trascina un flusso elettrosmotico d'acqua J_{we}. Questo è uguale alla somma della fuoriuscita attraverso i pori neutri J_{wp} e dell'extraflusso J_{wex}, dovuto all'aumento di porosità delle m. molto distese, come in fig. 15, *in alto*, che mostra pure il profilo di concentrazione nel poro carico. Stirando la cellula diminuiscono il volume e la pressione con la relazione mostrata in fig. 16. La superporosità e J_{wex} si annullano, J_{wp} diminuisce per la diminuita pressione e J_{we} diviene minore di J_{wp} perché deve uscire dell'acqua. Ciò produce un innalzamento del profilo di concentrazione nei pori per cui la conduttanza si innalza (fig. 15, *al centro*) e la m. si depolarizza. La depolarizzazione inverte J_{we} mentre J_{wp} cala ancora perché la cellula si svuota e la pressione diminuisce (fig. 15, *in basso*). A questo punto, per il grande aumento di conduttanza, il flusso ionico torna a crescere aumentando J_{we} verso l'interno e quindi la pressione interna e J_{wp}. Questa situazione si mantiene fino a raggiungere un'iperpolarizzazione della m., da cui si torna alla situazione di partenza per ricominciare il ciclo. Si osserva un comportamento oscillante simile a quello dei meccanocettori, con frequenza di oscillazione funzione della pressione di stimolazione.

Fig. 16. Andamento della differenza di pressione ΔP tra interno ed esterno del meccanocettore di Teorell in funzione del suo volume V. Quando la cellula è rilasciata la pressione interna è uguale a quella esterna e piccole variazioni di volume avvengono senza variazioni di pressione. Questa poi sale col volume, prima rapidamente e poi lentamente, quando la m. distesa diviene molto permeabile e viscosa, come nel caso del globulo rosso prossimo alla lisi.

Membrane complesse

Le m. complesse, tipicamente gli epiteli, sono state studiate spesso con un approccio a scatola chiusa, per descriverne il comportamento complessivo, che risulta assai simile a quello delle m. semplici. In particolare, i meccanismi di trasporto rientrano nelle categorie già elencate e la descrizione dei fenomeni elettrici porta ai medesimi analoghi circuitali (Kotyk e Janacek, 1975; Cremaschi e Esposito, 1977). Per la maggiore complessità di vari fenomeni risulta peraltro spesso indispensabile considerare l'effettiva struttura della m., schematizzata con più barriere che separano spazi connessi in serie o in serie e parallelo (Ussing e Leaf, in Giebisch e coll., 1978). Tali spazi possono venire trattati come compartimenti omogenei, ma anche questa può rivelarsi una semplificazione inaccettabile, ad es. per il trasporto d'acqua negli spazi intercellulari.

La più semplice schematizzazione di un epitelio, in grado però di spiegare molti fenomeni, è costituita da due m. in serie, con uno spazio intermedio. Le caratteristiche fondamentali della pelle di rana, che trasporta attivamente il sodio mentre è impermeabile al potassio, sono state spiegate da Ussing con un modello del genere (fig. 17).

È anche possibile spiegare il trasporto d'acqua contro

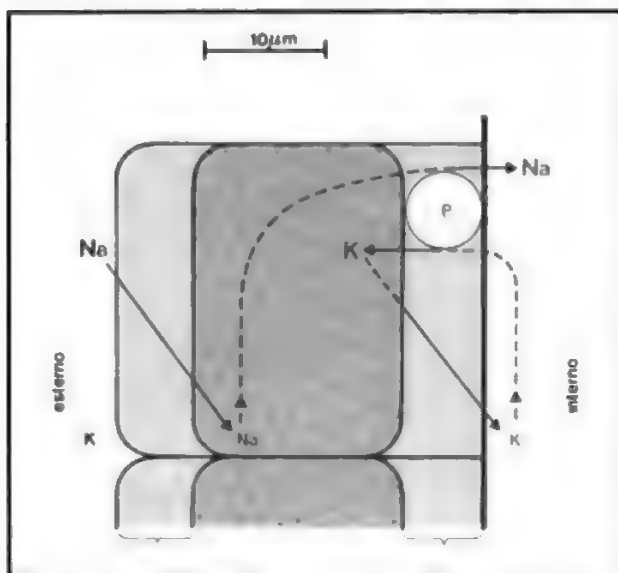



Fig. 17. La m. esterna delle cellule responsabili del trasporto attivo nella pelle di rana è permeabile al sodio, che diffonde passivamente verso l'interno, mentre è impermeabile al potassio. Il contrario avviene a livello della m. interna, sulla quale è situata la pompa sodio-potassio. Si ha così un trasporto direzionale di Na^+, mentre gli ioni K^+ circolano tra cellula e mezzo interno e non vengono perduti all'esterno. (*Da Koefoed-Johnsen*).

gradiente di potenziale chimico come un'osmosi indotta dal trasporto attivo di un soluto. Consideriamo infatti il sistema di fig. 18, costituito da tre compartimenti separati da due m., una semipermeabile e l'altra molto porosa. In 1 vi è una soluzione, in 2 un'altra soluzione più concen-

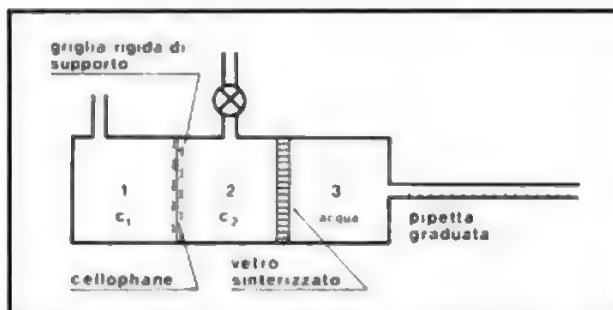



Fig. 18. Se nel compartimento 2 si mantiene un'elevata concentrazione di un soluto che non può diffondere in 1 a causa della m. semipermeabile, mentre i compartimenti 2 e 3 sono separati solo da una barriera grossolanamente porosa, 2 richiama acqua da 1 e si ha un trasporto netto da 1 a 3 malgrado in 3 vi sia inizialmente solo acqua distillata.

trata e in 3 acqua. Se il volume del compartimento 2 non varia, un volume di soluzione uguale a quello di acqua assorbita da 1 per osmosi deve spostarsi in 3. Si ha quindi un flusso da 1 a 3 che può mantenersi indefinitamente se il gradiente osmotico fra 1 e 2 viene tenuto stazionario dal trasporto attivo (Curran e McIntosh, 1962). Si ritiene che questo meccanismo di trasporto d'acqua abbia validità universale. Ad es., la cistifellea, come molti altri epiteli, è compartimentata come in fig. 19 e la presenza di trasporto attivo sulle pareti laterali delle cellule 1 assicura un'elevata concentrazione di NaCl nei canali laterali 2, che richiama acqua dal lume. I canali riversano poi il loro contenuto nel compartimento 3, dove scorrono i capillari di drenaggio. Lo scambio diretto fra cellule e connettivo è poco importante. Le giunzioni intercellulari (*tight junctions*) della superficie mucosa di questi epiteli

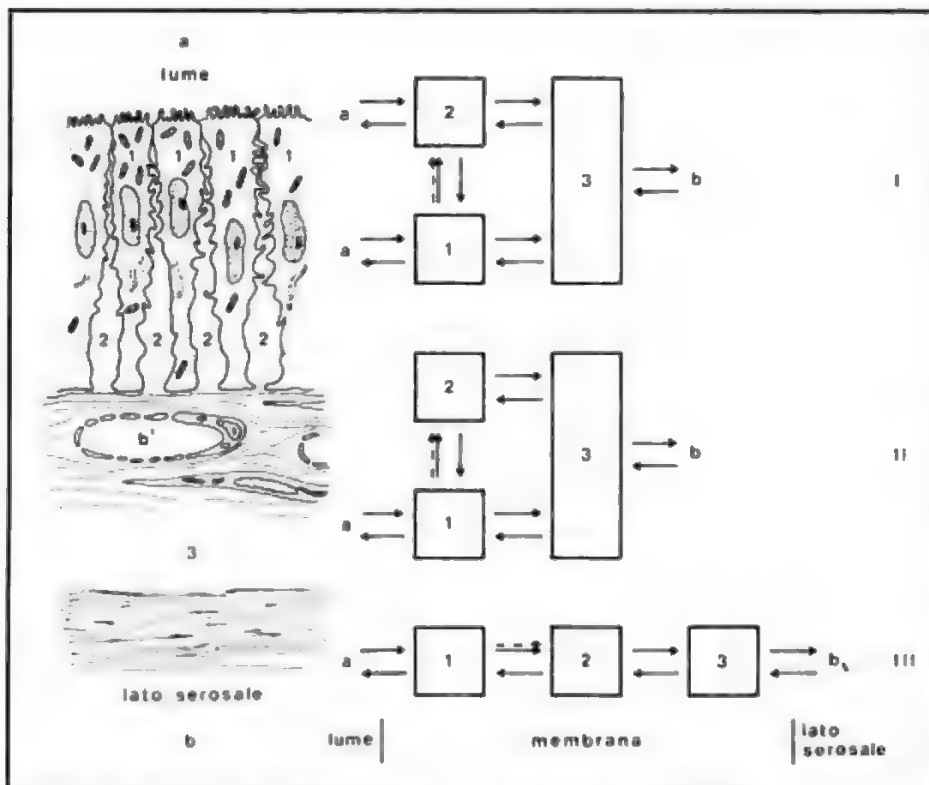



Fig. 19. La parete della cistifellea è costituita da un epitelio a cellule colonnari intercalate da spazi intercellulari chiusi da *tight junctions* verso il lato mucosale. Sotto l'epitelio si trova una spessa parete suddivisibile in più strati ma che costituisce di fatto un solo compartimento. In I è schematizzato questo tipo di compartimentazione con tutte le possibili vie di intercambio, le quali si possono ridurre come in II e III quando i contributi di qualcuna di esse sono trascurabili. Nel preparato isolato, il fluido riassorbito dal lume passa sul lato serosale b; nell'organo *in situ* entra invece nei capillari b'. (*Da Andrietti*).

pare consentano un passaggio significativo d'acqua nello stomaco, ma non nella cistifellea e nella vescica (Erlij e Martinez, in Giebisch e coll., 1978).

Il comportamento degli epiteli nel trasporto d'acqua e di soluti è marcatamente non lineare. Riesce comunque sempre possibile una trattazione termodinamica semplice considerando le equazioni (13) valide localmente e integrandole attraverso lo spessore di un sistema a doppia m. (Patlak e coll., 1963). Si ottengono in questo modo delle equazioni non lineari per il trasporto di acqua e di soluto simili alle (13) ma con coefficienti variabili, funzione del flusso stesso. Anche la selettività dell'epitelio, importante per la funzione di assorbimento o escrezione, e quindi per la patologia e l'intervento farmacologico, può ancora venire descritta mediante un coefficiente di riflessione, il cui comportamento al variare delle condizioni operative è analogo a quello osservato nell'approssimazione lineare (Monticelli e Celentano, in Borsellino e coll., 1979). Nel caso dei modelli con m. in serie, la trattazione termodinamica, pur rimanendo una descrizione fenomenologica d'insieme, è in grado di entrare nella «scatola nera» consentendo la determinazione sperimentale delle proprietà delle singole barriere. Il confronto con le descrizioni cinetiche può quindi divenire costruttivo, consentendo la scelta delle ipotesi più verosimili.

Aspetti medico-biologici

Wallach (1972) ha indicato varie cause che possono modificare le funzioni di m. alterandone i meccanismi cooperativi e provocando quindi situazioni patologiche: *a*) inserimento di nuove unità funzionali; *b*) cambiamento della concentrazione di un legante che determina la reattività di qualche sito; *c*) comparsa di un isomero di tale legante con diversa attività; *d*) esposizione di un sito normalmente non presente o inibito; *e*) alterazione dei lipidi o delle proteine di m. Queste modificazioni possono occorrere in seguito a trasformazione tumorale o essere determinate geneticamente. Modificazioni occasionali possono essere dovute anche ad aggressivi chimici o a farmaci.

Genetica e immunologia

Sono noti molti stati patologici che si accompagnano a difetti ereditari nel trasporto (Wallach, 1972; Bolis e coll., 1976; Andreoli e coll., 1978). Nel diabete insipido il rene è insensibile alla vasopressina, per cui diminuisce il riassorbimento nel tubulo distale. L'aciduria è dovuta probabilmente a un'alterata permeabilità tubulare (Wallach, 1972; Blantz, in Andreoli e coll., 1978). Sono note sindromi renali connesse con un diminuito riassorbimento di aminoacidi, con contemporanea diminuzione del loro assorbimento intestinale: cistinuria, imminoprolinuria, malattia di Hartnup, trasporto difettoso combinato di cistina, lisina, arginina e ornitina. Nella sferocitosi l'eccessiva permeabilità al sodio degli eritrociti è compensata da un aumento del pompaggio Na-K. Anche le emoglobinopatie sono spesso associate ad alterazioni della m. eritrocitaria e del trasporto Na-K (Parker e coll., in Andreoli e coll., 1978). Nell'anemia falciforme si osserva un danneggiamento meccanico della m. degli eritrociti che si raggrinzano. Nelle emoglobinopatie emolitiche il danneggiamento della m. può imputarsi alla formazione di ponti -S-S- fra gruppi -SH dell'emoglobina e di proteine strutturali, con influenza sulla stabilità della m. Anche nel caso della distrofia di Duchenne, della miotonia e di malattie ereditarie del sistema nervoso sono state dimostrate alterazioni a carico della m. plasmatica (Roses, in Bolis e coll., 1976; Parker e coll., in Andreoli e coll., 1978; Waxman, 1978).

Nella risposta immunitaria è importante la lisi delle cellule estranee da parte del sistema del complemento pilotato dagli anticorpi. Questi innescano una serie di reazioni fra le 9 proteine del complemento (v.), terminante con l'inserimento di 5 di queste nel foglietto lipidico. Si forma una cavità dalla quale passano ioni e acqua, provocando la lisi. Il funzionamento del complemento è quindi legato alle proprietà antigeniche delle cellule bersaglio, a loro volta dipendenti dalla struttura dei glicidi coniugati sulla superficie esterna della m. plasmatica.

Trasmettitori chimici

Sono noti due meccanismi d'azione degli ormoni. Nel primo, tipico degli steroidi, l'ormone entra nella cellula e si lega a recettori specifici. Il complesso così formato inizia o accelera la sintesi di RNA, e quindi la sintesi proteica.

Il secondo è tipico degli ormoni polipeptidici, che reagiscono con l'adenilciclasi della m. plasmatica. Si forma AMPc che funge da secondo messaggero intracellulare. Il sistema dell'adenilciclasi comprende un recettore, specifico per un determinato trasmettitore, posto sulla superficie esterna della cellula e collegato con un enzima trasduttore che attiva la ciclasi propriamente detta, posta all'interno della m. Questo tipo di comunicazione ormonale ha molti punti in comune con l'azione dei mediatori neurochimici (Rasmussen, 1970).

Fra gli ormoni che agiscono senza attraversare la m. va citato l'ACTH. L'attività di questo ormone legato ad agaroso, per escluderne la possibilità di entrata nella cellula, è identica a quella della sostanza libera. Con una tecnica analoga è stato dimostrato che pure l'insulina non penetra nella cellula ma si lega a un recettore della m. plasmatica. È quindi anch'essa in grado di regolare il metabolismo cellulare tramite un'interazione cooperativa con la m., che innesca una catena di regolazione interna.

Trasformazione maligna

La degenerazione cellulare comporta serie alterazioni della m. plasmatica, legate ai mutamenti delle proprietà antigeniche e autoregolatrici (Nicholson e Post, 1976; Warren e Beck, in Bolis e coll., 1976). Tipica è la perdita della capacità di adesione intercellulare, che può spiegarsi con le alterazioni osservate nelle proprietà chimicofisiche della m. plasmatica (Azarnia e Larsen, 1977). Queste possono venire poste in relazione anche con l'attività dei siti di replicazione del DNA e quindi con la perdita dell'inibizione da contatto della replicazione. La trasformazione comporta la sintesi di nuove proteine, con alterazioni nella permeabilità e nel trasporto, e si verificano modificazioni nella sintesi e nella distribuzione dei polisaccaridi coniugati a proteine e lipidi. Ciò è importante perché la struttura e la disposizione dei polisaccaridi ha significato informazionale ed è collegata con la carica superficiale. Ha quindi influenza sulle proprietà antigeniche e sull'agglutinazione *in vitro* con agglutinine vegetali. Infatti cellule in cui è stata indotta una trasformazione da virus agglutinano facilmente, mentre quelle normali richiedono un trattamento con tripsina. I recettori dell'agglutinina nei due casi sono catene polisaccaridiche identiche. Queste sono normalmente mascherate da catene polipeptidiche e vengono portate in superficie dalla sintesi proteica anomala oppure dalla proteolisi. Si può anche ipotizzare che, in seguito all'alterazione delle glicopro-

teine, la m. si riequilibri formando aggregati glicoproteici che facilitano il legame dell'agglutinina (Singer e Nicholson, 1972). Non è da escludere infine che i polisaccaridi modificati provochino un aumento locale di calcio sufficiente per impedire la formazione delle strutture giunzionali, che si sono rivelate assenti nei tessuti cancerosi.

Effetti delle radiazioni

Le radiazioni ionizzanti inducono un danneggiamento delle proteine e dei lipidi diretto o provocato dai prodotti di radiolisi dell'acqua. L'irraggiamento di enzimi provoca una diminuzione della loro attività, soprattutto se contengono gruppi -SH. Il danno viene ridotto dalla presenza del substrato e del coenzima e da sostanze con gruppi -SH (Wallach, 1972). I gruppi -SH e -S-S- delle proteine sono infatti importanti per la loro struttura e quindi per l'attività enzimatica e per la stabilità delle m. Nei lipidi vengono ossidate le catene insature e il danno viene quindi limitato da antiossidanti quali il tocoferolo. Può quindi modificarsi l'interazione proteine-lipidi. Dosi molto elevate provocano un'alterazione nella distribuzione di Na^+ e K^+ nel globulo rosso, con possibilità di lisi, dovuta più all'aumento della permeabilità per il K^+ che a un danneggiamento della pompa Na-K. La sensibilità della fibra nervosa è controversa. Pare vi sia un effetto sul periodo refrattario, spiegabile con qualche mutamento nello stato di riposo. Nel rene l'irraggiamento provoca aciduria in seguito a un'alterazione del riassorbimento.

Effetti tossici

Gli effetti tossici dei metalli pesanti sono stati studiati soprattutto nei globuli rossi; scarseggiano le notizie su altre m. (Bremmer, 1974; Nordberg, 1976). I metalli pesanti reagiscono con i gruppi -SH, -S-S-, $-NH_2$, imidazolici, carbossilici e molti altri. In seguito al legame con gruppi acidi si ha una diminuzione della carica superficiale, che rende possibile l'agglutinazione da parte delle immunoglobuline (Wallach, 1972). Il mercurio si lega ai solfidrili e poi entra nella cellula. Questo provoca perdita di K^+ con ingresso di Na^+ e conseguente emolisi, cosa che avviene anche con altri metalli con solfuri molto stabili come Ag, Pb, Cu (Davson, 1970). Con Hg e Cu si ha inibizione del trasporto facilitato di zuccheri. Il tallio, che ha raggio ionico prossimo a quello del potassio, lo sostituisce nel trasporto Na-K entrando nelle fibre nervose. La tossicità dello ione uranile è dovuta esclusivamente al suo legame con la m., dato che non entra nella cellula. Interferisce con il trasporto di zuccheri e nel rene impedisce il riassorbimento di glicoso e aminoacidi. Può provocare la distruzione dei tubuli.

Svariate tossine batteriche interferiscono con i processi di trasporto. Ad es., botulismo e tetano sono provocati da tossine che agiscono a livello sinaptico, probabilmente bloccando il rilascio di acetilcolina e glicina. Più complessa l'azione della tossina del colera, che blocca il trasporto di sodio non accoppiato a quello degli zuccheri, provocando perdita di fluido. Inoltre la tossina stimola l'adenilciclasi, elevando il tasso di AMPc nelle cellule intestinali e modificandone quindi la permeabilità (Wallach, 1972).

Azione dei farmaci

Molte sostanze esplicano la loro attività farmacologica modificando le caratteristiche di permeabilità della m. plasmatica, ma scarseggiano gli studi sistematici a questo riguardo, fatta eccezione per taluni antibiotici e per gli anestetici. Fra tali sostanze troviamo le amine e certi aminoacidi come l'acido glutammico. Questo e altre sostanze con struttura e distribuzione di carica simili alle teste polari dei lipidi possono alterare le interazioni proteine-lipidi. Sostanze come la tetraclorosalicilamide e la triclorocarbanilide devono la loro attività antibatterica a un'alterazione della permeabilità dei microrganismi. Lo stesso vale per gli antibiotici macrociclici come la valinomicina e la gramicidina, che aumentano selettivamente la permeabilità per certi ioni.

Per quanto riguarda gli anestetici v'è una relazione fra potere anestetico e solubilità nei lipidi. Più interessante il fatto che essi inibiscano i trasporti via *carrier* e l'osservazione che molti anestetici spostano il calcio dalle m., impedendone l'eccitazione. In ogni caso, data l'enorme varietà di sostanze dotate di potere anestetico (dai gas nobili a sostanze organiche complesse), è difficile pensare a meccanismi d'azione diversi per ognuno di essi ed è più probabile un unico meccanismo fisico di interazione con una delle tre sostanze più diffuse negli organismi: proteine, lipidi e acqua. In effetti una gran quantità di anestetici segue la legge

$$\ln (CMES) = \ln (CMEM) - k\ a\ I$$

dove CMES è la concentrazione minima di blocco dell'eccitazione nella soluzione di perfusione, CMEM lo stesso nella m., a la polarizzabilità dell'anestetico, I il suo potenziale di ionizzazione e k una costante (Agin e coll., 1965). È quindi lecito pensare che la differenza fra i vari anestetici vada ricercata nella loro struttura elettronica, che è quella appunto che determina l'interazione con la matrice biologica. Una teoria su queste interazioni considera il fatto che tutti gli anestetici possono strutturare l'acqua vicinale. Possono quindi modificare le interazioni fra acqua e proteine, stabilizzando la struttura di queste ultime e provocando, di conseguenza, l'inibizione dei trasporti con *carrier*, il rilascio di calcio e altri fenomeni simili (Catchpool, 1965).

Bibliografia

Agin D., Hersch L., Holtzman D., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1965, **53**, 952.
Andreoli Th. E., Hoffman J. F., Fanestil D. D. eds., *Physiology of Membrane Disorders*, 1978, Plenum, New York.
Andrietti F., Celentano F., *Appl. Biomed. Calc. Elettr.*, 1975, **9**, 149.
Azarnia R., Larsen W. J., in De Mello W. C., *Intercellular Communication*, 1977, Plenum, New York.
Bittar E. E., *Membrane Structure and Function*, 1980, Wiley, New York.
Bolis L., Hoffman J. F., Leaf A. eds., *Membranes and Disease*, 1976, Raven, New York.
Bonting S. L., Caravaggio L. L., Hawkins N. M., *Arch. Biochem. Biophys.*, 1962, **98**, 413.
Bonting S. L., De Pont J. J. *et al.*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1980, **341**, 335.
Borsellino A., Omodeo P. *et al.*, *Developments in Biophysical Research*, 1979, Plenum, New York.
Bremmer I., *Q. Rev. Biophys.*, 1974, 7, 75.
Bretscher M. S., *Science*, 1973, **181**, 622.
Brown G. H., Wolken J. J., *Liquid Crystals and Biological Structures*, 1979, Academic Press, New York.
Capraro V., Cresseri A., Marro F., *Fisiologia generale*, 1963, Ambrosiana, Milano.
Catchpool J. F., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1965, **125**, 595.
Celentano F., in Gomulkiewicz J., Tomicki B. eds., *Biophysics of Membrane Transport*, 1975, Agricultural Academy, Wroclaw.
Celentano F., Monticelli G., Orsenigo M. N., *J. Physiol.*, 1978, **74**, 365.
Cremaschi D., Esposito G., *Fenomeni di trasporto negli epiteli*, 1977, Ermes, Milano.
Curran P. F., McIntosh J. R., *Nature*, 1962, **193**, 347.
Davson H., *A Textbook of General Physiology*, 1970, Churchill, London.

Diamond J. M., *J. Physiol.*, 1966, **183**, 58.
Eigen M., Schuster P., *The Hypercycle*, 1979, Springer, Berlin.
Gaeta F. S., *Atti I Riun. Soc. Ital. Biofisica Pura Applicata*, 1973, Camogli.
Giebisch G., Tosteson D. C., Ussing H. H. eds., *Membrane Transport in Biology*, 1978, Springer, Berlin.
Harrison R., Lunt G. G., *Biological Membranes*, 1976, Blackie, Bishopbriggs.
Hendler R. W., *Physiol. Rev.*, 1971, **51**, 66.
Hill T. L., Yi Der Chen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1970, **66**, 607.
Katchalsky A., Curran P. F., *Non-equilibrium Thermodynamics in Biophysics*, 1965, Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass.
Katz B., *Nervi, muscoli e sinapsi*, 1971, Zanichelli, Bologna.
Koefoed-Johnsen V., Ussing H. H., *Acta Physiol. Scand.*, 1958, **42**, 298.
Kotyk A., Janacek K., *Cell Membrane Transport*, 1975, Plenum, New York.
Jørgensen P. L., *Q. Rev. Biophys.*, 1975, **7**, 239.
Lieb W. R., Stein W. D., *Nature*, 1969, **224**, 240.
Ling G. N., Miller C., Ochsenfeld M. M., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1963, **204**, 6.
Mitchell P., *Science*, 1979, **206**, 1148.
Monticelli G., Celentano F., Torelli G., *Biochim. Biophys. Acta*, 1975, **401**, 41.
Nicholls J. G. ed., *The Role of Intercellular Signals*, 1979, Verlag Chemie, Weinheim.
Nicholson G. L., Post G., *N. Engl. J. Med.*, 1976, **295**, 197.
Nicolis G., Portnow J., *Chem. Rev.*, 1973, **73**, 365.
Nordberg G. F., *Effects and Dose-response Relationships of Toxic Metals*, 1976, Elsevier, Amsterdam.
Orci L., Perrelet A., *Science*, 1973, **181**, 868.
Parsons D. S. ed., *Biological Membranes*, 1975, Clarendon, Oxford.
Patlak C. S., Goldstein D. A., Hoffman J. F., *J. Theor. Biol.*, 1963, **5**, 426.
Post R. L., in Järnefeld J., *Regulatory Functions of Biological Membrane*, 1968, Elsevier, Amsterdam.
Prigogine I., *La nuova alleanza*, 1979, Longanesi, Milano.
Prigogine I., Lefever R., *Annuario EST*, 1971, Mondadori, Milano.
Prigogine I., Lefever R. *et al.*, *Nature*, 1969, **223**, 913.
Rasmussen H., *Science*, 1970, **170**, 404.
Schanne O. F., Ruiz E., Ceretti P., *Impedance Measurements in Biological Cells*, 1978, Wiley, New York.
Schufle J. A., Chin Tsung Han, Drost Hansen W., *J. Coll. Interf. Sci.*, 1976, **54**, 184.
Sel'kov E. E., *Eur. J. Biochem.*, 1968, **4**, 79.
Skou J. C., *Q. Rev. Biophys.*, 1975, **7**, 401.
Singer S. J., Nicholson G. L., *Science*, 1972, **175**, 720.
Sjostrand F., in Dalton E. G., Haguenau F., *Ultrastructure in Biological Systems*, 1968, Academic Press, New York.
Stoeckenius W., Engelman D. M., *J. Cell Biol.*, 1969, **42**, 613.
Teorell T., in Loewenstein W. R. ed., *Principles of Receptor Physiology. Handbook of Sensory Physiology*, 1971, Springer, Berlin.
Tonnelat J., *Thermodynamique et biologie*, 1977, Maloine, Paris.
Ussing H. H., *J. Gen. Physiol.*, 1960, **43**, suppl. 5, 135.
Vanderkooi G., Green D. E., *Bioscience*, 1971, **21**, 409.
Wallach D. F. H., *The Plasma Membrane: Dynamic Perspectives, Genetics and Pathology*, 1972, Springer, Berlin.
Waxman S. G., *Physiology and Pathobiology of Axons*, 1978, Raven, New York.
Wiggins P. M., *J. Theor. Biol.*, 1971, **32**, 131.

FABRIZIO CELENTANO

MEMORIA

F. *mémoire*. - I. *memory*. - T. *Gedächtnis*. - S. *memoria*.

SOMMARIO

PSICOLOGIA E PSICOFISIOLOGIA

Definizione e generalità

Il termine, usato in senso lato, si riferisce alla proprietà, comune a molti organismi viventi, sebbene più o meno sviluppata, di serbare una *traccia* delle modificazioni in essi provocate da stimoli esterni. In senso più ristretto ha soltanto un significato psicologico.

Il termine stesso viene estesamente impiegato, in discipline non biologiche, per designare l'immagazzinamento di dati in «memorie» artificiali (elettroniche, magnetiche, etc.), fornite in molti casi di capacità elevatissima e con potere di richiamo del dato desiderato in tempi estremamente brevi (v. CALCOLATORI IN MEDICINA; INFORMATICA). Appare preferibile, per questa accezione, il termine «archivio».

Il concetto di m., inteso in senso lato quale funzione generale della materia organica, è stato espresso da Hering (1870) e in seguito sviluppato soprattutto da Semon, la cui terminologia viene tuttora usata. Il concetto della *mneme*, secondo Semon (1911), si basa su esperimenti e osservazioni biologiche che portarono a determinate leggi, di cui riferiamo le fondamentali: *legge dell'engrafia*: tutti gli stimoli che agiscono contemporaneamente su un organismo formano un *complesso stimolante* (*Erregungskomplex*) che ha effetto engrafico, produce cioè un *complesso di engrammi* (*Engrammkomplex*); *legge dell'ecforia*: il ritorno parziale della situazione che ha avuto effetto engrafico basta a richiamare il complesso di engrammi. Le modificazioni prodotte dall'engrafia potrebbero anche trasmettersi in via ereditaria, confermando l'opinione di Hering per cui «l'istinto è una m. della specie». In senso ancora più lato, si parla oggi di m. immunitaria e genetica.

In *psicologia*, la definizione e i metodi di studio della m. sono concepiti diversamente secondo i vari indirizzi; in particolare l'indirizzo comportamentista, in armonia con i suoi principi generali, si avvale prevalentemente di studi sull'animale e indaga soprattutto sul 1° livello della m. (v. sotto), che rientra nel vasto concetto dell'apprendimento (v.), mentre la psicologia classica, introspezionistica, rivolge il suo interesse prevalentemente al 3° livello.

Fenomenologia

L'importanza e la complessità dei fenomeni mnemonici hanno suscitato vari tentativi di classificazione nonché una terminologia ricca di sinonimie e in costante evoluzione.

Schematicamente si possono distinguere: *a*) la *forma generale di m.* connessa con qualsiasi tipo di attività mentale; *b*) le *fasi del processo mnemonico* inteso come «modello» globale e specifico; *c*) i vari *livelli di integrazione della funzione mnemonica* secondo il grado di complessità, e le caratteristiche che li distinguono.

a) *Forma generale di memoria.* – Viene postulata come attributo comune a qualsiasi processo psichico nel senso di un «legame» temporale tra gli eventi mentali, senza il quale sarebbe impossibile la coordinazione e strutturazione della vita psichica (Bleuler; Schneider). In senso lato, si identifica con la m. biologica a cui è fatto cenno (v. *definizione e generalità*).

b) *Fasi del processo mnemonico.* – Si distinguono classicamente le seguenti 5 fasi.

1) *Fissazione* o *deposizione* dei ricordi (o, più genericamente, *acquisizione*): il fenomeno non è mai direttamente osservabile in quanto non ha caratteristiche fenomenologiche soggettive specifiche e può essere studiato obiettivamente solo attraverso il richiamo (v. sotto). Possiamo solo, in alcuni casi, mediante un atto volitivo, tentar di favorire la fissazione polarizzando l'attenzione sul *materiale* da ricordare e adoperando, più o meno coscientemente, mezzi che favoriscono la *memorizzazione* (v. sotto: *ricerche sperimentali e leggi generali*).

2) *Conservazione* dei ricordi (o, più genericamente, degli engrammi): questa fase si svolge ad un livello biologico, inconscio, che sfugge ad ogni tipo di analisi. Deve essere ammessa per spiegare l'esistenza della fase seguente. Comporta vari meccanismi di elaborazione degli engrammi ed è strettamente connessa all'oblio (v. sotto).

3) *Rievocazione* o *richiamo* dei ricordi (o, più genericamente, ecforia): in questa e nelle fasi seguenti si rende sempre più chiaro il carattere fenomenologico subiettivo, specifico della m. in senso stretto. La rievocazione può essere spontanea o volontaria e in quest'ultimo caso (ad es., ricerca di un nome che non ci viene subito in mente) abbiamo chiara coscienza di uno *sforzo* che ha caratteristiche particolari rispetto ad altre funzioni.

4) *Riconoscimento* dei ricordi: questa fase possiede caratteristiche secondo che si tratti di un *riconoscimento inconscio*, come nella percezione (riconoscimento di sensazioni già provate), di un riconoscimento di nozioni *impersonali* apprese (esperienze passate si identificano con esperienze, immagini attuali che assumono un carattere di *conosciuto* [*Bekanntschaftcharakter*]), oppure del riconoscimento della natura *personale* del ricordo (si «rivive» una esperienza personale).

5) *Localizzazione nel tempo e nello spazio*: quest'ultima fase si può distinguere in genere solo nei ricordi personali; è assai difficile che qualcuno riesca a ricordare dove e quando abbia appreso che il Vesuvio è un vulcano, mentre potrà assai facilmente localizzare nel tempo (almeno approssimativamente) una sua escursione sul Vesuvio.

Queste distinzioni si riferiscono ad un modello schematico: le varie fasi non sono sempre presenti e neppure chiaramente separabili. Secondo una terminologia attualmente largamente diffusa — anche in relazione alle più recenti scoperte di psicofisiologia — si distingue la m. «a breve termine» da quella «a lungo termine» (v. sotto).

c) *Livelli di integrazione della funzione mnemonica.* – Si possono schematicamente distinguere 3 livelli di integrazione (Bini e Bazzi, 1971):

1° livello, o dell'apprendimento condizionato. – Riflessi e reazioni condizionati si possono produrre in animali anche ad un livello sottocorticale e persino spinale; interessano solo lo studio della m. intesa in senso biologico (v. CONDIZIONAMENTO). L'apprendimento sensoriale e discriminativo (apprendimento nel labirinto, soluzione di problemi elementari) rappresenta un perfezionamento di questa attività e acquista valore di una *memoria-abitudine* elementare. È stato studiato sperimentalmente, specie nell'animale ed è ravvicinabile al livello umano dell'attività mnemonica principalmente interessata all'apprendimento di azioni che si automatizzano con l'abitudine (deambulazione, sport, scrittura a macchina, etc.). (V. anche: APPRENDIMENTO).

2° livello, o della memoria delle simbolie. – La riproduzione dell'engramma simbolico rappresenta schematicamente l'attività propria di questo livello, che viene denominato anche quello delle *m. speciali*, classicamente distinte in *gnosie, fasie* e *prassie*; alcune m. delle simbolie (in particolare quella legata al linguaggio verbale) e i relativi disturbi (V. AFASIA; CERVELLO; LINGUAGGIO) sono specificamente umane.

3° livello, dei ricordi riconosciuti. – Corrisponde alla m. per definizione, intesa, cioè, nel senso ristretto già illustrato. Importanti nell'ambito di questo livello sono i rapporti col nucleo della personalità. Si distinguono così, secondo Jaspers: 1) la *m. di nozioni imparate* (il *sapere*: *das Wissen* degli AA. tedeschi), riguardante *ricordi non vissuti* dal soggetto, rimasti cioè estranei ad un'*esperienza propria*; 2) la *m. personale*, legata ai ricordi di avvenimenti vissuti dal soggetto (per es., il primo distacco dai genitori), rappresentati per lo più da esperienze passate con particolare significato affettivo. Per alcuni rappresenterebbero i *ricordi* per definizione (da *recordatio*, in cui la radice *cor* esprimerebbe il valore affettivo: cfr. Schulte).

Le distinzioni esposte hanno valore prevalentemente didattico e non rendono conto delle complessità dei processi mnemonici in parte ancora ignoti o controversi; le concezioni «meccanicistiche», per cui la funzione essenziale della m. era quella del registrare-conservare-riprodurre, sono comunque superate: la m. (in particolare il 3° livello) viene oggi concepita come un'organizzazione dinamica la cui struttura è soggetta ad infinite modificazioni e le cui prestazioni sono variabili anche nel medesimo soggetto (v. sotto).

Ricerche sperimentali e leggi generali

Le prime ricerche sperimentali risalgono ad Ebbinghaus (1885-1911) e sono state seguite da numerosi esperimenti escogitati per lo più da psicologi a indirizzo comportamentista in relazione agli studi sull'apprendimento (v.).

Ebbinghaus riuscì a dimostrare l'esistenza di una «traccia mnemonica» (a livello inconscio) con un esperimento relativamente semplice: dai soggetti in esperimento fece imparare «a memoria» liste di sillabe senza senso annotando il numero delle «letture» resosi necessario perché gli stessi ricordassero senza errori una determinata lista. Dopo alcuni giorni i soggetti avevano dimenticato (completamente o quasi) le liste, ma per riapprenderle il numero delle letture fu sensibilmente inferiore a quello iniziale.

Le condizioni dell'apprendimento di liste di sillabe prive di senso sono state più recentemente indagate con numerose varianti tecniche e integrate con lo studio di «catene verbali» dotate di senso, allo scopo di studiare — oltre alla «traccia mnemonica» — gli effetti di vari altri fattori (interferenza-codificazione-estinzione e così via; per la loro complessità e numero queste ricerche non si prestano ad essere riassunte in questa sede; per particolari e bibl. cfr.: Stagner e Solley 1972; Gagné 1973; Miller e Buckhout 1975).

Da rilevare che i vari esperimenti forniscono risultati la cui interpretazione è talora controversa, sicché le cosiddette «leggi» o «meccanismi» della m., che gli psicologi meno recenti avevano creduto di poter individuare (Baudin), vengono sottoposti a continua revisione ed è tuttora arduo discriminare tra «ipotesi» e dati accertati. Verte tuttavia un consenso praticamente unanime su alcune caratteristiche che si possono desumere anche dai risultati sperimentali ricordati qui di seguito.

a) Ricordo e oblio sono entrambi processi attivi e intimamente correlati: le varie fasi mnemoniche sono sottoposte all'influenza di vari fattori che interessano pratica-

mente tutta l'attività psichica conscia e inconscia (percezione, attenzione, motivazione, attività logico-intellettiva, meccanismi inconsci) anche se l'importanza e il numero di questi elementi variano in relazione ai livelli o tipi di m.; ciò significa in altri termini, che è praticamente impossibile «isolare» un'attività mnemonica «pura».

b) La «capacità» della m. è limitata, in senso assoluto, ma le sue prestazioni sono variabili in relazione ai suddetti fattori, difficilmente quantificabili e prevedibili.

A questo proposito una distinzione attualmente di larghissimo uso contrappone la m. «a breve termine» (STM = *short term memory*) a quella «a lungo termine» (LTM = *long term memory*) in quanto possiedono caratteristiche descrittivamente diverse pur trattandosi di processi complementari.

Le informazioni che raggiungono il S.N.C. sono registrate in un sistema specifico ove si mantengono in forma di «tracce sensoriali» per un periodo di ca. 1 sec, per essere in seguito immagazzinate in un «sistema di conservazione instabile», di capacità limitata (cosiddetto *span* di m., che comprende ca. 7 elementi-numeri, sillabe, etc., di informazione), della durata di 1-2 min; queste informazioni subiscono un «trattamento» variabile che le trasforma in *patterns* specifici di m. a lungo termine, di durata e capacità molto maggiori (Lhermitte e Signoret; Atkinson e Shiffrin).

c) Il richiamo (sia spontaneo che volontario) avviene secondo modalità in gran parte ignote e comunque non riferibili a «leggi» accertate; esistono comunque particolari «strategie» individuali nella rievocazione volontaria nonché un «meccanismo di ricerca» a livello inconscio per cui, ad es., un engramma (nome, nozione, etc.) che non si riesce a richiamare volontariamente, può emergere «spontaneamente» dopo un certo lasso di tempo.

Anche per quanto riguarda l'oblio, numerosi dati portano a concludere che è praticamente impossibile accertare se un determinato engramma sia stato definitivamente «cancellato» (possibilità di richiamare ricordi apparentemente del tutto dimenticati con particolari tecniche come l'ipnosi, l'analisi dell'inconscio, stimolazioni cerebrali secondo la tecnica di Penfield; v. sotto).

d) Le prestazioni mnemoniche sono genericamente migliori se il materiale da ricordare è dotato di senso o viene comunque codificato in unità significative per il soggetto.

e) Le ricerche sperimentali forniscono indicazioni sulla m. di nozioni imparate o di determinati comportamenti appresi le cui caratteristiche sono in parte diverse da quelle della m. personale: quest'ultima, ad es., è strettamente legata al significato emotivo dell'evento che non ha bisogno di ripetizioni per essere «consolidato», mentre subisce l'influenza prevalente di meccanismi inconsci come la rimozione.

Teorie generali

Le *teorie psicologiche*, pur non approfondendo il problema del substrato organico della m., ammettono l'esistenza della traccia mnemonica, o engramma, a livello inconscio (cosiddetto «inconscio serbatoio»), mentre i processi che avvengono nelle varie fasi sono concepiti ed espressi diversamente, in relazione agli indirizzi generali di psicologia e alla loro peculiare terminologia.

Nell'ambito dell'indirizzo comportamentista queste teorie si identificano in pratica con quelle dell'apprendimento (v.) e riguardano prevalentemente il primo e secondo livello nonché i ricordi «impersonali».

La psicoanalisi non ha elaborato una teoria generale della m., ma alcune espressioni largamente usate implicano concezioni generali sui processi mnemonici (in particolare la «rimozione») e valorizzano comunque l'aspetto inconscio dinamico-conflittuale riferito in particolare alla m. personale (v. PSICOANALISI).

La psicologia della forma e della struttura (*Gestalt-* e *Strukturpsychologie*) criticano genericamente tutte le concezioni «atomistiche» della psiche e quindi il tentativo di isolare funzioni e processi mnemonici, ma non hanno proposto teorie generali pur applicando alcuni principi generali all'interpretazione di alcuni aspetti della m. (ad es., Köhler ha tentato l'applicazione del principio di «campo»; Petrilowitsch ha indagato la modificazione della «struttura» [secondo Krueger] mnemonica in relazione allo «sfondo» emotivo e ai rapporti con il nucleo della personalità).

I modelli cibernetici della m. si basano su principi generali della teoria dell'informazione, in particolare sul concetto del «trattamento» dell'informazione nell'ambito di circuiti ricorrenti con effetti di retroazione e di discriminazione ed elaborazione di complessità crescente (v. CIBERNETICA).

Le *teorie fisiologiche*, concepite anticamente solo come generiche ipotesi («pieghe cerebrali» [Cartesio]; «vibrazioni» [Harley]; «fosforescenze» [Moleschott]) sono passate attraverso le concezioni di «centri di immagini mnesiche» per giungere alle attuali concezioni che si riallacciano alle più recenti teorie generali sul funzionamento del S.N.C. e valorizzano l'importanza di circuiti mnemonici quale sede di complessi processi bioelettrici e biochimici, recentemente individuati, ma tuttora controversi (v. sotto).

Problemi di psicofisiologia

L'argomento del substrato organico della m. si pone attualmente sotto due aspetti principali: localizzatorio e biochimico.

La vastità e complessità dei problemi sollevati ci impone — in questa sede — di limitare l'esposizione ai dati principali e a quelli che si riferiscono prevalentemente al 3° livello di m. (per gli altri livelli v. in particolare le voci: AFASIA; APPRENDIMENTO).

I tentativi di «localizzare» la m. in aree cerebrali «specifiche» risalgono alla fine del secolo scorso e hanno suscitato innumerevoli studi che si sono avvalsi dei più svariati metodi o procedimenti (ricerche anatomocliniche, ablazioni chirurgiche, stimolazioni elettriche dell'encefalo, etc.; Benedetti, 1969).

Le ricerche più recenti — in armonia con l'evoluzione del concetto stesso di «localizzazione cerebrale» — tendono a individuare determinati circuiti neuronici corticosottocorticali, la cui attività viene concepita secondo modelli di tipo cibernetico: attualmente la maggioranza degli studiosi attribuisce importanza ad un circuito del tipo ippocampo-ipotalamo-corpo mammillare-talamo-corteccia temporale.

Le esperienze di Penfield, riprese da Milner, Sem-Jacobsen e altri, si riferiscono in particolare alla m. personale.

In casi di *epilessia temporale*, stimolazioni della corteccia temporale (*memory cortex*) fanno affiorare alla coscienza del soggetto (indipendentemente da ogni sforzo di rievocazione volontaria) alcune esperienze passate (in genere brani di conversazioni o di canzoni) in modo più o meno chiaro e preciso, ma sempre col significato di *ricordo* (*recollective allucination*). È discusso se abbiano le stesse caratteristiche fenomenologiche del richiamo spontaneo o volontario: alcuni le percepiscono «come in un sogno», altri affermano che sono «più reali» di un ricordo. Da rilevare che talora l'avvenimento rievocato sotto lo stimolo elettrico era stato *scordato* del tutto dal soggetto. Il fenomeno è,

comunque, ben differente da quello che si osserva in stimolazioni di aree sensoriali che producono solo sensazioni elementari o percezioni di oggetti *impersonali* senza alcuna caratteristica di ricordo.

In questi ultimi quindici anni una serie impressionante di dati raccolti con tecniche sofisticate sia nell'animale che nell'uomo hanno permesso di chiarire alcuni punti pur evidenziando la complessità dei nuovi «modelli» dei processi mnemonici. I principali argomenti riguardano i punti che seguono.

1) Ipotesi olografica dell'immagazzinamento degli engrammi: Pribram e coll., in base ai risultati dei tracciati elettrici derivati dalla corteccia striata e visiva delle scimmie dopo stimoli di discriminazione visiva, hanno ipotizzato la formazione di microstrutture bioelettriche aventi caratteristiche di ologramma (complessa figura di interferenza analizzabile in termini matematici) per cui tutta l'informazione — immagazzinata in un'area cerebrale — riappare se si stimola anche una sua piccola parte.

2) Le più recenti esperienze sul controllo della m. a breve termine e sul «consolidamento» della traccia mnemonica (Atkinson e Shiffrin, 1978; Robustelli, 1978) hanno portato ad una revisione di nozioni che sembravano sicure: così, ad es., la lunghezza dei «gradienti» (cioè il massimo intervallo di tempo fra apprendimento e somministrazione di un trattamento — ad es. elettroshock — che ancora consenta un effetto amnesico del trattamento stesso) è molto variabile secondo i soggetti e il tipo di esperimento, e alcuni «ricordi» che sembravano cancellati possono essere «recuperati»; si sono quindi ipotizzati altri fattori (teorie del condizionamento e del conflitto) oltre al semplice «consolidamento» in relazione al tempo di «passaggio» tra m. a breve e a lungo termine.

3) Oltre ai tipi di m. classicamente descritti, vi sarebbero m. particolari, ad es. quella «spaziale», con caratteristiche peculiari sia descrittivamente che dal punto di vista localizzatorio (Olton, 1978).

La biochimica della m. (v. sotto) è attualmente imperniata sui rapporti tra processi mnemonici e acidi nucleici, ma le sue basi sono ancora controverse anche se la capacità di «immagazzinare informazioni» viene di regola attribuita al DNA e all'RNA.

La maggioranza degli studiosi sostiene comunque una differenza sostanziale del «substrato organico» delle m. a breve e a lungo termine: la prima viene riferita a modificazioni bioelettriche mentre la seconda è correlata al metabolismo di macromolecole proteiche; in altri termini «sembra che il primo passo per la memorizzazione di un evento consista in una corrente nervosa di breve durata, in risposta allo stimolo esterno, seguita da un'*impressione* a lungo termine in formazioni subcellulari» (Valzelli; v. anche sotto: *biochimica della memoria*).

DISTURBI DELLA MEMORIA

Saranno esposti in questa sede solo i disturbi della m. in senso stretto, in base a una distinzione e a una terminologia di psicopatologia clinica necessariamente schematica.

Distinzioni generali e classificazione fenomenologica

Una terminologia non univoca ha contribuito a generare non poche confusioni (v. AMNESIA). Da un punto di vista fenomenologico possiamo indicare col termine *dismnesie* i disturbi della m. in genere, distinguendo i disturbi *quantitativi* da quelli *qualitativi*.

Disturbi quantitativi

Le varie prestazioni mnesiche non sono sostanzialmente alterate, ma presentano anomalie in eccesso o più frequentemente in difetto.

a) *Ipermnesie*. – Caratterizzate da prestazioni superiori alla norma, sono di osservazione relativamente rara e di scarso interesse medico.

Nell'ipermnesia *permanente* si tratta di *m. prodigiosa*, in genere circoscritta (cifre, date, etc.), del tutto indipendente dal grado di intelligenza, tanto che si osserva non di rado in oligofrenici. Le ipermnesie *transitorie* comprendono brevi episodi, in genere accompagnati a un lieve restringimento della coscienza in cui si affollano alla mente del soggetto ricordi personali, talora inaccessibili al richiamo in condizioni normali. Questa specie di visione panoramica della propria esistenza è stata osservata in situazioni in cui il soggetto ha la sensazione di morte imminente (per es. caduta dall'alto), o in condizioni morbose (crepuscoli), o, per lo meno, anormali (stato ipnotico).

b) *Ipomnesie (o amnesie)*. – Le varie terminologie e distinzioni sono già state illustrate (v. AMNESIA).

Disturbi qualitativi

In questo gruppo i meccanismi mnesici sono turbati più profondamente nella loro struttura, creando deformazioni o neoformazioni di ricordi. La distinzione dal gruppo precedente non è sempre assoluta: si può dire in termini volgari che chi ricorda «poco», spesso ricorda anche «male». Dalle varie distinzioni proposte in questo gruppo adotteremo una classificazione e una terminologia più adeguate a scopi medici (Bini e Bazzi), designando genericamente questi disturbi come *paramnesie*.

a) *Allomnesie (illusioni della memoria)*. – Si può considerare questa forma come un'accentuazione del meccanismo di elaborazione della m. normale: si tratta, infatti, del disturbo meno grave di questo gruppo. I ricordi sono inadeguati o falsati, specie per quanto riguarda la loro localizzazione temporospaziale e il significato e il valore obiettivo degli avvenimenti rievocati.

b) *Pseudomnesie, allucinazioni della memoria, paramnesie propriamente dette (secondo K. Schneider)*. – Si osservano, in pratica, vari gradi di passaggio con le allomnesie, ma la caratteristica di questa forma è rappresentata da una neoformazione di *ricordi*. Un'ulteriore distinzione permette le delimitazioni che seguono.

1) *Falsi riconoscimenti (paramnesie associative e di identificazione, secondo Kraepelin; paramnesie reduplicanti, secondo Pick)*. – Si possono considerare come un errore tra presente realmente percepito e *ricordo* falso di una situazione analoga; in altri termini, situazioni vissute per la prima volta vengono erroneamente *riconosciute*, spesso però con le caratteristiche di un ricordo solo vago e incerto. Comprendono i fenomeni del *déjà-vu* e affini, che si accompagnano per lo più ad un'alterazione della coscienza dell'Io (v. DEPERSONALIZZAZIONE) e la *m. reduplicante* in senso stretto (il soggetto, ad es., ha l'impressione di essere stato già altre volte nella clinica in cui entra in realtà per la prima volta). È da tener presente che i falsi riconoscimenti di persone (il soggetto crede di riconoscere in uno sconosciuto un amico o parente) sono di genesi varia (illusione della percezione, stati deliranti).

2) *Falsi ricordi*. – L'errore fondamentale è rappresentato, obiettivamente, dal fatto che il soggetto non distingue più i ricordi *reali* dalle creazioni della sua fantasia. Si può dire, in altre parole, che queste vengono erroneamente *riconosciute* come ricordi. Un criterio semiogenetico permette di distinguere due forme. La *prima* si avvi-

cina alle allomnesie di cui rappresenterebbe il grado massimo; insorge quando uno stato affettivo intenso, o un'attività delirante, riesce a falsare, in rapporto comprensibile col rispettivo colorito e tema, determinati *ricordi*. La *seconda* è caratterizzata da un sintomo abbastanza frequente in psichiatria: la *confabulazione* (v.).

Sindromi dismnestiche

Utile è in clinica un criterio di classificazione patogenetico che permetta di raggruppare in sindromi forme di maggior valore nosografico. Secondo concetti classici di psicologia e psicopatologia, sintomi o disturbi *primari* sono quelli che insorgono senza motivazione o derivazione comprensibile e indicano genericamente un'origine *organica* (anche se non sempre sicuramente dimostrabile); *secondari* sono quelli che, invece, si possono comprendere in base alla loro motivazione o derivazione da altri sintomi primari.

Sindromi primarie

Tre quadri sindromici possono essere individuati e caratterizzati in base al disturbo mnesico: la sindrome amnesica lacunare (v. AMNESIA), la sindrome di Korsakoff (v. KORSAKOFF, SINDROME DI), la sindrome presbiofrenica (v. PRESBIOFRENIA).

Sindromi secondarie

Si possono distinguere, in rapporto alla funzione alterata da cui *derivano*, in via secondaria, le forme seguenti.

a) Disturbi della m. da emozione (sindromi psicogene). Nei gravi shock psichici, specie da spavento, si possono osservare quadri di amnesia in genere retroanterograda, centrata sull'episodio emotivo. Si passa gradualmente alle sindromi amnesiche isteriche (v. AMNESIA) in cui dominano il quadro meccanismi tipicamente isterici.

b) Disturbi della m. da distimie. Si presentano soprattutto sotto forma di allomnesie e falsi ricordi in relazione comprensibile con l'alterazione dell'umore (specie nella melancolia endogena).

c) Disturbi della m. da alterazione del pensiero di tipo delirante. Le falsificazioni dei ricordi sono in relazione col tema delirante e ne derivano con vari meccanismi (falsamento della fissazione per illusione psicosensoriale; confusioni tra creazione della fantasia delirante e realtà *vissuta*, etc.).

Bibliografia

Atkinson R. C., Shiffrin R. M., *Il controllo della memoria a breve termine*, in *Il cervello*, 1978, Le Scienze, Milano.
Baudin E., *Corso di psicologia*, 1948, Libr. Fiorentina, Firenze.
Benedetti G., *Neuropsicologia*, 1969, Feltrinelli, Milano.
Bini L., Bazzi T., *Psicologia medica*, 1971, 2 ed., Vallardi, Milano.
Ebbinghaus H., *Z. Psychol.*, 1897, **13**, 401.
Gagné R. M., *Le condizioni dell'apprendimento*, 1973, Armando, Roma.
Lhermitte F., Signoret J. L., *Evol. Psychiatr.*, 1974, **39**, 203.
Miller A. G., Buckhout R., *La memoria*, in *I problemi della psicologia*, 1975, EST Mondadori, Milano.
Olton D. S., *La memoria spaziale*, in *Il cervello*, 1978, Le Scienze, Milano.
Pribram K. H., *La neurofisiologia della memoria*, in *Il cervello*, 1978, Le Scienze, Milano.
Robustelli F., *Memoria e apprendimento*, in *Il cervello*, 1978, Le Scienze, Milano.
Schneider K., *Die Störungen des Gedächtnisses*, in Bumke O., *Handbuch der Geisteskrankheiten*, I, 1928, Springer, Berlin.
Stagner R., Solley C. M., *Le basi della psicologia*, 1972, Bulzoni, Roma.
Valzelli L., *Elementi di psicofarmacologia*, 1970, Manfredi, Milano.

TULLIO BAZZI

BIOCHIMICA DELLA MEMORIA

Introduzione: aspetti molecolari dei processi di memorizzazione

L'encefalo, che è caratterizzato da un attivo metabolismo orientato verso la produzione di energia, rappresenta solo il 3% del peso totale dell'organismo; tuttavia più di 1/5 del calore prodotto dall'organismo stesso, in condizioni di riposo, è di provenienza encefalica. La quantità maggiore di energia viene utilizzata dalla cellula nervosa nell'ambito dei processi di depolarizzazione di membrana, processi che hanno una frequenza elevatissima, dell'ordine delle centinaia di volte per sec. Proprio per queste considerazioni, anche con riferimento al sistema nervoso, si potrebbe ipotizzare un'organizzazione metabolica capace di utilizzare, oltre ai carboidrati, anche composti come i lipidi, che rappresentano valide fonti di energia per altri tessuti, quale ad es. quello muscolare; tuttavia, proprio il tessuto nervoso appare caratterizzato, per il suo metabolismo energetico, dall'utilizzazione prevalente (se non unica) di glicoso, che può essere ossidato direttamente a CO_2 o, alternativamente, convertito in aminoacidi e proteine.

La scoperta di un metabolismo proteico attivo nell'encefalo ha posto, da principio, una serie di difficoltà interpretative, anche in relazione all'assenza, nell'ambito delle funzioni cerebrali, di un'attività esocrina.

Sotto certi aspetti, può essere riconosciuta al tessuto nervoso un'attività endocrina, che però non dà conto della mole complessiva della sintesi neuronale di proteine che debbono chiaramente ritrovare un loro destino metabolico soprattutto nell'ambito stesso dell'encefalo.

Anche considerando che un'aliquota di queste proteine si ritrovino sotto forma di composti, collegati sia alla trasmissione dell'impulso che ad attività trofiche ed enzimatiche, rimane tuttavia da chiarire il significato funzionale di un'attività che eccede i singoli riferimenti ricordati.

Proprio con riferimento a questa elevata attività di sintesi proteica, appare suggestiva l'osservazione clinica di disturbi della m. nelle sindromi da deficit tiroideo, e quella sperimentale di deficit dei meccanismi di acquisizione in animali in condizionamento, trattati con puromicina. Tali eventi suggeriscono la possibilità di un'attiva partecipazione proprio della sintesi proteica nei fenomeni mnesici, anche se appare più ragionevole ipotizzare un suo collegamento ai normali meccanismi della trasmissione dell'impulso piuttosto che ad una funzione specifica di codificazione di engrammi a livello molecolare.

In realtà, i dati sperimentali disponibili non sono sufficienti a dimostrare l'esistenza di processi di codificazione molecolare, mentre le attuali ipotesi molecolari non appaiono adeguate a chiarire né il ruolo delle strutture ribonucleiche, né l'esistenza di un sistema capace di attualizzare informazioni dislocate in un «collettore di engrammi» del tutto ipotetico.

Le indagini biochimiche sui problemi collegati all'attività mnesica hanno posto in evidenza una serie di variazioni metaboliche che sembrano accordarsi con il primo dei criteri fondamentali della teoria dell'engramma quale funzione di una stimolazione portata a livello di strutture viventi; l'altro criterio fondamentale di questa teoria, legato alla sorte, nel tempo, della variazione metabolica suscitata dallo stimolo, sembra esser meglio soddisfatto da una variazione che interessi composti stabili come le lipoproteine strutturali, più che strutture labili come l'ac.

ribonucleico. Tuttavia l'engramma non può, per definizione, identificarsi con composti strutturali di questo tipo, in quanto per sua natura, anche se soltanto teorica, esso si configura come un «processo» quale può essere rappresentato, per es., dall'attivazione di un sistema enzimatico autoindotto mediante l'attualizzazione di un messaggio genetico preesistente.

Appare evidente che la quantità di possibili informazioni, legate ad un tale meccanismo, è statisticamente enorme, e senz'altro adeguata al numero teorico di informazioni che caratterizzano l'attività mnesica. Appare parimenti evidente che, quale che sia la natura biochimica del processo, l'engramma può essere prodotto, e quindi evidenziato, esclusivamente attraverso meccanismi di attività elettrochimica che interessino sistemi cellulari collegati da strutture sinaptiche. D'altra parte, si conoscono numerosi fattori capaci di modificare un'attività sinaptica, ma nessuna ipotesi derivante dall'analisi di questi fattori può essere considerata rispondente all'assunto teorico della formazione di engrammi, proprio perché nessuna di queste ipotesi può dar ragione dell'aspetto motivazionale dell'attività mnesica.

Sembra opportuno ricordare come la maggior parte delle informazioni che continuamente raggiungono le strutture encefaliche venga rapidamente «dimenticata», mentre solo una minima frazione di esse (meno dell'1%) venga selezionata per essere «ricordata», non tramite un processo passivo di registrazione, bensì come scelta attiva dell'individuo, in vista di una futura riutilizzazione dell'informazione stessa (Rapaport, 1942).

Al momento attuale è evidentemente più semplice ipotizzare teorie biochimiche dell'engramma che non verificarle con approcci sperimentali adeguati; il maggior problema risiede infatti proprio nella difficoltà di decidere quali variabili debbano essere analizzate e quali parametri possano ad esse essere correlati.

Le primitive ipotesi della m. come effetto di una risposta di tipo «tutto o nulla», localizzata a livello di singoli neuroni o di complessi sinaptici, non sono più sostenibili. Le analisi recenti, condotte con tecniche elettrofisiologiche molto raffinate, hanno dimostrato che anche la più semplice delle attività mentali coinvolge un numero estremamente elevato di neuroni. È stata anche sperimentalmente sottolineata la difficoltà di localizzare aree dell'encefalo che posseggano precipue proprietà mnesiche. Con riferimento alle analisi biochimiche, tuttavia, può apparire significativa l'acquisizione di nozioni sempre più precise sulla differenziazione metabolica di singole aree encefaliche. Anche i meccanismi di trasmissione colinergica e adrenergica, infine, non appaiono distribuiti uniformemente in tutto l'encefalo, ma sembrano localizzati in regioni definite sia morfologicamente che, almeno in parte, funzionalmente.

Un'analisi più dettagliata dei problemi che sono stati fin qui sollevati potrà suggerire conclusioni d'un certo interesse, anche se limitate ad una definizione documentata dei quesiti che ancora attendono di essere risolti.

Ruolo del metabolismo proteico e degli acidi nucleici

La prima ipotesi sistematica sulla possibile implicazione delle proteine nei processi della m. fu formulata da Halstead alcuni decenni or sono (Katz e Halstead, 1950; Halstead, 1951). Essa consisteva nell'identificazione delle nucleoproteine quali composti capaci di funzionare come stampi (*templates*) sui quali si replicavano determinate macromolecole. Nell'ambito di questa ipotesi si supponeva che i neuroni contenessero proteine a configurazioni distribuite casualmente, che, in seguito a stimolazioni derivanti da impulsi adeguati, potessero assumere una configurazione specifica; le nucleoproteine, coinvolte in tali processi di riorientamento, assumevano in tal senso le caratteristiche di *templates*. Anche in assenza di una conferma sperimentale di questa ipotesi, l'orientamento dei ricercatori ne fu per anni fortemente condizionato.

Il ruolo degli acidi nucleici nella sintesi proteica, evidenziato successivamente, ha ben presto suggerito a numerosi ricercatori la possibilità che la sequenza lineare in basi del DNA, o in singole frazioni di RNA neuronale, potesse costituire il substrato naturale dei processi di codificazione e quindi di ritenzione mnesica dell'informazione, operando in tal senso una sovrapposizione ingenua tra eventi genetici e fenomeni mnesici. Si spiega così il grande interesse manifestatosi per lo studio dei problemi di genetica generale.

Appare evidente come un simile orientamento non differisca dall'antica ipotesi di Halstead, se non nella sostituzione dell'ac. ribonucleico alle nucleoproteine.

L'esatto meccanismo che consente ad un neurone, o ad un insieme di neuroni, di classificare e poi rievocare un'esperienza passata, è ancora del tutto oscuro.

Sulla base di un gran numero di ricerche, ispirate agli studi fondamentali di Holger Hydén, è sorta una questione che tuttora attende una risposta certa. Tale questione si può porre nei termini seguenti: «quale ruolo occupa l'RNA nei meccanismi dell'apprendimento e quindi della m.? e in particolare: si tratta di un ruolo unico o molteplice?» Ad un quesito posto in questi termini si può rispondere con diverse linee interpretative:

a) l'RNA presenta un ruolo unico ma distinto da quello preposto alla normale sintesi proteica.

Questa ipotesi è stata sostenuta da diversi ricercatori, sulla base degli esperimenti di trasferimento di RNA da un animale all'altro (Hydén e Egyhazi, 1962; Albert, 1966). Secondo tale ipotesi, serie di impulsi neuronali modificherebbero, in rapporto alla loro frequenza, la stabilità di alcune o di tutte le quattro basi di RNA in un punto specifico della macromolecola, operando uno scambio di due basi contigue. A causa dell'alterata sequenza di basi così ottenuta, anche la sintesi proteica verrebbe «marcata» dall'evento modificatore (v. anche sotto: *ruolo della nevroglia*);

b) l'RNA presenta un ruolo unico, solo come intermediario della sintesi proteica, sia per i fenomeni di acquisizione che per quelli di ritenzione.

A favore di questa ipotesi si ricordano i numerosi esperimenti condotti sugli inibitori della sintesi proteica. Anche per questa ipotesi è opportuno far riferimento alle teorie di Hydén sul rifornimento di RNA di origine gliale. Nel 1966, Hydén e Lange hanno descritto un transito di nucleotidi ribonucleici dalle cellule gliali verso il DNA neuronale in fase di relativa inattività. Un tale evento sarebbe possibile soltanto durante stimolazioni fisiologiche. Gli AA. concludono che, sia nella glia che nei neuroni, i siti di DNA possono essere stimolati da fattori circostanti, così da suscitare la sintesi di RNA specifici. In particolare tali RNA sarebbero molto ricchi di basi adeniliche e uraciliche, nelle fasi precoci dei processi di apprendimento, e alternativamente molto ricchi di basi guanidiniche e citidiniche, durante le fasi di fissazione della m. a lungo termine. Questi ultimi eventi sarebbero in rapporto con una elevata sintesi di mediatori a livello sinaptico.

Una lunga serie di esperimenti, che hanno impegnato diversi ricercatori, hanno parzialmente messo in crisi queste due ipotesi ed hanno sottolineato come l'RNA

non possa agire, a livello dei processi di apprendimento, che come «pilota» della sintesi proteica durante le fasi di consolidamento della m.

A questa tesi si rifanno le esperienze sull'assenza di effetti da puromicina sull'apprendimento, ma non sulla m., e quelle analoghe sull'effetto da inattivazione di RNA (Bar e Cohen, 1966).

Si noterà come l'interesse suscitato dal rapido sviluppo della biologia sperimentale abbia focalizzato l'attenzione dei neurochimici sul ruolo specifico dell'ac. ribonucleico nei processi di consolidamento della m. Tuttavia la sempre crescente massa di dati sperimentali tende a delineare l'esigenza di spostare l'obiettivo verso altri meccanismi neurobiologici, al di là di quelli coinvolti nella sintesi proteica.

Teoria dei peptidi specifici (teoria di Ungar)

Il neurobiologo americano Georges Ungar ha formulato un'ipotesi in base alla quale la sintesi di proteine estranee al normale metabolismo del cervello dipenderebbe da una variazione di RNA.

Come appare evidente, l'ipotesi di Ungar non si discosta dai temi fondamentali delle già ricordate ricerche del gruppo di Hydén.

Ungar ha sottoposto gruppi di ratti ad un processo di condizionamento nei confronti del buio. L'analisi biochimica dei cervelli dei ratti trattati ha consentito di evidenziare la presenza di un composto peptidico assente nei cervelli dei ratti di controllo. Egli ne ha dedotto che questo polipeptide potesse essere la molecola specifica dell'informazione «paura del buio», ed ha supposto che tale molecola si trovasse legata labilmente all'RNA ribosomale. All'analisi biochimica il peptide risultava costituito da una ventina di aminoacidi (di cui è nota anche la sequenza) e venne indicato con il nome di «scotofobina».

Con riferimento ai processi di memorizzazione, l'ipotesi di Ungar si basa sul concetto di specificità chimica delle vie nervose e si ricollega alle antiche ipotesi di Gaze sull'organizzazione del sistema nervoso durante la vita embrionale. Nell'embrione i neuroni si dispongono in catene secondo affinità chimiche che Ungar chiama «riconoscimenti molecolari». Si stabiliranno in questo modo connessioni soltanto tra quei neuroni che porteranno come «codice» i peptidi specifici di un certo engramma.

Durante la vita embrionale, tuttavia, questi fenomeni seguono un preciso e prevedibile ordine sequenziale, almeno in termini cronologici, controllato dal codice genetico; per contro, nel caso di acquisizioni d'informazioni che hanno luogo durante la vita di un individuo, il controllo non può che essere connesso a variazioni dell'ambiente. Tuttavia Ungar ritiene che l'apprendimento possa essere modulato (se non addirittura imposto) dall'organizzazione innata del sistema nervoso riferita all'attitudine congenita ad apprendere, che trova le basi nell'organizzazione morfologica indotta geneticamente.

Resta evidentemente da spiegare come i peptidi del tipo della scotofobina possano intervenire nei processi di rievocazione della situazione che ha consentito la formazione dell'engramma. Stabilito che le sostanze chimiche attive nella trasmissione dell'informazione debbono agire a livello sinaptico, le ipotesi chiarificatrici si riducono a due (anche tenendo conto che un peptide a 20 aminoacidi sembra essere troppo voluminoso per garantire una trasmissione sufficientemente rapida): 1) questi peptidi possono agire come analoghi enzimatici intervenendo nel metabolismo dei mediatori chimici e attivando la trasmissione sinaptica, o, in alternativa, 2) questi peptidi si comportano come inibitori enzimatici che, bloccando l'effetto dell'enzima specifico, facilitano il meccanismo di deposito dei mediatori stessi a livello presinaptico consentendo l'instaurarsi di meccanismi di facilitazione sinaptica.

Possibile ruolo delle amine biogene

I mediatori centrali e quelli dipendenti dal sistema nervoso autonomo hanno funzioni ben definite nella modulazione degli stati affettivi. Anche in assenza di dati risolutivi per questi processi, restano le osservazioni sperimentali di tutta una serie d'interventi neuroumorali atti a rinforzare stimoli significativi, a sopprimere quelli irrilevanti, a facilitare risposte che, nell'ambito delle esperienze di singoli individui, o di tutta la specie, posseggono il massimo valore nel senso della sopravvivenza e della conservazione. In tal modo possono determinare un'influenza specifica sui processi neuronali della m., permettendo lo sviluppo e il primato delle risposte più adeguate.

Gran parte delle ipotesi concernenti i meccanismi neuronali della m. tendono a sottolineare, come abbiamo visto, il ruolo dei processi di attivazione sinaptica come momento induttore delle variazioni funzionali delle sinapsi stesse, senza peraltro considerare anche il ruolo delle risonanze emozionali, proprio nella dinamica di acquisizione di tali variazioni.

Con riferimento a questa ipotesi, si possono ricordare alcuni contributi sperimentali di grande interesse.

Szilard, ad es., ha proposto un modello di apprendimento basato sull'interazione fra proteine specifiche e membrane sinaptiche, come base della variazione di efficienza sinaptica (Szilard, 1964), mentre Hechter e Halkerston (1964) hanno contemporaneamente sottolineato il ruolo dell'AMP ciclico nell'interazione fra proteine e amine biogene, sostenendo che tale interazione sarebbe responsabile della formazione di complessi antigenici specifici per ciascun engramma. Nella sua ipotesi, Roberts (1966) collega stato vigile e processo di memorizzazione con il sistema neuroendocrino ipotalamo-ipofisario.

Appare lecito, a questo punto, proporre alcune affermazioni che sono sostenute più dalla logica che dalle evidenze sperimentali:

a) lo stato vigile provocato da uno stimolo ignoto, o peraltro solo genericamente riconosciuto come significativo, può coinvolgere l'attività sinaptica dell'intero S.N.C., in parte con effetto soppressivo, ma in parte anche con effetto facilitatorio, specie su quelle sinapsi chiamate a trasmettere lo stimolo stesso;

b) un tale stato di vigilanza può favorire variazioni persistenti, in senso facilitatorio, a livello delle sinapsi che si trovano normalmente in condizione di eccitazione o che lo siano state in un momento immediatamente precedente l'evento;

c) infine, esiste la possibilità teorica, data dalla complessità stessa dell'insieme sinaptico, che si realizzi l'attivazione o la formazione di nuovi collegamenti tra la maggior parte dei neuroni e quei pochi (in termini relativi), organicamente coinvolti nella mediazione delle risposte di adattamento, che emergono da uno stadio primitivo e geneticamente già programmato. Un sistema nervoso così caratterizzato non si limiterà a questo tipo di risposte, che potremmo definire «intuitive», ma potrà elaborare un rapporto più complesso tra informazione e risposta, proprio sulla base di sue esperienze peculiari (Kety, 1970).

In questi ultimi anni è divenuto possibile individuare alcuni sistemi anatomici e alcuni meccanismi neurochi-

mici che possono dar conto di un tale ipotetico processo. Nel momento in cui si sottolinea il ruolo della sintesi proteica per il consolidamento della traccia mnesica, appare lecito supporre che la matrice neurochimica dello stato di vigilanza (da ricercare nell'ambito dei complessi aminergici) possa avere un ruolo attivante sulla sintesi delle proteine a livello sinaptico. Tale attivazione sembrerebbe contingente all'attività neuronale in qualunque area cerebrale essa abbia luogo (Kander e Spencer, 1968).

È ben noto il fenomeno della rapida diffusione di noradrenalina iniettata in cisterna, verso strati più superficiali dell'encefalo; le amine biogene, peraltro, non attraversano con facilità la barriera ematoencefalica, in nessuno dei due sensi, così che un tale meccanismo di diffusione vale ad assicurare una rapida ed estesa penetrazione di amine liberate dalle terminazioni nervose, a livello della superficie corticale.

Collier e Mitchell (1967) hanno osservato l'esistenza di processi di liberazione di acetilcolina a livello corticale, ipotizzando anche per altri mediatori analoghi processi. Ne deriva, almeno sul piano delle ipotesi, che una serie di composti, tra i quali è opportuno ricordare i neurosecreti ipotalamici, gli ormoni trofici ipofisari, gli ormoni steroidei, potrebbero, mediante tali meccanismi, trovare ulteriori accessi verso zone dell'encefalo ricche di sinapsi come la corteccia. Molti di questi composti hanno peraltro un notevole effetto attivante sulla sintesi proteica, e direttamente sul *turnover* di RNA. Gli ormoni steroidei, nonché l'ACTH, sono stati, anche di recente, oggetto di indagini, proprio con riferimento alla loro possibilità di influire sui processi di condizionamento (Levine, 1968), presumibilmente mediante l'induzione di neosintesi enzimatiche, come hanno dimostrato Azmita e McEwen (1969), nel caso della triptofano-idrolasi in ratti surrenectomizzati. Appare legittima, nell'ambito di queste osservazioni, la tendenza ad attribuire a questi ormoni una possibile azione trofica sulle sinapsi corticali.

Un numero sempre maggiore di dati sperimentali concorda con questo modello teorico, anche se in alcune circostanze sono le ipotesi a risolvere possibili incongruenze. Così, ad es., sia Glassman (1969) che Berry (1969) hanno dimostrato che un incremento di attività neuronale stimola la sintesi di RNA e di proteine, mentre Levine (1968) ha dimostrato come gli ormoni steroidei e l'ACTH, come s'è visto, interferiscano sui processi di condizionamento.

Nel 1969, Roberts e Flexner hanno puntualizzato come l'extrasintesi proteica misurata in esperimenti legati ai processi di apprendimento, sarebbe ben più elevata, in termini quantitativi, di quella teoricamente richiesta dalla neoformazione di circuiti neuronali. Solo l'ipotesi di un impulso generalizzato di neosintesi proteica, seguito da un suo rapido decremento, nelle aree non interessate alla formazione di nuovi circuiti neuronali, potrebbe spiegare l'evento. Se questa premessa è valida, ne consegue che i composti che facilitano la liberazione di noradrenalina encefalica, o che ne mutuano l'effetto sinaptico, debbano agire favorevolmente sui processi di memorizzazione. Non mancano, a riprova di questa ipotesi, dati anche recenti, legati all'utilizzazione di composti come la caffeina e le anfetamine. D'altro canto, i composti che operano una deplezione o un blocco postsinaptico dell'attività adrenergica, ritardano i processi di consolidamento e impediscono nuove acquisizioni: nel corso di un'indagine clinica, Lester e coll. (1969) hanno osservato che i pazienti sottoposti a dieta povera di fenilalanina e tirosina andavano incontro a fenomeni di deficit della m. di fissazione. La possibilità dell'intervento di noradrenalina sui processi di apprendimento trova una dimostrazione precisa, anche se indiretta, nei dati sperimentali derivanti dall'analisi dell'AMP ciclico encefalico. Questo composto, che presenta concentrazioni particolarmente elevate a livello del S.N.C., è coinvolto in termini essenziali nei processi di induzione enzimatica e di sintesi proteica, ed è, contemporaneamente, responsabile anche della mediazione adrenergica centrale. Appare suggestivo come la stimolazione della sintesi proteica ad opera dell'AMP ciclico sia favorita dalla presenza di ioni magnesio e potassio (e inibita da ioni calcio) nei medesimi termini della mediazione adrenergica su strutture sinaptiche di recente formazione (Kety, 1970).

Sulla base dei dati ricordati, sembra lecito affermare che le analisi del ruolo delle amine biogene nei processi di apprendimento e di memorizzazione, mentre da un lato avvalorano le ipotesi relative alla funzione della sintesi proteica, e quindi del ruolo dell'RNA in tali processi, contribuiscono a fornire risposte efficaci e pertinenti ai quesiti che il neurobiologo si pone sulla complessità e specificità selettiva propria dei fenomeni discussi.

Organizzazione del mediatore nella sinapsi

Alla stregua della teoria del potenziamento postsinaptico, elaborata dai neurofisiologi, recenti esperienze inducono i neurobiologi a valorizzare l'ipotesi che la memorizzazione di informazioni recenti avvenga a livello sinaptico. È stato osservato, infatti, che i composti capaci d'interrompere la trasmissione sinaptica sembrano anche responsabili dell'azione d'impedimento per quanto riguarda la raccolta d'informazioni che stanno alla base dell'apprendimento. Il di-iso-propil-fluoro-fosfato (un composto anticolinesterasico), ad es., se iniettato nel cervello, è capace d'inibire la m. di informazioni recenti ma non di informazioni antiche, ormai «stabilizzate». La colinesterasi è l'enzima che catalizza la dissociazione dell'acetilcolina in colina e acetato; l'anticolinesterasi inibisce il metabolismo dell'acetilcolina liberata dalle strutture presinaptiche e queste stesse, in condizioni sperimentali adeguate, tendono a limitare la liberazione del mediatore, immagazzinandolo. Si realizza di conseguenza un'interruzione della trasmissione sinaptica; tuttavia, cessato l'effetto dell'inibitore, così come è postulato nella teoria del potenziamento postsinaptico, alla ripresa della funzione sinaptica si assisterà ad una facilitazione dei processi di memorizzazione, dovuti proprio alle «scorte» di acetilcolina presinaptica.

La m. delle informazioni più antiche sembra essere ben «consolidata» e indipendente dal metabolismo dell'acetilcolina.

Ruolo della nevroglia

Sulla base di numerose osservazioni del gruppo di Hydén, T. K. Landauer (1964) ha elaborato un'ipotesi interessante e stimolante, che riteniamo opportuno ricordare. La glia, ricorda Landauer nel suo lavoro, è la fonte di RNA capace di produrre un'alterazione neuronale nel senso di una maggiore sensibilità alle modificazioni dell'ambiente e una selettiva capacità ad incorporare RNA. L'RNA prodotto dalle cellule gliali sarebbe in relazione con lo stimolo condizionante, responsabile dell'eccitazione di determinate aree cerebrali, e verrebbe incorporato proprio da quei neuroni che lo stimolo ha posto in attività. La presenza del nuovo RNA modificherebbe la sintesi proteica dei neuroni ospiti. Inoltre, è noto che la nevroglia non è costituita da cellule a funzione esclusi-

vamente 'trofica', sparse tra i neuroni; esistono infatti continui e reciproci scambi tra neuroni e nevroglia stessa, nonché un movimento ionico che Hertz, anni fa, ha interpretato come un autentico meccanismo di trasmissione. In più, è stata ipotizzata, per la glia, la funzione di cellula che, posta tra due neuroni non contigui, possa consentire la trasmissione dell'impulso tra l'uno e l'altro neurone.

I sostenitori dell'ipotesi del ruolo dei peptidi specifici, inoltre, hanno avanzato l'ipotesi che proprio la nevroglia possa essere la sede del deposito di tali molecole. In realtà, fornendo alle cellule della nevroglia sostanze capaci di agire sulla trasmissione nervosa, si è notato come queste cellule possano agire da intermediari tra la sostanza stessa e i neuroni.

Pur in assenza di dimostrazioni dirette, non sembra impossibile un intervento della nevroglia per rifornire il neurone di sostanze attive: molecole capaci d'inibire l'azione dei mediatori; antienzimi capaci di bloccare il metabolismo dei mediatori stessi; composti attivatori dei meccanismi sinaptici.

Studi sul sonno REM

Secondo P. Mandel, durante la fase di sonno paradossale (caratterizzato elettroencefalograficamente da un tracciato del tutto sovrapponibile a quello registrato in stato di veglia e, psicologicamente, dalla comparsa dell'attività onirica) si realizzerebbe, a livello cerebrale, il consolidamento delle informazioni recenti.

Sperimentalmente l'ipotesi di Mandel trova conferma nei dati relativi a ratti sottoposti ad apprendimento e quindi anestetizzati: la somministrazione precoce dell'anestetico (1 min dopo il termine del periodo di apprendimento) comporta nell'animale la perdita dell'informazione; in alternativa, la somministrazione dell'anestetico dopo un tempo relativamente più lungo (6 min) consente una valida memorizzazione. I tempi utilizzati potrebbero essere discriminanti nei confronti dell'intervallo di memorizzazione che è funzione della veglia.

Questi esperimenti indicano che la memorizzazione non sembra essere un processo istantaneo ma richieda un certo tempo perché si producano i fenomeni di fissazione dell'engramma e che, in ogni caso, occorrano almeno 6 min, in stato di veglia, perché l'informazione sia memorizzata. Ciò indica che il primo stadio dei processi di memorizzazione è indipendente dalla condizione di sonno (paradossale) e che solo in un secondo momento, durante il sonno REM, almeno una parte delle informazioni recenti saranno memorizzate, in coincidenza con la comparsa dell'attività onirica che sembra essere coinvolta nei processi di rinnovo delle strutture delle membrane sinaptiche rimaste in condizioni di eccitazione.

Bibliografia

Albert D. J., in Gaito J. ed., *Symposium on the Role of Macromolecules in Complex Behavior*, 1966, Kansas State University, Manhattan, Kansas, p. 51.
Azmita E. C. jr., McEwen B. S., *Science*, 1969, **166**, 1274.
Bar S. H., Cohen H. D., *J. Neurochem.*, 1966, **13**, 207.
Berry R. W., *Science*, 1969, **166**, 1021.
Collier B., Mitchell J. F., *J. Physiol.*, 1967, **188**, 83.
Glassman E., *Ann. Rev. Biochem.*, 1969, **38**, 605.
Halstead W. C., in Jeffress L. A. ed., *Cerebral Mechanisms in Behavior*, 1951, Wiley, New York, p. 244.
Hechter O., Halkerston I. D., *Perspect. Biol. Med.*, 1964, **7**, 183.
Hydén H., Egyhazi E., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1962, **48**, 1366.
Hydén H., Lange P. W., *Naturwissenschaften*, 1966, **53**, 64.
Kander E. R., Spencer W. A., *Physiol. Rev.*, 1968, **48**, 65.
Katz J. J., Halstead W. C., *Comp. Psychol. Monogr.*, 1950, **20**, 1.
Kety S. S., in Schmitt F. O. ed., *The Neuroscience, Second Study Program*, 1970, The Rockefeller Univ. Press, New York, p. 330.
Landauer T. K., *Psychol. Rev.*, 1964, **71**, 167.
Lester B. K., Chanes R. E., Condit P. T., *Am. J. Psychiatry*, 1969, **126**, 184.
Levine S., in *Nebraska Symposium of Motivation*, 1968, Univ. of Nebraska Press, Lincoln, p. 85.
Rapaport D., *Emotions and Memory*, 1942, Williams & Wilkins, Baltimore.
Roberts E., *Brain Res.*, 1966, **2**, 109.
Roberts R. B., Flexner L. B., *Q. Rev. Biophys.*, 1969, **2**, 135.
Szilard L., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1964, **51**, 1092.

FEDERICO PICCOLI

MENADIONE: v. VITAMINE.

MENARCA

[comp. di *men(o)-*, dal gr. *meno-*, cfr. *mèn* 'mese', 'mestruazione', e del gr. *archè* 'inizio']. - F. *première menstruation*; *ménarché*. - I. *menarche*. - T. *Menarche*. - S. *menarquia*; *menarca*.

S'intende con tale termine la prima mestruazione che appare nella giovinetta pubere e a cui si può dare il significato di inizio dell'attività dell'apparato genitale.

Tale attività è legata all'attivazione del sistema diencefalo-ipofisario, a sua volta correlato con la sfera sensitivo-sensoriale e con le vie cortico-talamo-ipotalamiche. Il sistema diencefalo-ipofisario, essendo il punto di confluenza e di partenza delle varie correlazioni, si trova sotto un triplice controllo: nervoso, nutritivo ed ematicosteroideo. In questo modo si possono spiegare le influenze dell'ambiente esterno (clima, alimentazione, etc.), sull'attivazione del bioritmo mestruale.

Il fattore nutritivo sembra avere la maggior importanza nel determinare l'epoca di comparsa della fase puberale, benché un ruolo fondamentale debba essere attribuito al fattore genetico.

Più precoce nei paesi caldi, in popolazioni a civiltà più sviluppata, a nutrizione più completa, compare in genere fra i 13 e i 16 anni, con limiti estremi di variabilità fra i 9 e i 18 anni.

Al di sotto del limite inferiore e al di sopra di quello superiore si entra nella patologia rispettivamente delle «precocità sessuali» e delle «amenorree primitive».

Per una trattazione più ampia dell'argomento si rimanda alle voci: MESTRUAZIONE; OVAIO; PUBERTÀ.

RED.

MENDELEVIO: v. ELEMENTI CHIMICI (V, 871).

MENDELISMO: v. GENETICA (VI, 2325).

MÉNÉTRIER, MALATTIA DI: v. GASTRITI (VI, 2198); v. anche: GASTROENTEROPATIE PROTEINODISPERDENTI (VI, 2206).

MÉNIÈRE, MALATTIA DI

Sin.: labirintosi idropica.

SOMMARIO

Definizione

La malattia di Ménière prende il nome dal primo medico che ne ha descritto i sintomi (Prospero Ménière, 1861)

ma il termine più corretto per indicare la m. di M. è quello di *labirintosi idropica*. Essa corrisponde ad un'affezione dell'orecchio interno, caratterizzata dai seguenti sintomi fondamentali: crisi vertiginose, turbe della postura, ipoacusia di tipo percettivo, acufeni.

Colpisce generalmente soggetti tra i 40 e i 60 anni, con una netta prevalenza di maschi. L'incidenza nella popolazione normale è di ca. 1:1000. Nell'80-90% dei casi è monolaterale; quando è bilaterale, il secondo orecchio viene interessato dopo 2-3 anni.

Anatomia patologica

La lesione anatomopatologica di base della malattia è la dilatazione delle strutture contenenti l'endolinfa e l'idrope del dotto endolinfatico, entro il quale sono contenuti i recettori specifici delle stimolazioni dell'apparato vestibolare.

I dati anatomopatologici che si riscontrano nella m. di M. possono essere così riassunti:

1) fibrosi patologica, di tipo nettamente postflogistico, delle pareti del labirinto membranoso;

2) lesioni delle *pareti ossee* delle cavità labirintiche, consistenti in fibrosi e calcificazioni stenosanti nel mesenchima di sostegno dei canali perilinfatico e endolinfatico, racchiusi nei canali semicircolari. Tali lesioni hanno l'aspetto istopatologico di flogosi evolute lentamente, nel corso di anni; possono essere bilaterali, ma nella quasi totalità dei casi, si notano grandi differenze nell'entità della lesione tra i due lati;

3) l'inibizione della pneumatizzazione del temporale, e in particolare della sua parte petrosa (Arslan; Stahle; Wilbrand);

4) gravi deformazioni del canale endolinfatico e delle altre strutture contenenti endolinfa. Sacculo, utricolo e scala media sono quasi costantemente dilatati e talora si osserva anche erniazione della membrana di Reissner o nel vestibolo o nella *scala tympani*. Si osservano, in generale, delle estroflessioni anche irregolari degli organi contenenti endolinfa nello spazio perilinfatico. Talora, si osservano rotture di queste estroflessioni e, addirittura, fistole tra endo- e perilinfa;

5) gli elementi sensitivi delle *maculae*, delle *cristae* e dell'organo del Corti, e i neuroni da queste efferenti, sono generalmente normali.

Etiopatogenesi

La m. di M. ha un'etiopatogenesi tipicamente plurifattoriale (Arslan). L'idrope corrisponde ad alterazioni locali delle strutture endolinfatiche (fibrosi cicatriziale, ossificazione parziale del dotto endolinfatico, alterazioni dei meccanismi di produzione e di circolazione dell'endolinfa, etc.): alterazioni che sono la conseguenza di antiche flogosi dell'orecchio interno e del passaggio della flogosi stessa attraverso la finestra rotonda (Arnold).

Il formarsi di un temporaneo collasso del canale endolinfatico, che, successivamente e alternativamente, comporta una dilatazione (per idrope) del canale stesso, rappresenta la conseguenza delle suaccennate lesioni postflogistiche. Tali lesioni del canale endolinfatico evolvono molto lentamente, anche per molti anni, e l'idrope diviene, alla fine, un'alterazione più o meno frequentemente episodica del sistema endolinfatico.

Nella tab. I abbiamo riassunto le ipotesi sulla patogenesi plurifattoriale della m. di M.

L'elemento scatenante delle crisi di vertigine agisce quando i meccanismi di compensazione della circolazione endolinfatica non sono più in grado di bloccare uno scompenso idrodinamico «acuto», conseguente a brusche variazioni funzionali dei vasi endolabirintici e delle strutture adibite alla secrezione e alla regolazione ionica e osmotica dei liquidi: tali variazioni sono dovute, o a

TAB. I. IPOTESI SULLA PATOGENESI PLURIFATTORIALE DELLA MALATTIA DI MÉNIÈRE

1) Otite media infantile, prevalentemente unilaterale.
2) In una parte dei casi colpiti dall'otite media, si verifica passaggio di fattori flogogeni (tossine, antigeni, etc.) attraverso la membrana della finestra rotonda (Paparella; Von Ilberg; etc.).
3) Inibizione della pneumatizzazione di aree dell'osso temporale (Wittmaack; Arslan; Stahle; Wilbrand) e deformazioni del dotto endolinfatico.
4) Costanti lesioni anatomopatologiche endolabirintiche (ossificazione, fibrosi dei tessuti di sostegno del labirinto membranoso e del canale endolinfatico, consecutiva idrope del canale endolinfatico, etc.) (Altmann; Schuknecht; Lindsay; Zechner; etc.).
5) Fugaci crisi osmolariche sieriche che scompensano la circolazione endolinfatica già alterata, per l'idrope, nella sua funzione (Celestino; De Vincentiis; Stahle; etc.).

cause emodinamiche, o a cause dismetaboliche, o ad alterazioni dell'equilibrio idrico ed elettrolitico generali; esse provocano flessioni cupolari e slittamenti otolitici patologici che, essendo strettamente o prevalentemente unilaterali, provocano un'asimmetria vestibolare «acuta», che è causa, nella m. di M., delle crisi vertiginose, dei disturbi posturali e, date le connessioni tra i nuclei vestibolari e i centri della formazione reticolare, della comparsa dei sintomi ipervagotonici — ipotensione arteriosa, vomito, nausea, sudorazione fredda — che sempre si manifestano nella crisi vertiginosa della malattia.

Ricordiamo che l'idrope, anche se di antica data, ma in fase di quiescenza, consente che si possano mantenere gli equilibri osmotico e ionico temporanei tra endolinfa e perilinfa, e che si svolgano normalmente i meccanismi funzionali dei recettori vestibolari, anche se con limiti critici di funzionalità molto ristretti; tale fatto spiega come nel paziente affetto da m. di M. possano esservi lunghi periodi di mancanza di vertigini.

Clinica

La *diagnosi* della m. di M. si realizza con l'accertamento di sintomi oggettivi o soggettivi.

1) *Crisi vertiginose e disturbi posturali*, con intervalli di equilibrio di postura perfetto, che possono variare da pochi giorni a molti mesi. Le crisi vertiginose hanno durata varia, da 10 min a diverse ore, e hanno un inizio acuto, con immediate ripercussioni sull'equilibrio e sulla stabilità posturale, spesso determinando reazioni emotive e di impaurimento, talora molto forti. Tali reazioni sono giustificate anche dal fatto che il mantenimento di un equilibrio somatico, sia in posizione di immobilità che durante il cammino e la corsa, appare estremamente importante nelle attuali condizioni di vita (pericoli dovuti al traffico stradale, etc.). Nella crisi vertiginosa si ha la sensazione di veder ruotare l'ambiente esterno, nell'una o nell'altra direzione: sensazione che, secondo il malato, è causata soltanto da una falsa percezione visiva; tale vertigine è stata, perciò, definita come «allucinosi spaziale» (Arslan).

I disturbi posturali (lateropulsione, perdita dell'equilibrio, etc.) corrispondono all'alterazione di una funzione, regolata dagli apparati vestibolari, che va correttamente definita come «sensibilità spaziale».

Durante le crisi si nota *nistagmo* spontaneo, inizialmente di breve durata e di tipo «irritativo»; in seguito vi è nistagmo di tipo «paralitico» di più lunga durata.

2) La crisi vertiginosa è quasi sempre accompagnata da *segni clinici di eccitazione parasimpaticotonica*: nausea e

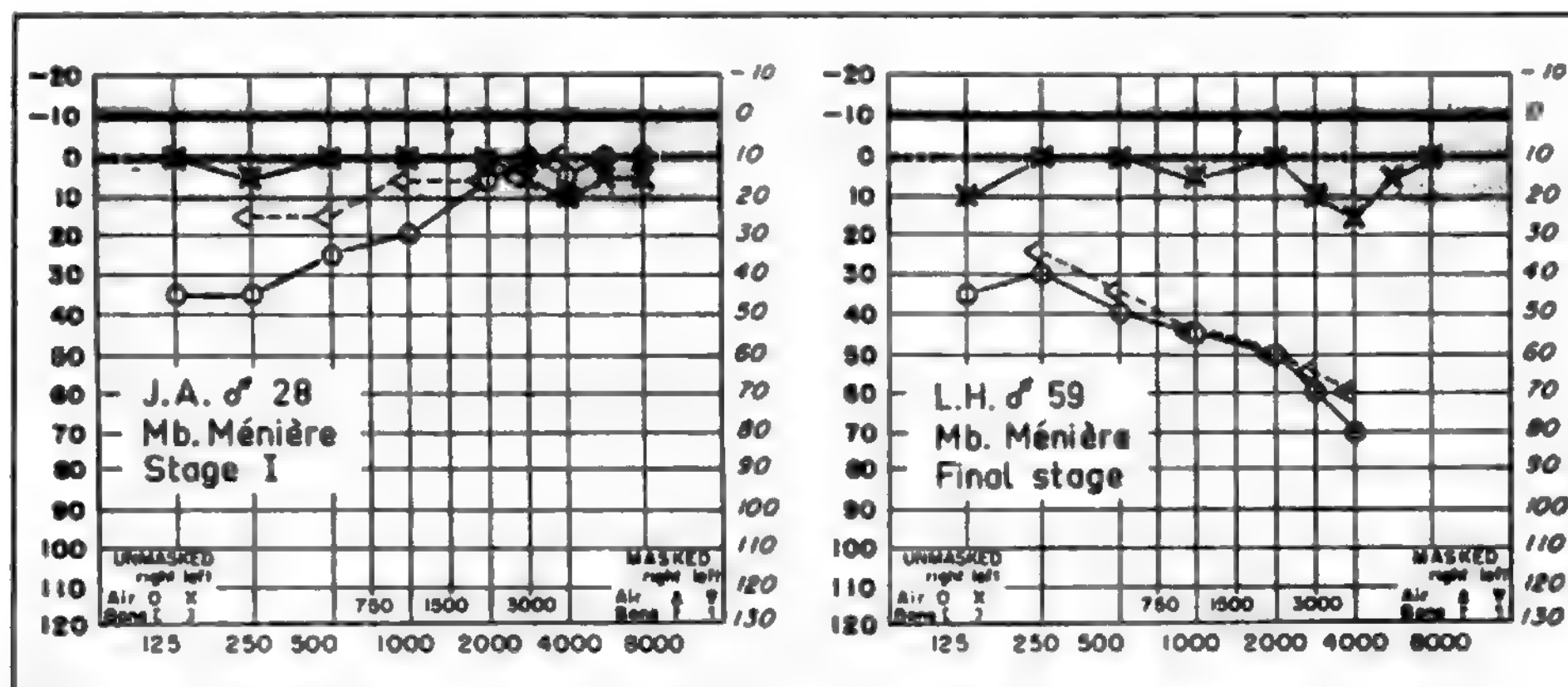



Fig. 1. Audiogrammi di pazienti affetti da tipica m. di M. *A sinistra*: stadio iniziale. *A destra*: stadio finale.

vomito, sudorazione fredda, senso di collasso, crisi fugace di ipotensione arteriosa.

3) *Ipoacusia* di tipo chiaramente percettivo, prevalentemente unilaterale, di modesta entità nei primi periodi della malattia, ma che lentamente si aggrava nel corso degli anni: inizialmente è localizzata nei toni bassi, con curva audiometrica «in salita» (l'audiogramma è patognomonico [fig. 1]). Molte volte, il malato non avverte tale ipoacusia, nello stadio iniziale essa non supera i 30-40 dB, con eguaglianza di soglia per via ossea e per via aerea (indice della localizzazione della lesione nel recettore labirintico). Tale ipoacusia è quasi sempre «fluttuante», cioè la sua intensità può variare, e subire miglioramenti o peggioramenti in tempi anche di durata non breve.

4) *Acufeni* (ronzii) di intensità diversa da soggetto a soggetto, talvolta a toni bassi, talvolta a toni alti: anche questi sintomi presentano delle fluttuazioni spontanee.

5) Dal punto di vista audiologico vi è il *sintomo di Lermoyez*: alcuni minuti prima della crisi vertiginosa, spesso il malato avverte un aumento della sua ipoacusia o un aumento improvviso degli acufeni. Appartiene a tale sintomo anche quel fenomeno, riferito molte volte dai malati, che consiste nell'avvertire subito prima della crisi vertiginosa, e durante essa, un senso di chiusura o di tappo nell'orecchio colpito dalla malattia.

Tutti i sintomi soggettivi devono venir puntualizzati con estrema cura, poiché, molte volte, i malati li riferiscono con descrizioni estremamente imprecise e talora fuorvianti: in molti malati, ad es., i sintomi ipervagotonici assumono l'importanza di sintomi così gravi da essere i soli fenomeni riferiti nell'anamnesi, come, ad es., la grave nausea e il vomito. È noto come tale incompletezza di riferimento ha portato talvolta a formulare, nei malati colpiti da m. di M., diagnosi errate, quali sospetto di ulcera gastrica, di turbe epatiche e/o intestinali, che hanno portato tali malati persino a interventi chirurgici addominali. Pertanto, l'inchiesta anamnestica dev'essere condotta con estrema cura e dettaglio.

I sintomi della m. di M. possono apparire isolati o con caratteri diversi da quelli sopra indicati: in tali casi non si deve porre diagnosi di «sindromi ménièriformi»; va invece attuata una precisa *diagnosi differenziale* e, soprattutto, i malati devono essere sottoposti a un esatto e completo esame otologico e all'esplorazione funzionale dei recettori vestibolari (esame della sintomatologia spontanea; esame della funzione vestibolare; registrazione della reflettività vestibolare con stimoli standardizzati; esame elettronistagmografico; etc.). Un esempio della necessità di una diagnosi differenziale minuziosa si riscontra in presenza di vertigini non a crisi, ma subcontinue, senza acufeni, che spesso sono dovute, non ad una m. di M., ma a turbe vascolari labirintiche, ad una labirintosi tossica, etc.

Altre volte, la sintomatologia deriva da un'anomalia vascolare dell'arteria uditiva interna, o da una lesione dell'VIII nervo; o da un'infiammazione dell'aracnoide retropetrosa (dell'angolo pontocerebellare); o da un neurinoma del nervo acustico; in questi ultimi casi è la compressione sul nervo a costituire la causa delle vertigini.

La diagnosi differenziale va posta, inoltre, con le lesioni di tipo tossico o vascolare dei nuclei vestibolari e della sostanza reticolare del tronco encefalico, che possono essere causa di una sindrome vertiginosa parzialmente simile alla vertigine di Ménière: però, in tale forma, non vi è assolutamente compromissione dell'udito, mancano gli acufeni, e le vertigini hanno carattere subcontinuo.

Anche una lesione spondiloartrosica cervicale può causare alterazioni del flusso ematico nelle arterie vertebrali, con insufficienza intermittente del circolo vertebrobasilare, e dar luogo, così, a una *sindrome di Neri-Barrè*, caratterizzata da cefalee, prevalentemente occipitali, da disturbi dell'equilibrio e da vertigini, che compaiono soprattutto nei movimenti di rotazione del capo. L'ipotensione arteriosa generale, molto frequente nei vertiginosi, può rendere manifesta o aggravare la sintomatologia vertiginosa.

Terapia

L'otologia ha posto sempre grande cura per migliorare i vari procedimenti terapeutici da attuare nella m. di M.: la gamma dei vari metodi è molto vasta, attesa la frequente difficoltà di poter eliminare i sintomi.

Terapia medica

Anzitutto va attuata la terapia medica: riposo assoluto a letto, dieta iposodica, vasodilatatori labirintici, betaistina, soluzioni ipertoniche endovenose, solfato di atropina (1-2 mg *per os* ogni 4-6 h), antistaminici (ad es., difenidramina: 50 mg *per os* ogni 6 h), diuretici (ad es., clortalidone o idroclorotiazide), barbiturici (ad es., pentobarbitale: 100 mg *per os* ogni 8 h). Nelle crisi gravi di vertigini è indicato il diazepam (2,5-5 mg *per os* o i. m. ogni 8 h).

Metodi chirurgici radicali

Alcuni decenni or sono, la procedura adottata nella m. di M. era quella della *labirintectomia chirurgica radicale*, con ampia apertura del vestibolo, del canale cocleare e dei canali semicircolari, e rimozione del labirinto membranoso. Con siffatta tecnica, la percentuale dei casi nei quali si ottenne la scomparsa definitiva delle vertigini, fu molto alta. La labirintectomia totale è, però, un intervento molto complesso, e può comportare qualche complicanza.

La distruzione del labirinto membranoso venne, in quel tempo, attuata anche con metodo chimico: con l'introduzione, cioè, di alcol nel canale semicircolare laterale.

Metodi chirurgici parziali

Furono proposti e largamente applicati anche metodi che potremmo definire di distruzione labirintica «parziale» (labirintotomia). I più noti sono i seguenti.

a) Apertura, o del solo canale semicircolare laterale, o del solo vestibolo, con asportazione chirurgica, più o meno limitata — rispettivamente — o al solo canale semicircolare membranoso, o al solo vestibolo membranoso (tecniche di Cawthorne: 1ª e 2ª tecnica).

b) Semplice puntura transplatinare del sacculo idropico, o inserzione stabile di un «chiodino» nel sacculo stesso (tecniche di Fick, di Cody).

c) Apertura, o inserzione di valvola, nel sacco endolinfatico.

d) Disidratazione del labirinto (asportazione della perilinfa e dell'endolinfa mediante apertura del sacculo e successiva induzione osmotica ottenuta con l'introduzione, nel sacculo, di cristalli di cloruro di sodio) (Arslan).

La possibilità che la labirintotomia non guarisca in via definitiva tutti i casi di m. di M. operati, ha anche stimolato l'utilizzazione di quelle tecniche neurochirurgiche che vennero proposte per rimuovere i neurinomi dell'acustico attraverso la fossa cranica media o posteriore, col compito di sezionare il nervo VIII o la sua radice vestibolare. Tale tecnica neurochirurgica fu introdotta da Dandy.

Metodi chirurgici conservativi dell'udito

I più noti sono i seguenti.

a) Irradiazione con fascio ultrasonico ad alta frequenza, o del canale semicircolare laterale (tecnica 1ª), o del vestibolo (tecnica 2ª), o della finestra rotonda, o della finestra ovale.

b) Apertura del sacco endolinfatico, con o senza drenaggio.

c) *Shunt*, o fra il sacco endolinfatico e lo spazio subaracnoideo pontocerebellare, o tra rampa timpanica e rampa vestibolare a livello della finestra rotonda.

Queste procedure si propongono di risparmiare l'udito. Non si ha, però, sempre la guarigione definitiva delle crisi vertiginose in tutti i casi operati. In una proporzione, che secondo gli AA. varia dal 10 al 30%, esse possono ripresentarsi, sia pure con minore intensità di quelle preoperatorie: le vertigini sono, tuttavia, di tipo «otolitico» e molto brevi; frequentemente si attenuano col tempo.

d) Induzione osmotica unilaterale (Arslan). I principi su cui si basa questa nuova procedura possono essere così riassunti: mediante l'introduzione nell'orecchio medio del malato di piccolissimi cristalli di NaCl, opportunamente sterilizzati, si provoca la fuoriuscita di perilinfa attraverso la membrana della finestra rotonda; ne deriva un acuto squilibrio osmotico tra perilinfa ed endolinfa, con conseguente effetto benefico sull'idrope endolinfatica, che, infatti, diminuisce notevolmente.

Questo intervento, che si basa sui postulati etiopatogenetici riferiti all'inizio e che viene eseguito soltanto nella m. di M. unilaterale, in soggetti che, nel lato leso, presentino una grave ipoacusia, ha consentito eccellenti risultati terapeutici nella grande maggioranza dei casi operati.

Per creare una soluzione ipertonica ad azione continua nell'orecchio medio, furono scelti i cristalli di NaCl; tale scelta è scaturita da ricerche sperimentali, eseguite preliminarmente, sulle variazioni biochimiche dell'endolinfa e della perilinfa e sulla membrana della finestra rotonda della cavia e del gatto.

L'introduzione di una soluzione ipertonica liquida ha, infatti, dimostrato di non aver alcun effetto lesivo sulle strutture dell'orecchio medio perché la soluzione può agevolmente, e subito, dall'orecchio medio defluire lungo la tuba.

Descrizione della tecnica:

1) incisione nel condotto uditivo esterno di un lembo cutaneo e timpanico a livello del quadrante posteroinferiore: l'apertura timpanica di tale quadrante rende visibile il promontorio;

2) riconoscimento della finestra rotonda: esso è agevole, disponendo il microscopio verso la parte bassa dell'orecchio medio. In qualche raro caso, la posizione anatomica della finestra è molto posteriore, e ciò esige una prudente e molto limitata fresatura del lembo osseo timpanico, corrispondente alle ore 5 o 7;

3) introduzione di cristalli di NaCl (che non devono essere di grandezza superiore a 1 mm), sterilizzati a secco, sopra la finestra rotonda, che ne deve essere riempita. Si osserva subito un'intensa vasodilatazione dei vasi del promontorio;

4) il lembo cutaneo-timpanico viene quindi rimesso al suo posto iniziale, coprendo l'incisione con una strisciolina di garza di nylon; il condotto viene quindi tamponato.

Decorso postoperatorio. – Una blanda terapia profilattica antibiotica viene praticata per 6-7 giorni. La dimissione dall'ospedale avviene dopo 3-4 giorni.

Pochi secondi dopo che i primi cristalli hanno toccato la membrana della finestra rotonda, si constata, quasi sempre, l'insorgenza di un nistagmo di 1° e 2° grado: esso è diretto verso il lato dell'operazione, è cioè di tipo «irritativo», molto raramente può essere anche di tipo «paralitico». Per un giorno o due, il malato dimostra segni di scompenso vestibolare, con un nistagmo che, di tipo «irritativo» all'inizio, si inverte sempre, dopo 12-16 h, e diviene «paralitico». Il malato accusa anche vertigini, non gravi, qualche turba posturale: questi sintomi vestibolari scompaiono sempre dopo alcuni giorni dall'operazione. Gli acufeni diminuiscono d'intensità, e l'udito, in alcuni casi, presenta un transitorio peggioramento per il lieve deficit trasmissivo dovuto alla timpanotomia. Le vertigini si attenuano e scompaiono, con l'aiuto di appropriate terapie mediche, in breve periodo di tempo.

e) *Labirintectomia funzionale mediante estrazione della peri- ed endolinfa*: tale estrazione si ottiene creando un'induzione osmotica con l'introduzione di cristalli sterilizzati di NaCl nel sacculo e nello spazio perilinfatico. Tale intervento viene praticato soltanto quando l'udito, a

seguito della malattia (labirintite cronica; grave trauma labirintico; grave m. di M.; etc.) è assente, o ha una soglia minima irrecuperabile. Questa procedura, applicata di recente su alcuni casi, consente la scomparsa totale e definitiva degli acufeni e delle vertigini. La scopertura del labirinto viene ottenuta per via retroauricolare, o anche attraverso il condotto, con limitato allargamento chirurgico dell'angolo posteriore alto del bordo osseo del condotto uditivo esterno. Successivamente si pratica una apertura totale del sacculo, estraendo la staffa: nel sacculo si introducono i cristalli di NaCl.

Bibliografia

Altmann F., Zechner G., *Arch. Klin. Exp. Ohren-Nasen Kehlkopfheilk.*, 1968, **192**, 1.
Arnold W., *Arch. Otorhinolaryngol.*, 1977, **216**, 369.
Arslan M., *Boll. Mal. Orecchio Naso Gola*, 1972, **90**, 121.
Arslan M., *Acta Otolaryngol.*, 1977, Suppl. 357.
Celestino D., *Proc. 58° Congr. Soc. Ital. Otorinolaringol.*, 1970, p. 276.
De Vincentiis I., Celestino D., Iannetti G., *Minerva Otorinolaringol.*, 1972, **22**, 223.
Godlowski Z., *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, 1972, Suppl. 299, 3.
Hallpike C. S., Cairns H., *J. Laryngol.*, 1938, **53**, 625.
Harker L. A., McCabe B. F., *Ménière's Disease and Other Peripheral Labyrintine Disorders*, in Paparella M. M., Shumrick D. A., *Otolaryngology*, II, 1973, Saunders, Philadelphia, p. 439.
Kaufman Aremberg I., Rask-Andersen H. *et al.*, *Arch. Otolaryngol.*, 1977, **103**, 1.
Ménière P., *Gaz. Méd. (Paris)*, 1861.
Mozzo W., Calvelli, *Boll. Mal. Orecchio Naso Gola*, 1976, **94**, 25.
Pulec J. L. ed., *Symposium on Ménière's Disease*, in *Otolaryngol. Clin. North Am.*, Oct. 1968.
Schuknecht H. F., *Otolaryngol. Clin. North Am.*, Oct. 1968.

MICHELE ARSLAN

MENINGI

F. *méninges.* - I. *meninges.* - T. *Meningen.* - S. *meninges.*

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Anatomia	MENINGI
Barriera ematoencefalica	LIQUOR (VIII, 2177); NERVOSO SISTEMA
Embriologia e sviluppo	MENINGI
Ematomi extradurali e sottodurali	CRANIO (IV, 1404); MENINGI
Emorragia subaracnoidea	MENINGI
Emorragie meningee	MENINGI
Encefaliti	ENCEFALITI, *meningoencefaliti da schizomiceti* (V, 1711)
Epiduriti	EPIDURITI (V, 2380)
Fisiologia	MENINGI; LIQUOR (VIII, 2168)
Innervazione	MENINGI
Meningiomi	ENDOCRANICI TUMORI (V, 1951); MENINGIOMI
Meningismo	MENINGISMO
Meningiti	MENINGITI
Meningoencefaliti	MENINGOENCEFALITI; ENCEFALITI (V, 1627)
Meningocele	NERVOSO SISTEMA, *malformazioni*; CRANIO (IV, 1376); MIDOLLO SPINALE; SPINA BIFIDA
Pachimeningiti	PACHIMENINGITI
Plessi corioidei	MENINGI; LIQUOR (VIII, 2168)
Sviluppo	MENINGI
Tumori	ENDOCRANICI TUMORI (V, 1948; 1951; 1951-1954); MENINGIOMI; MIDOLLO SPINALE
Vascolarizzazione	ARTERIE (II, 758); MENINGI

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA

SOMMARIO

Morfologia macroscopica

Le meningi sono composte da tre foglietti: *dura madre* (detta anche *pachimeninge*), *pia madre* e *aracnoide* (queste ultime costituiscono il complesso pio-aracnoideo, detto anche *leptomeninge*).

Dura madre encefalica

La dura madre encefalica (fig. 1) è una membrana fibrosa di aspetto madreperlaceo, dello spessore di ca. 0,5 mm, la quale avvolge l'encefalo rivestito dalla leptomeninge e aderisce, con la sua superficie esterna, alle ossa della calotta e della base cranica. L'aderenza della dura madre alla scatola cranica non è uniforme: più lassa in corrispondenza delle ossa della volta, tranne che a livello delle suture e del solco sagittale; più tenace in corrispondenza delle ossa della base, in particolare su superfici ossee rilevate. La superficie interna della dura madre è in stretto contatto con l'aracnoide tanto che lo spazio subdurale è potenziale piuttosto che reale (Davson, 1967).

Dalla superficie interna della dura madre originano lamine fibrose verticali e orizzontali (setti durali) (fig. 2), le

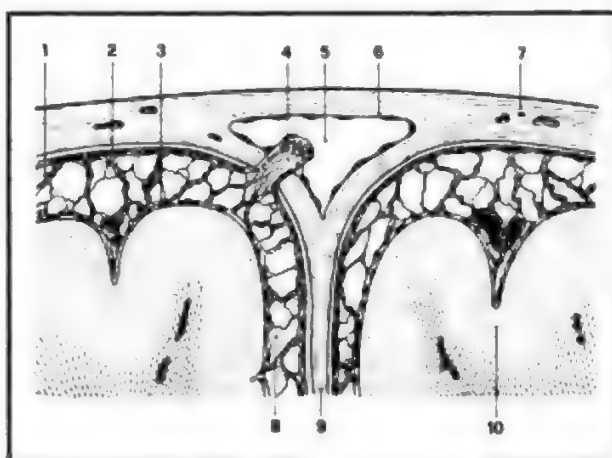



Fig. 1. Sezione dell'encefalo e dei suoi involucri, a livello del seno longitudinale superiore. 1) Trabecolato leptomeningeo; 2) aracnoide; 3) pia madre; 4) villi aracnoidei; 5) seno longitudinale superiore; 6) endotelio di rivestimento del seno; 7) dura madre; 8) spazio subaracnoideo (leptomeningeo); 9) falce cerebrale; 10) corteccia cerebrale. (*Da Weed, ridisegnata*).

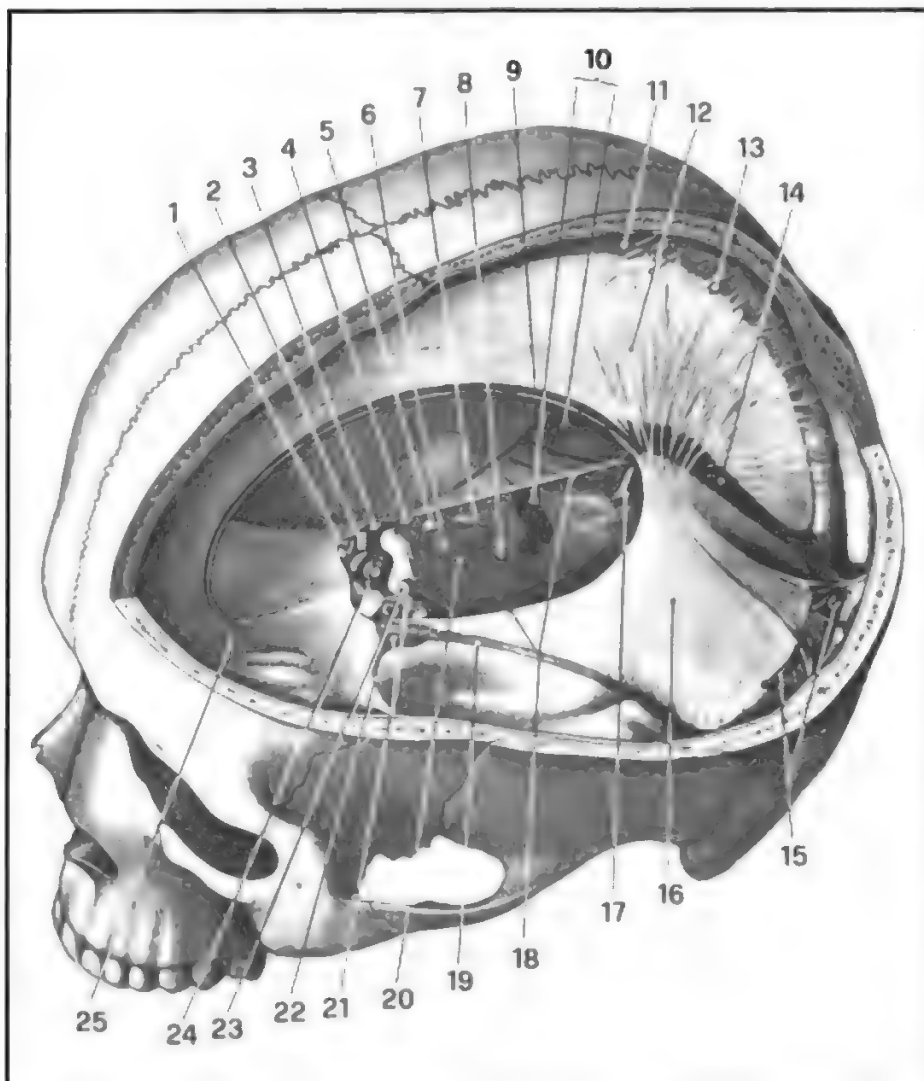



Fig. 2. Setti durali nella cavità cranica. 1) Nervo ottico; 2) arteria carotide interna; 3) nervo oculomotore; 4) nervo trocleare; 5) nervo trigemino; 6) nervo abducente; 7) nervi facciale, intermediario e acustico; 8) nervi glossofaringeo e vago; 9) seno longitudinale inferiore; 10) seno sigmoideo; 11) seno longitudinale superiore; 12) grande falce cerebrale; 13) vena cerebrale superiore (sezionata); 14) seno retto; 15) vene cerebrali inferiori che sboccano nel seno trasverso; 16) tentorio; 17) grande vena di Galeno; 18) incisura tentoriale; 19) seno petroso superiore; 20) seno petroso inferiore; 21) seno cavernoso; 22) seno sfenorbitale; 23) apofisi clinoidea posteriore; 24) diaframma della sella turcica con peduncolo ipofisario e seno coronario; 25) lamina cribrosa. (*Da Brauss, modificata*).

quali sepimentano la cavità endocranica interponendosi fra le formazioni encefaliche.

a) *Falce cerebrale*: è una lamina verticale mediana, a forma di falce, che si approfonda nella fessura interemisferica e presenta una larga base di impianto posteriore sulla linea mediana del tentorio cerebellare e un apice tronco che si inserisce sull'apofisi *crista galli*. Il margine superiore è convesso e si estende dal forame cieco alla protuberanza occipitale interna, lungo il solco sagittale. Il margine inferiore, libero, è concavo e decorre ca. 2 mm al di sopra della superficie dorsale del corpo calloso; le facce laterali della falce guardano verso l'emisfero corrispondente.

b) *Tentorio del cervelletto*: è una lamina trasversale, tesa fra il cervelletto e gli emisferi cerebrali, a forma di tetto con due versanti laterali, un culmine mediano e due margini: uno aderente e uno libero. La faccia superiore guarda verso la superficie inferiore dei lobi temporooccipitali del cervello; la faccia inferiore aderisce alla superficie dorsale del verme cerebellare e degli emisferi cerebellari; il culmine mediano dà inserzione, sulla superficie dorsale, alla falce cerebrale. Il margine aderente è convesso e si inserisce alla protuberanza occipitale interna sui labbri del seno trasverso e sul margine superiore della piramide del temporale. Presso l'apice della piramide un orifizio ovalare immette nel *cavum Meckelii*, compreso fra dura madre vera ed endocranio e contenente il ganglio di Gasser.

Il margine libero del tentorio (incisura del tentorio), che è attraversato dal mesencefalo, concorre a formare, con il dorso della sella turcica, il forame ovale del Pacchioni che è attraversato dal mesencefalo. L'estremità anteriore del margine libero del tentorio va ad inserirsi al processo clinoideo anteriore dello sfenoide, continuandosi nella dura madre della fossa cerebrale media dove essa forma la parete laterale del seno cavernoso.

c) *Falce del cervelletto*: è un piccolo sepimento verticale mediano (di forma e consistenza diverse) il quale si insinua nell'incisura cerebellare; la base del sepimento si inserisce sulla faccia inferiore del tentorio, sulla linea mediana, e l'apice si perde sul contorno del forame occipitale.

d) *Diaframma della sella*: è un sepimento orizzontale teso al di sopra della sella turcica, che limita dorsalmente la loggia ipofisaria; attraverso un orificio del diaframma si fa strada il peduncolo ipofisario.

Per i seni venosi contenuti nella dura madre encefalica v. VENE.

Dura madre spinale

La dura madre spinale forma l'involucro membranoso più esterno del midollo spinale (fig. 3); comincia a livello del forame occipitale ove si continua nella dura madre encefalica e si prolunga lungo tutto il canale vertebrale, terminando a forma di cono a livello della II vertebra sacrale. Oltre il cono durale, la dura madre si fonde con le altre m. e si prolunga attorno al filamento terminale esterno.

Il calibro dell'involucro durale non è uniforme perché si adatta, in un certo senso, alle variazioni di calibro del midollo spinale. Lateralmente, l'involucro durale presenta dilatazioni coniche in corrispondenza della fuoruscita delle radici spinali. Lo spessore della dura madre varia a seconda dell'età e della zona considerata; nell'adulto lo spessore varia fra 0,5 e 1,5 mm.

La superficie esterna della dura madre spinale, contrariamente a quanto si verifica per la dura madre encefalica, è separata dal periostio interno delle vertebre (endorachide) dallo spazio peridurale e viene fissata all'endorachide da una serie di legamenti che prendono inserzione sulla sua superficie esterna (legamenti meningovertebrali dorsali, laterali, ventrali).

Ventralmente, la superficie esterna della dura madre è in rapporto col legamento longitudinale posteriore; dorsolateralmente con i legamenti gialli vertebrali. Nello spazio peridurale decorrono ricchi plessi venosi ed è contenuto abbondante tessuto adiposo.

Aracnoide encefalica

L'aracnoide è una sottile membrana trasparente, biancogrigiastra, connessa alla pia madre mediante il trabecolato subaracnoideo. Lo spazio tra l'aracnoide e la pia madre prende il nome di spazio subaracnoideo; in esso scorre il liquido cefalorachidiano. Questo spazio circonda anche alcuni nervi cranici quali l'olfattorio, l'ottico e l'acustico (Davson, 1967). Nelle porzioni uniformemente rilevate del telencefalo lo spazio subaracnoideo assume

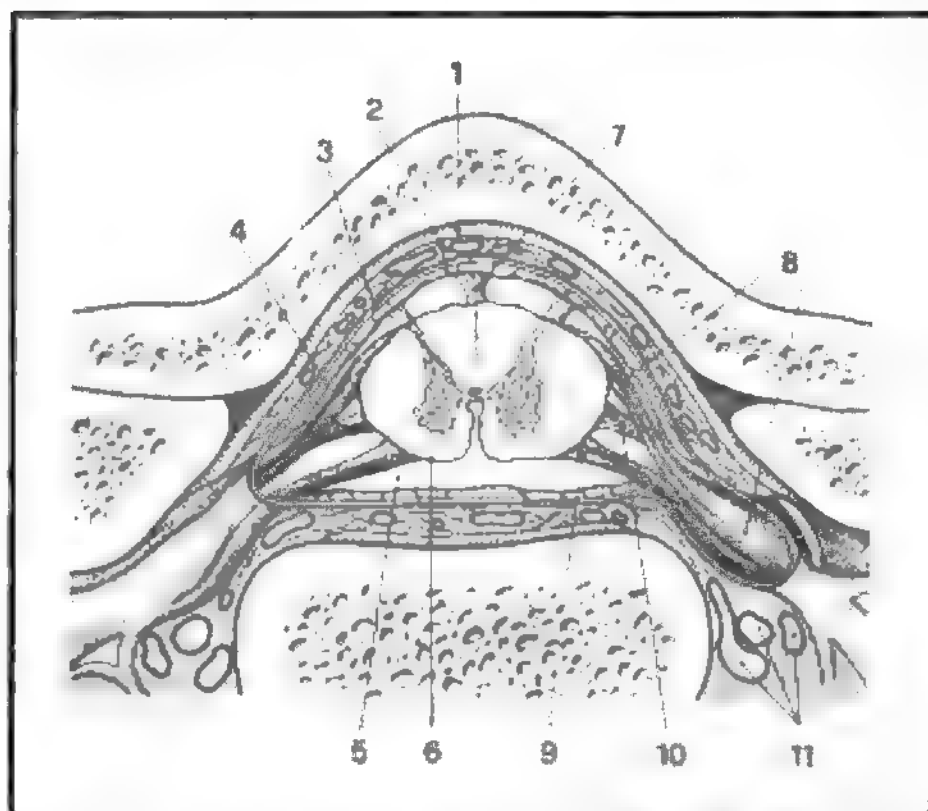



Fig. 3. M. spinali: sezione trasversa a livello della IV vertebra cervicale: 1) legamento giallo; 2) spazio peridurale; 3) dura madre; 4) aracnoide; 5) spazio subaracnoideo; 6) pia madre; 7) setto subaracnoideo dorsale; 8) radice posteriore e ganglio di un nervo spinale; 9) radice anteriore del medesimo; 10) legamento denticolato; 11) arteria e vene vertebrali. (*Da Chiarugi, ridisegnata e modificata*).

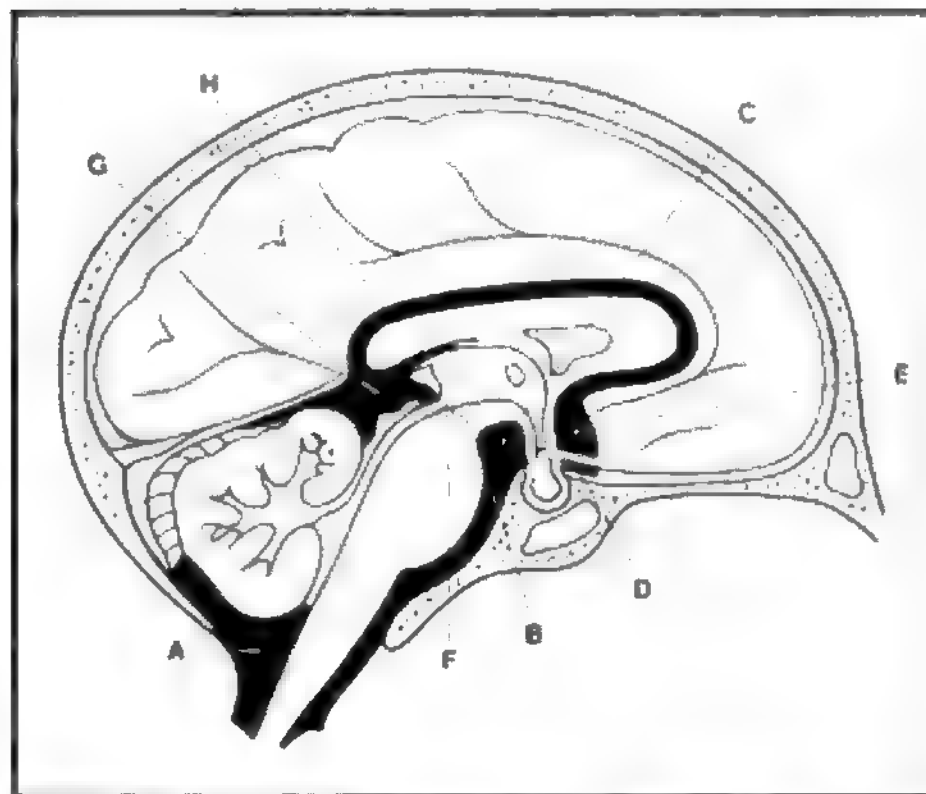



Fig. 4. Sezione sagittale schematica della cavità cranica, per mettere in evidenza gli spazi cisternali subaracnoidei (*in nero*). A) Cisterna cerebellomidollare (*cisterna magna*); B) cisterna media del ponte; C) cisterna interpeduncolare; D) cisterna chiasmatica; E) cisterna della lamina terminale; F) *cisterna ambiens*; G) cisterna della vena di Galeno; H) parte centrale della fessura corioidea (normalmente obliterata). Il tratto compreso fra E) e G) è la cisterna del corpo calloso. (*Da Orley, ridisegnata*).

l'aspetto di una fessura; nei punti, invece, in cui la superficie dell'encefalo è caratterizzata dal susseguirsi di rilievi e avvallamenti, l'aracnoide si distacca dalla pia madre e passa, a ponte, da una formazione rilevata a un'altra formando ampie lacune corrispondenti ad altrettante depressioni della superficie dell'encefalo. Tali lacune prendono il nome di cisterne subaracnoidee. Prendendo come punto di partenza l'aracnoide a livello del forame occipitale, vediamo susseguirsi una serie di spazi cisternali situati, rispettivamente, gli uni alla base dell'encefalo, gli altri in profonde fessure o insenature esistenti fra i vari organi encefalici.

1. *Cisterne della base.* – L'aracnoide, che ha rivestito la superficie ventrale del midollo allungato, si porta direttamente sulla superficie ventrale del ponte, formando la cisterna media del ponte, nella quale è contenuta l'arteria basilare; lateralmente, l'aracnoide si continua sugli emisferi cerebellari e, a livello del flocculo, forma due altre piccole cisterne: cisterne laterali del ponte. Anteriormente alla cisterna media del ponte, l'aracnoide si porta sul chiasma, mentre lateralmente raggiunge il margine mediale del lobo temporale; si forma, così, un ampio spazio subaracnoideo, suddiviso dall'infundibolo ipofisario in due cisterne: una anteriore, più piccola, cisterna chiasmatica; una posteriore, più ampia, cisterna interpeduncolare; quest'ultima contiene i tratti ottici, la terminazione dell'arteria basilare, i tratti iniziali delle arterie cerebellari superiori e cerebellari posteriori, ed è attraversata dai nervi oculomotori comuni e dal tratto terminale delle arterie carotidi interne (fig. 4).

Al davanti del chiasma l'aracnoide forma una piccola cisterna prechiasmatica, la quale si continua, a sua volta, in una cisterna più ampia situata al davanti della lamina terminale e del becco del corpo calloso: la cisterna della lamina terminale; questa contiene il tratto iniziale dell'arteria cerebrale anteriore e si continua, a livello del ginocchio del corpo calloso, nella cisterna del corpo calloso.

2. *Cisterna cerebellare.* – Dalla superficie dorsale del midollo allungato l'aracnoide passa direttamente sulla faccia inferiore del cervelletto, senza approfondirsi nella vallecula e nella fessura trasversa del cervelletto; si costituisce così una grossa cisterna subaracnoidea, la più ampia di tutte, denominata cisterna cerebellomidollare o *cisterna magna*, dove si aprono il forame di Magendie e quelli di Luschka.

3. *Cisterne profonde.* – L'aracnoide, dopo aver rivestito la faccia superiore del cervelletto, si dirige verso la lamina quadrigemina del mesencefalo portandosi direttamente sullo splenio del corpo calloso e sui lobi occipitali; si delimita così un'ampia cisterna subaracnoidea, *cisterna ambiens*, la quale circonda, dorsalmente e lateralmente, il mesencefalo; questa cisterna inguaina la gran vena cerebrale di Galeno (cisterna dell'ampolla di Galeno) e si continua, ventralmente, sui lati del mesencefalo, con la cisterna interpeduncolare della base. Anteriormente alla *cisterna ambiens*, l'aracnoide, raggiunto lo splenio del corpo calloso, segue il margine inferiore della gran falce cerebrale e di qui, portandosi d'ambo i lati sulla faccia mediale dell'emisfero cerebrale, forma lungo tutto il margine dorsale del corpo calloso la cisterna del corpo calloso; quest'ultima, pervenuta a livello del ginocchio, si continua nella cisterna della lamina terminale.

4. *Granulazioni aracnoidee (o del Pacchioni).* – Sono estroflessioni della pia-aracnoide, di grandezza variabile da un grano di miglio ad un pisello, che attraversano la dura madre per sfociare nel seno sagittale superiore. Queste granulazioni, a forma di villi, si trovano isolate o a gruppi, e aumentano di numero col crescere degli anni. Nell'adulto sono in numero di ca. 200-300, nel vecchio addirittura raddoppiano. Sebbene si riscontrino soprattutto lungo il margine superiore degli emisferi cerebrali in relazione al seno sagittale superiore, i villi aracnoidei si trovano anche in prossimità degli altri seni venosi nell'aracnoide spinale e lungo il nervo ottico (Shanthaveerappa e Bourne, 1964). Le granulazioni aracnoidee, aumentando di volume, possono far pressione sulla teca cranica innicchiandosi in essa (fossette granulari), ovvero usurandola fino ad affacciarsi, in casi eccezionali, al disotto dei tegumenti cranici. Possono, inoltre, andare incontro a calcificazione.

Aracnoide spinale

La guaina aracnoidea del midollo spinale è una membrana sottile di calibro fra 0,2 e 0,3 mm, la quale riproduce la forma e il calibro della guaina durale situata più all'esterno. Dal bordo inferiore della I vertebra lombare fino a livello della II vertebra sacrale, punto in cui l'aracnoide spinale si fonde con la pia madre, è presente un ampio spazio subaracnoideo: la cisterna lombare. Quest'ultima contiene il *filum* terminale e le radici nervose della *cauda equina*.

Pia madre encefalica

È una sottile membrana connettivale, trasparente, che aderisce intimamente alla superficie dell'encefalo; essa è riccamente vascolarizzata e costituisce il normale supporto dei vasi destinati a irrorare l'encefalo. La pia madre, contrariamente a quanto si è visto per l'aracnoide, riveste tutta la superficie esterna dei vari organi encefalici e si approfonda anche nei solchi e nelle scissure della corteccia cerebellare e cerebrale.

Tele corioidee. – Le tele corioidee sono pieghe della pia madre, rivestite da ependima, che si trovano in alcune parti dell'encefalo e che durante l'ineguale sviluppo dei vari segmenti encefalici vengono a trovarsi in una posizione profonda. Esse sono: la tela corioidea del III ventricolo e la tela corioidea del IV ventricolo.

La tela corioidea del III ventricolo, o tela corioidea superiore, è una duplicatura della pia madre rivestita da ependima e rimane compresa fra il fornice e la superficie dorsale delle formazioni diencefaliche. È disposta orizzontalmente; ha forma triangolare con l'apice avanti e la base indietro. I margini laterali corrispondono al solco corioideo del talamo e lateralmente vengono a formare i plessi corioidei dei ventricoli laterali. Lungo la faccia inferiore, sulla linea mediana, la tela presenta i plessi corioidei del III ventricolo (v. CERVELLO; DIENCEFALO; ENCEFALO).

I plessi corioidei del III ventricolo sono rappresentati da 2 sottili formazioni longitudinali, costituite da granulazioni rossastre che dalla faccia inferiore della tela corioidea sporgono nella cavità del III ventricolo. All'estremità anteriore, a livello del foro di Monro, i plessi corioidei sono in rapporto con i plessi corioidei del ventricolo laterale.

I plessi corioidei laterali sono 2 cordoni granulosi rossastri che si trovano nella parte centrale dei ventricoli laterali e si prolungano, incurvandosi ad U, nel corno inferiore. Essi iniziano a livello del foro di Monro, facendo seguito ai plessi corioidei del III ventricolo, e si prolungano posteriormente, aumentando di volume, fino al crocicchio ove si rigonfiano in una formazione chiamata *glomo*.

Dal glomo si origina la parte che si spinge nel corno inferiore del ventricolo laterale stesso.

La tela corioidea del IV ventricolo, o tela corioidea inferiore, è una piega che la pia madre, rivestita da ependima, determina a livello della fessura trasversa del cervelletto, nello spazio che rimane compreso fra il cervelletto e il midollo allungato. È di forma triangolare, con la base in alto e l'apice in basso. Il foglietto ventrale aderisce alla lamina corioidea epiteliale che forma la volta del IV ventricolo (presenta anch'essa il forame mediale del Magendie e i forami laterali di Luschka). Il foglietto dorsale ricopre il verme inferiore del cervelletto e si continua nella pia madre di quest'organo (v. ENCEFALO; ROMBENCEFALO; TRONCO ENCEFALICO). Nell'intervallo fra i due foglietti si trovano vasi immersi nel tessuto infra-aracnoidale.

I plessi corioidei del IV ventricolo si distinguono in mediali e laterali. Quelli mediali decorrono presso la linea mediana e, dopo avere fatto ernia nel forame di Magendie, si prolungano sulla faccia anteriore del verme; quelli laterali si portano indietro e lateralmente fuoruscendo attraverso il forame di Luschka.

Pia madre spinale

È una membrana biancastra dello spessore di 0,15-0,20 mm, resistente ed elastica, che aderisce intimamente al midollo spinale esercitando, anzi, su di esso un certo grado di compressione. Si continua, in alto, con la pia madre encefalica e caudalmente si fonde con l'aracnoide e la dura madre nel filo terminale esterno. Dalla superficie esterna della pia madre si staccano legamenti denticolati che costituiscono due robusti nastri fibrosi continui, tesi frontalmente nello speco vertebrale, fra la superficie laterale della pia madre, l'aracnoide e la dura madre. La superficie di inserzione dei legamenti denticolati alla pia madre è continua, mentre quella di inserzione sulla dura madre è festonata per la presenza di dentellature triangolari; l'impianto dei legamenti denticolati sulla dura madre avviene in punti equidistanti fra due radici spinali

successive. I legamenti denticolati rappresentano un apparato di sospensione del midollo, il quale viene fissato alla dura madre e limitato, quindi, nei suoi spostamenti nello spazio subaracnoideo.

La pia madre è congiunta all'aracnoide dal trabecolato leptomeningeo, che si addensa posteriormente a formare un vero e proprio setto subaracnoideo dorsale.

Un robusto setto piale si approfonda nella fessura mediana anteriore.

Struttura, vascolarizzazione e innervazione delle meningi

Dura madre encefalica

È costituita da uno strato più esterno (endocranio) e uno più interno (dura madre vera) ambedue formati da connettivo fibrillare denso e da scarse fibre elastiche. A livello ultrastrutturale, si nota che le fibre collagene sono disposte in posizione trasversale, obliqua e longitudinale e che le fibre elastiche sono costituite da sottili filamenti strettamente adesi tra loro. Sono presenti anche fibroblasti allungati con disposizione longitudinale.

I vasi si distribuiscono all'endocranio, mentre alla dura madre vera forniscono solo scarsi ramoscelli. Le arterie sono fornite dall'arteria meningea media (ramo dell'arteria mascellare interna), dall'arteria meningea accessoria (ramo dell'arteria mascellare interna o dell'arteria meningea media), dall'arteria meningea anteriore (ramo dell'arteria etmoidale anteriore), dall'arteria meningea posteriore (ramo dell'arteria etmoidale posteriore) e da rami delle arterie occipitali e vertebrali (v. anche: ARTERIE).

Le vene costituiscono una rete venosa durale e una, più superficiale, nell'endocranio, e sono tributarie, in parte dei seni durali, in parte delle vene meningee che accompagnano i vasi arteriosi. Importanti comunicazioni esistono fra la circolazione venosa durale e la circolazione extracranica attraverso i vasi venosi della diploe (v. anche: VENE).

L'innervazione durale è sia vegetativa sia somatica; le fibre simpatiche che decorrono lungo i vasi provvedono all'innervazione vegetativa, mentre il nervo trigemino provvede all'innervazione sensitiva somatica della dura madre sopratentoriale mediante il nervo del tentorio (ramo del nervo oftalmico), il nervo meningeo (ramo del nervo mascellare) e il nervo spinoso (ramo del nervo mandibolare). La dura madre sottotentoriale è innervata da rami dei primi nervi spinali cervicali e da rami del nervo vago (Kimmel, 1961).

Dura madre spinale

È costituita da lamelle connettivali concentriche in cui i fasci di fibrille collagene sono in maggioranza; più scarse sono le fibre elastiche. Le lamelle sono fra loro unite da ponti fibrillari interlamellari e sono disposte circolarmente negli strati più interni della dura madre e longitudinalmente in quelli più esterni.

L'irrorazione arteriosa appartiene ai vasi radicolari, mentre all'innervazione somatica e vegetativa provvede il ramo meningeo dei nervi spinali. Vasi linfatici non sono stati descritti.

Aracnoide encefalica

È una membrana avascolare, di spessore variabile, posta al di sotto del neurotelio subdurale (Rascol e Izard, 1976). Quest'ultima struttura, identificata recentemente al microscopio elettronico, è composta da cellule di aspetto epiteliale, cosiddette scure, strettamente adese alla dura madre. Queste cellule sono fra loro unite mediante desmosomi e *gap junctions* (giunzioni intervallate, *nexus*). L'aracnoide è formata da cellule di aspetto epiteliale, cosiddette chiare, tra le quali, isolate o in piccoli gruppi, si ritrovano cellule scure. Queste cellule sono tra loro unite tramite desmosomi e *tight junctions* (*zonula occludens* o giunzione stretta) (Schachenmayr e Friede, 1978). Tra queste cellule sono presenti scarsi fibrociti e tessuto fibrillare collagene più o meno abbondante. Nell'aracnoide non sono descritti nervi.

Granulazioni aracnoidee (o del Pacchioni). – Composte da numerosi villi aracnoidei, le granulazioni del Pacchioni sono variabili per sede e per numero. I villi aracnoidei sono delimitati da una membrana al di sotto della quale sono presenti fibre collagene ed elastiche. Cellule simil-aracnoidali si ritrovano sparse tra le fibre collagene, mentre cellule epiteliali circondano la superficie dei villi. Nella vecchiaia possono andare incontro a fenomeni degenerativi (fibrosi, infiltrazione calcarea e amilacea).

Spazio subaracnoideo. – È costituito da trabecole aracnoidee formate da fibre connettivali e da uno o più strati di prolungamenti citoplasmatici tra loro uniti mediante alcune *tight junctions* (*zonula occludens*) (Macchi, 1949; Rascol e Izard, 1978). Occasionalmente si osservano linfociti o macrofagi. Nello spazio subaracnoideo decorrono grossi rami arteriosi e venosi che nutrono l'encefalo.

Pia madre encefalica

È una membrana connettivale formata da uno strato più interno, pia intima, o strato piogliale, e da uno più esterno: strato epipiale. La pia intima è una struttura avascolare formata da fibre elastiche e reticolari. Lo strato epipiale è formato da fasci di fibrille collagene che si prolungano nelle trabecole aracnoidee. A livello ultrastrutturale la pia madre è formata da uno strato di cellule appiattite e allungate e da scarsi fibrociti. Nello spazio tra la pia intima e lo strato epipiale sono presenti fibre collagene e detriti granulari. In generale, non sembrano esservi desmosomi tra le cellule piali, anche se sono stati riportati da qualche A. (Rascol e Izard, 1972).

Nella pia madre decorrono le diramazioni più sottili dei vasi destinati a nutrire il parenchima cerebrale. I vasi meningei sono riccamente innervati (Stohr, 1922) e i plessi nervosi perivascolari si continuano lungo i vasi che penetrano nel nevrasse (Penfield, 1932; Chorobski e Penfield, 1932).

Tele corioidee. – Risultano costituite da due foglietti piali sovrapposti, tra cui è compreso tessuto aracnoideo, ricoperti da un solo strato di cellule ependimali cubiche.

Tra i due foglietti piali della tela corioidea del III ventricolo decorrono le arterie (arterie corioidee posteriori) e le vene (vene cerebrali interne, che si portano nella vena di Galeno).

Plessi corioidei. – Sono composti da una piega vascolare della pia madre coperta sulla sua superficie esterna da epitelio corioideo che è in continuazione diretta con l'epitelio ependimale. La piega vascolare della pia madre contiene un fitto gomitolo di vasi sinusoidali immersi nel connettivo. L'epitelio corioideo è formato da cellule cubiche, monostratificate, con nucleo posto alla base. La superficie cellulare interna è liscia, mentre quella esterna, che sporge nelle cavità dei ventricoli, presenta un orletto a spazzola che, a livello ultrastrutturale, appare formato da microvilli e da scarse ciglia. Al microscopio elettronico si nota la presenza di *tight junctions* (*zonula occludens*) e di desmosomi tra una cellula e l'altra; tra la superficie

interna di queste cellule e le cellule endoteliali dei capillari si nota la presenza di un fine strato di tessuto collagene. V. anche: LIQUOR.

Le arterie dei plessi corioidei del III ventricolo e dei ventricoli laterali sono fornite dalle arterie corioidee; le vene si raccolgono in rami confluenti nelle vene cerebrali interne e nella vena di Galeno. Abbondanti sono i plessi nervosi. Le arterie dei plessi corioidei del IV ventricolo derivano dall'arteria cerebellare posteroinferiore e, in piccola parte, da rami dell'arteria spinale posteriore; le vene si riuniscono a quelle che derivano dal cervelletto e dal bulbo.

Aracnoide e pia madre spinali

Per la struttura vale quanto si è detto a proposito dell'aracnoide e pia madre encefaliche. Lo strato epipiale della pia madre è più spesso che a livello encefalico per un aumento di tessuto collagene denso con poche fibre elastiche.

Sviluppo

In una fase precoce dello sviluppo il tubo neurale è avvolto da uno straterello di tessuto mesenchimale derivato dal foglietto embrionale intermedio, il mesoderma. La parte di mesenchima prospiciente il tubo neurale prende il nome di mesenchima perineurale e rappresenta l'abbozzo dei futuri involucri meningei.

Durante il II mese di sviluppo, il mesenchima perineurale si differenzia in una porzione più esterna, destinata a costituire il periostio interno delle ossa craniche (endocranio) e delle vertebre (endorachide), e una porzione più interna: la m. primitiva. La m. primitiva contribuisce alla formazione delle vertebre e degli involucri meningei veri e propri. Alla fine del II mese, la m. primitiva comincia a cavitarsi creando in tal modo lo spazio subdurale embrionale limitato da un foglietto esterno che darà origine alla dura madre e all'aracnoide e da un foglietto interno che contribuirà alla formazione della pia madre (Lemire, 1975).

Sviluppo delle meningi encefaliche

1. *Formazione della dura madre encefalica.* – Durante il II mese di sviluppo, in concomitanza con la cavitazione della m. primitiva, il suo foglietto esterno, fondendosi con l'endocranio, costituisce con esso la dura madre la quale, tuttavia, non è ancora separata dall'aracnoide.

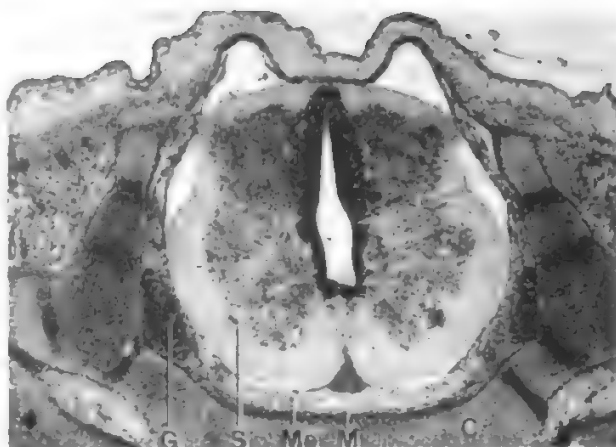
Tale fusione non avviene: *a*) nei punti in cui si formano setti membranosi (setti durali o meningei: v. sopra); *b*) nei punti in cui, nel tessuto perimeningeo, si differenzia un organo determinato (ad es.: il *cavum Meckelii*, situato all'apice della rocca dell'osso temporale, nel quale si sviluppa il ganglio di Gasser).

2. *Formazione e sviluppo dei setti meningei.* – L'ineguale sviluppo delle vescicole encefaliche determina la formazione di 2 estesi sepimenti meningei: uno trasversale e uno sagittale.

Il primo resta compreso fra il telencefalo, che si accresce posteriormente, e le altre vescicole encefaliche (fessura trasversa del cervello) e dà origine: posteriormente (setto rombotelencefalico) a un setto durale, il tentorio del cervelletto; nella porzione media (setto mesencefalotelencefalico) a una cisterna subaracnoidea, *cisterna ambiens*; anteriormente (setto diencefalotelencefalico) alla tela corioidea del III ventricolo.

Il secondo resta compreso fra i due emisferi cerebrali, nella scissura interemisferica, e dà origine a un setto durale sagittale, la falce cerebrale, la quale, per l'interposizione del corpo calloso, non può congiungersi col sepimento trasversale altro che posteriormente a livello del tentorio del cervelletto.

3. *Formazione dei seni durali.* – La rete venosa encefalica è tributaria di una serie di canali venosi, alcuni formatisi nella compagine dell'endocranio, altri nella dura madre vera e propria: questi ultimi derivano da plessi venosi sviluppatisi nel primitivo spazio peridurale e trasformatisi in canali venosi: seni durali (v. VENE).

4. *Formazione dell'aracnoide encefalica.* – Durante il II mese di sviluppo, contemporaneamente alla cavitazione della m. primitiva, avviene la perforazione del tetto del IV ventricolo (forame di Magendie) con il passaggio di liquido cerebrospinale nella *cisterna magna* e, successivamente, negli altri spazi subdurali embrionali (Weed, 1916). Il liquor forma dapprima delle lacune indi riempie interamente lo spazio compreso fra lo strato più esterno e quello più interno della m. primitiva. Il primo, come abbiamo visto, formerà la dura madre e l'aracnoide, il secondo la pia madre; la cavità compresa tra i due costituirà lo spazio subdurale embrionale. Nel III mese di sviluppo inizia la separazione dell'aracnoide dalla dura madre, separazione che sarà definitiva solo al VI mese di sviluppo. Avvenuta la separazione fra la dura madre e l'aracnoide lo spazio subdurale embrionale non diventerà altro che lo spazio subaracnoideo fetale e dell'adulto, ovvero lo spazio leptomeningeo, dato che aracnoide e pia madre vengono di norma associate nel termine «leptomeninge».

5. *Formazione della pia madre encefalica.* – Alla costituzione della pia madre contribuiscono sia il foglietto interno della m. primitiva (v. sopra) che cellule provenienti dalla cresta neurale; queste ultime, in particolare, partecipano alla formazione della pia intima. La pia madre riveste interamente la superficie del nevrasse seguendone tutte le anfrattuosità e gli avvallamenti, mentre l'aracnoide passa a ponte sopra solchi e avvallamenti rivestendo le superfici rilevate; in questi punti si costituiscono lacune chiamate cisterne subaracnoidee.

6. *Formazione dei plessi corioidei.* – Nelle zone in cui la m. primitiva riveste superfici encefaliche limitate al solo ependima si formano strutture secretorie ependimomeningee, riccamente vascolarizzate, le quali sporgono nelle cavità ventricolari a forma di villi (villi corioidei) e costituiscono una delle sorgenti del liquido cerebrospinale (v. ENCEFALO; LIQUOR).

Sviluppo delle meningi spinali

Dal foglietto esterno della m. primitiva (v. sopra) deriva la dura madre spinale (fig. 5) la quale, al contrario di quanto si verifica per la dura madre encefalica, resta sempre separata dall'endorachide mediante lo *spazio peridurale*, cavità in cui si raccolgono ricchi plessi venosi e abbondante tessuto adiposo. La differenziazione delle m. spinali si realizza progressivamente dal livello cervicale a quello lombare con un meccanismo analogo a quello delle m. encefaliche.

Nello spazio intrameningeo spinale (subdurale embrionale) si differenziano legamenti denticolati, che congiungono la pia madre alla dura madre. Un setto piale penetra, inoltre, nella fessura mediana anteriore del midollo, costituendo il setto meningeo anteriore.

Fig. 5. Sezione trasversa del tronco di un embrione di 29 mm. C) Corpo vertebrale; M) dura madre; Ms) m. secondaria; G) ganglio spinale; S) midollo spinale. (*Osservazione Ottaviani*).

Bibliografia

Carpenter M. B., *Human Neuroanatomy*, 1976, 7 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Chiarugi G., Bucciante L., *Istituzioni di anatomia dell'uomo*, V/4, 1975, 11 ed., Vallardi, Milano.

Chorobski J., Penfield W., *Arch. Neurol. Psychiatr.*, 1932, **28**, 1257.
Davson H., *Physiology of the CSF*, 1967, Little, Brown, Boston.
Kimmel D. L., *Neurology*, 1961, **9**, 800.
Lemire R. J. *et al.*, *Normal and Abnormal Development of the Human Nervous System*, 1975, Harper & Row, Hagerstown, chapts. 7; 17.
Macchi G., *Arch. Ital. Anat. Embriol.*, 1949, **54**, 236.
Penfield W., *Arch. Neurol. Psychiatr.*, 1932, **27**, 30.
Peters A., Palay S. L., Webster de F. H., *The Fine Structure of the Nervous System: the Neurons and Supporting Cells*, 1976, Saunders, Philadelphia.
Rascol M., Izard J., *Z. Zell. Forsch.*, 1972, **123**, 337.
Rascol M., Izard J., *Anat. Rec.*, 1976, **186**, 429.
Rascol M., Izard J., *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 1978, **41**, 41.
Schachenmayr W., Friede R. L., *Am. J. Pathol.*, 1978, **92**, 53.
Shanthaveerappa T. R., Bourne G. H., *Exp. Eye Res.*, 1964, **3**, 31.
Stohr P., *Z. Gesamte Anat.*, 1922, **63**, 562.
Weed L. H., *Ann. Rec.*, 1916, **10**, 475.

GIORGIO MACCHI, MAURIZIO POCCHIARI E CARLO MASULLO

CENNI DI FISIOLOGIA

Disposte, come sono, a costituire un involucro intorno al nevrasse, è immediatamente evidente che le m. svolgono una funzione di rivestimento e di protezione meccanica delle strutture nervose centrali. A questa funzione protettiva concorre solidalmente lo strato di liquor contenuto negli spazi subaracnoidei in comunicazione con quello che occupa le cavità centrali del nevrasse, realizzando quella particolare condizione per cui la massa cerebrospinale viene a trovarsi immersa in un mezzo liquido, sicché risulta fortemente ridotto il suo peso effettivo e vengono efficacemente attenuati gli effetti di eventuali urti contro le pareti ossee delle cavità in cui è contenuta o quelli di altre sollecitazioni meccaniche cui si trovi esposta (v. LIQUOR, VIII, 2168).

Altra funzione puramente meccanica delle m., anche essa chiaramente espressa dalla loro stessa disposizione anatomica, è quella di fornire un'impalcatura di supporto al nevrasse con il concorso di strutture all'uopo differenziate, quali il tentorio del cervelletto, i legamenti meningovertebrali e i legamenti denticolati della dura spinale (v. sopra: *anatomia*). L'impalcatura meningea funge da supporto anche per vasi e nervi che entrano ed escono dal nevrasse. Al contrario di altre vene, il cui calibro è fortemente soggetto alle variazioni di pressione transmurale, fino al punto che le loro pareti collabiscono quando la pressione esterna al vaso supera quella interna, i seni venosi decorrenti nello spessore della dura madre encefalica, circondati come sono da tessuto fibroso compatto, restano pervi anche se la pressione esterna è superiore a quella endovasale. Questa, nella stazione eretta, scende a valori sensibilmente negativi. Il mantenimento della pervietà dei seni durali anche in condizioni che tenderebbero a farli collabire è un fattore che assicura il ritorno venoso dall'encefalo e il regolare drenaggio del liquor (v.).

Una guaina meningea riveste i vasi in entrata e in uscita dal parenchima nervoso seguendoli all'interno di questo. Lo strato interno di tale guaina è di natura aracnoidea ed è strettamente aderente all'avventizia del vaso; lo strato esterno appartiene alla pia madre; lo spazio perivascolare (Virchow-Robin) delimitato da questi due strati è in comunicazione con quello subaracnoideo e può contenere liquido cerebrospinale. Questi spazi perivascolari non si spingono fino a circondare le più piccole arteriole e venule, né, tanto meno, i capillari, come si riteneva un tempo, ma si obliterano a poca distanza dalla superficie. Si tratta, comunque, di propaggini dello spazio subaracnoideo che possono avere una funzione ammortizzatrice nei riguardi dell'onda pulsatile delle arterie all'interno delle strutture nervose centrali.

L'involucro meningeo ha anche una chiara funzione di difesa immunitaria, oltre che di protezione meccanica. Così, la presenza di materiale incongruo nello spazio subaracnoideo (ad es., elementi del sangue, a seguito di emorragie, batteri, particelle inerti introdotte sperimentalmente, etc.) evoca una reazione di difesa con intervento di cellule dell'aracnoide e della pia, che possono mobilizzarsi trasformandosi in elementi macrofagici. Le cellule che rivestono la superficie profonda della dura madre possono reagire come fibroblasti a un *focus* irritativo, quale un'emorragia nello spazio subdurale.

La pia madre partecipa alla produzione del liquido cerebrospinale in quanto entra nella costituzione dei plessi corioidei, le strutture a livello delle quali si forma, appunto, il liquor e che sono sostanzialmente delle estroflessioni del sistema vascolare della pia all'interno delle cavità dei ventricoli cerebrali. Si sa che la formazione del liquor è un processo che implica un'attività secretoria, e non il prodotto di una semplice ultrafiltrazione dal sangue. Ciò risulta, sia dalle significative differenze di composizione esistenti tra plasma e liquor, sia dai caratteri dell'epitelio dei plessi corioidei: caratteri simili a quelli di altre strutture secretrici, e che rendono conto dell'esistenza, a questo livello, di un impedimento al libero scambio tra sangue e liquor, che è base fondamentale dell'effetto di «barriera ematoliquorale» (v. LIQUOR, VIII, 2177).

Le m. sono interessate, come è noto, anche nel riassorbimento del liquido cefalorachidiano. Nell'uomo questo processo avviene, principalmente, a livello dei villi aracnoidei, formazioni dell'aracnoide che, estroflettendosi attraverso la dura madre a guisa di evaginazioni, vanno a protrudere nel lume dei seni durali. Il drenaggio di liquido dagli spazi subaracnoidei nel sangue dei seni è promosso dalla differenza di pressione tra i due sistemi, essendo ordinariamente maggiore la pressione del liquor; ed è assicurato, come si è detto sopra, dalla relativa rigidità delle pareti dei seni che impedisce ad essi di collabire. È stato descritto, per il villo, un funzionamento a tipo di valvola che assicurerebbe il flusso unidirezionale dallo spazio subaracnoideo al seno durale.

Se la produzione e il riassorbimento del liquido cerebrospinale riconoscono come sedi primarie i plessi corioidei e, rispettivamente, i villi aracnoidei, tuttavia scambi più o meno diretti tra sangue e liquor avvengono anche al di fuori di queste strutture, come a livello del rivestimento ependimale delle cavità ventricolari e della membrana piale degli spazi subaracnoidei. Il mantello piale dell'intero nevrasse ha doti di permeabilità che consentono il passaggio di sostanze dal parenchima nervoso sottostante al liquor e viceversa, più o meno facilmente e in misura variabile in funzione delle caratteristiche della sostanza (dimensioni molecolari, liposolubilità, etc.). Ciò rende conto degli stretti rapporti esistenti tra liquido cerebrospinale e liquido extracellulare del nevrasse. È noto da tempo, d'altra parte, che sostanze di varia natura (coloranti, farmaci, metaboliti, etc.) che per via ematica non penetrano affatto, o solo in scarsa misura, nel parenchima nervoso, per l'impedimento opposto dalle barriere ematoencefalica ed ematoliquorale, lo raggiungono con relativa facilità se introdotte direttamente negli spazi liquorali. Per più ampi ragguagli su questo argomento, e per una trattazione unitaria del problema delle «barriere» del S.N.C., sia per quanto riguarda il loro substrato strutturale e il ruolo funzionale, sia per il loro comportamento in condizioni di malattia e come fattori di condizionamento di effetti farmacologici, si rimanda il lettore ad altre voci (v. NERVOSO SISTEMA; v. anche: LIQUOR).

Le m. sono, per la maggior parte, prive di sensibilità, come il parenchima cerebrale. Strutture nocicettive sono

presenti in parte della dura madre (in particolare a livello della base dell'encefalo), nella parete dei grandi seni venosi e delle vene della superficie encefalica che ad essi affluiscono, in quella delle arterie cerebrali, particolarmente l'arteria meningea media e le grosse arterie della base. La sollecitazione di queste strutture, come può avvenire per trazione, compressione o distensione, può evocare dolore.

Bibliografia

Davson H., *Physiology of the Cerebrospinal Fluid*, 1967, Churchill, London.
Davson H., *The Blood-Brain Barrier*, in Bourne G. H., *The Structure and Function of Nervous System*, 1972, Academic Press, New York.
Moruzzi G., *Fisiologia della vita di relazione*, 1975, UTET, Torino.
Rindi G., Manni E., *Fisiologia Umana*, vol. 1, 1980, UTET, Torino.

PIETRO D'ARCANGELO

EMORRAGIE MENINGEE

SOMMARIO

Le m. delimitano uno spazio attuale, quello subaracnoideo, in cui circola il liquor, e due spazi virtuali, quello extradurale e quello subdurale: in ciascuno di questi tre spazi può verificarsi un'emorragia. Sotto il profilo anatomico, le emorragie meningee vanno quindi distinte in intracraniche ed endorachidee, e per ciascuna di queste in: extradurale, sottodurale e subaracnoidea.

EMORRAGIE MENINGEE INTRACRANICHE

Se l'emorragia subaracnoidea è legata, nella gran parte dei casi, a una patologia vascolare malformativa, negli altri casi si riconosce praticamente sempre un'etiologia traumatica. Il primo caso descritto di ematoma subdurale è quello di Paré e Vesalio, che effettuarono l'autopsia di Enrico II di Francia, 11 giorni dopo che questi aveva riportato un trauma cranico in un torneo, nel 1559.

Si calcola che, per il 4-5%, i traumi cranici chiusi siano complicati da un'emorragia meningea significativa sul piano clinico. La rigidità delle pareti craniche fa sì che una raccolta ematica meningea dia luogo a una serie di sintomi e segni focali e di ipertensione endocranica, la cui gravità e rapidità di progressione è in rapporto a numerosi fattori: la sede dell'emorragia, la sede dell'albero vascolare da cui origina l'emorragia, il verificarsi o meno di ernie cerebrali interne. Se, a questa variabilità di parametri, aggiungiamo che le diverse emorragie meningee possono essere isolate o associate tra loro, o ancora associate ad altre emorragie e lesioni cerebrali, si comprenderà come il quadro clinico possa essere estremamente variabile: ciò spiega il grande numero di casi consegnati in letteratura in cui la diagnosi è stata posta tardivamente o, addirittura, ha costituito una sorpresa autoptica. Se l'esperienza trascorsa e le indagini strumentali più sofisticate ci consentono oggi un più agevole riconoscimento e un più precoce trattamento di queste lesioni, non sarà mai sufficiente ribadire che, in questa patologia, sono basilari un'anamnesi il più possibile accurata dall'evento traumatico in poi e la costante osservazione dei parametri vegetativi, neurologici e dello stato di coscienza del traumatizzato.

In base all'epoca di comparsa dei sintomi e segni peggiorativi, si distinguono forme acute, subacute e croniche: questa divisione ha un corrispettivo prognostico, in quanto mortalità e morbilità sono nettamente più elevate nelle forme acute, malgrado un trattamento adeguato.

Ematoma extradurale

È una raccolta ematica situata tra le ossa della volta, e/o della base, e la dura madre. A eccezione dei rari casi iatrogeni secondari a una derivazione liquorale, oppure a un intervento endocranico, è sempre una patologia postraumatica per trauma cranico diretto, spesso di entità tale da causare una frattura. In un 10% dei casi, tuttavia, non esiste rima di frattura. Si calcola che l'ematoma extradurale complichi un trauma cranico nello 0,5-0,9% dei casi (Lin, Cook e Browder, 1958; Loew e Wüstner, 1960). La localizzazione di gran lunga più frequente (70%) è quella temporale, già perfettamente descritta da Jacobson nel 1886. Può occorrere in ogni età della vita; in età pediatrica l'evoluzione clinica è spesso più lenta poiché, nel bambino, la dura è più adesa alla vitrea, specie a livello delle suture.

V. anche: CRANIO.

Patogenesi e anatomia patologica

Nella maggioranza dei casi, trattasi di un'emorragia di origine arteriosa, per lacerazione dell'arteria meningea media o di uno dei suoi rami da parte di una frattura temporale. In genere, si sviluppa poco in superficie e molto in spessore, poiché in sede temporale la dura è facilmente scollabile dalla vitrea (zona di Marchand). Causa, quindi, compressione del lobo temporale e, nella sua evoluzione, erniazione dell'*uncus* e dell'ippocampo attraverso l'incisura del tentorio, con conseguente compressione e torsione del tronco cerebrale. Se, a seguito di ciò, si verificano emorragie pontine e mesencefaliche, il danno è irreversibile e sopraggiunge la morte. In casi più rari, l'ematoma può estendersi in superficie e interessare, quindi, la regione frontale o quella parietale. In un 30% dei casi, la localizzazione è strettamente frontale, o parietale, oppure al vertice, o nella fossa cranica posteriore. In questi casi, l'origine dell'emorragia può essere arteriosa (ramo anteriore dell'arteria meningea media nella localizzazione frontale; arteria meningea posteriore, ramo dell'arteria vertebrale, nella sede sottotentoriale); oppure venosa, per lacerazione di un seno durale.

Sintomatologia

La forma acuta, che porta a morte in poche ore se non diagnosticata e trattata, è peculiare della *localizzazione temporale*. L'esempio paradigmatico è quello del ciclista che cade urtando la tempia ma è subito in grado di riprendere la gara. Si ferma dopo pochi minuti accusando cefalea e vomito proiettivo. In rapida successione compaiono, poi, segni neurologici deficitari di vie lunghe — quasi sempre controlaterali alla sede dell'ematoma —, agitazione psicomotoria cui segue torpore sino al coma profondo, con midriasi prima unilaterale (quasi sempre dal lato dell'ematoma) per compressione del III nervo cranico secondaria a erniazione temporale, bradicardia, ipertensione arteriosa. La midriasi bilaterale rigida, e poi la paralisi cardiorespiratoria, chiudono il quadro clinico.

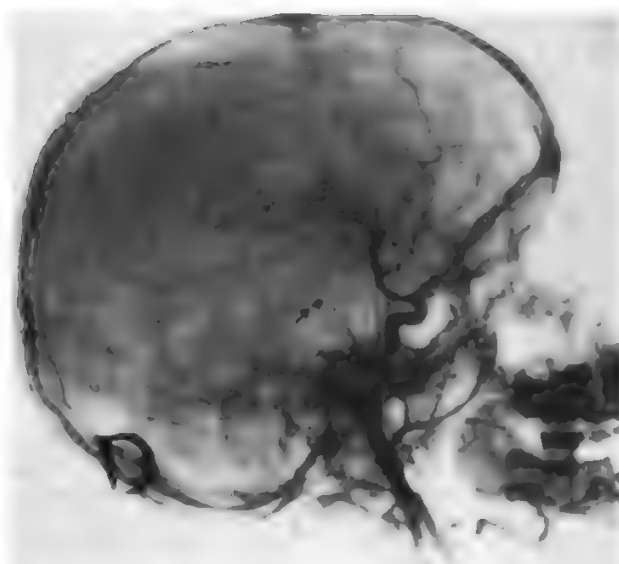



Fig. 6. Arteriogramma carotideo in proiezione laterale, mostrante un ematoma extradurale a localizzazione temporale, con marcato sollevamento del complesso silviano. La freccia indica un falso aneurisma di un ramo meningeo, la cui rottura ha causato l'emorragia. (*Osservazione La Torre*).

In questi casi, e anche nelle forme subacute, in cui l'intervallo libero è di maggiore durata, sino a 48 h, il dato anamnestico del trauma, la valutazione dell'intervallo libero, il successivo instaurarsi di un deficit neurologico associato a un progressivo deterioramento dello stato di coscienza sono sufficienti per la diagnosi, che sarà ulteriormente avvalorata dall'evidenza radiologica di una rima di frattura. Più difficile è il sospetto in quei casi in cui non vi è intervallo libero: in cui, cioè, il paziente perde coscienza a seguito dell'evento traumatico, magari con precoce comparsa di un deficit neurologico. La diagnosi differenziale si porrà, allora, con una contusione cerebrale, un ematoma subdurale acuto, un focolaio lacerocontuso, e la diagnosi finale sarà strumentale o anche operatoria. Pure esclusivamente angiografica sarà la diagnosi finale, in caso di falso aneurisma dell'arteria meningea media (fig. 6), in cui la sintomatologia è spesso in due tempi: trauma seguito da modesta cefalea, che si attenua e scompare nei giorni successivi, per riprendere abbastanza acutamente, associata a segni neurologici (emiparesi, paresi di un nervo cranico, stasi papillare) a distanza di numerosi giorni o settimane. La catena patogenetica è, in questi casi, la seguente: modesta lacerazione di un ramo arterioso, con modesta emorragia che viene tamponata; formazione di uno pseudoaneurisma, da cui si originano ulteriori emorragie a decorso cronico, sino a che si configura un quadro di ipertensione endocranica. Le forme subacute e croniche sono, comunque, di più frequente osservazione nelle altre localizzazioni che abbiamo menzionato, in cui l'evoluzione è più lenta e benigna.

In *sede frontale* si distinguono due varietà: quella laterale, in cui può esservi una rima di frattura frontotemporale; quella subfrontale, in cui può osservarsi una frattura del tetto orbitario. Il dato clinico più eclatante è quello di una protratta letargia, della durata di molti giorni.

Nella *localizzazione al vertice*, per lacerazione del seno longitudinale superiore, la rima di frattura è spesso biparietale. Poiché il seno e le regioni parasagittali sono compresse dall'ematoma, vi sarà una stasi venosa con edema cerebrale, e anche un disturbo del riassorbimento liquorale, con conseguente idrocefalo. La sintomatologia dominante sarà, quindi, quella di ipertensione endocranica.

L'ematoma *della fossa cranica posteriore* costituisce un'evenienza rara, intorno al 5% dei casi; è più frequente in età pediatrica (50%) e ha un triste primato: in ca. la metà dei casi della letteratura la diagnosi non è stata posta in vita. Consegue a un trauma occipitale diretto, con rima di frattura che traversa il seno trasverso o il torculare di Erofilo; può restare confinato alla fossa cranica posteriore, oppure estendersi sulla dura sopratentoriale (forma «a cavaliere»). Può causare compromissione del circolo liquorale, e quindi idrocefalo. La principale difficoltà diagnostica è costituita dalla frequente assenza di un intervallo libero e da un protratto perdurare di uno stato stuporoso con Babinski bilaterale ma senza altri segni deficitari, il che lascia piuttosto pensare ad una contusione cerebrale. Repentinamente, dopo giorni di situazione stazionaria, subentra stato di coma, crisi di decerebrazione, paralisi respiratoria. In altri casi, a decorso ancora più lento, si manifesta una sindrome d'ipertensione endocranica con deficit cerebellari e/o di nervi cranici.

Diagnosi

La diagnosi di sede è possibile in base a due esami: la T.A.C. e l'angiografia carotidea. La prima evidenzia: un'area fortemente iperdensa, biconvessa, immediatamente al di sotto della vitrea (fig. 7), corrispondente all'ematoma, l'eventuale frattura ossea, gli spostamenti del sistema ventricolare dovuti all'effetto massa. Può anche mostrare altre lesioni secondarie all'evento traumatico, e non all'ematoma, la cui conoscenza è di grande importanza nel trattamento del traumatizzato. L'angiografia carotidea mostra la zona avascolare corrispondente all'ematoma e le dislocazioni vascolari secondarie all'effetto massa (fig. 8), ovviamente diverse a seconda della sede dell'ematoma. Il quadro tomografico e angiografico dell'ematoma extradurale può essere di difficile differenziazione da quello subdurale acuto e subacuto; ma, nel primo caso, la zona avascolare è di solito a lente biconvessa; nel secondo, a lente convesso-piana e più estesa in superficie. Una diagnosi angiografica di certezza si ha, poi, quando si visualizzi l'arteria meningea media distaccata dall'osso (nella localizzazione temporale), oppure il seno longitudinale superiore distaccato dalla volta (nella localizzazione al vertice), oppure il seno trasverso e/o il torculare distaccato dall'osso (nella localizzazione alla fossa cranica posteriore).

Terapia

L'unica terapia è chirurgica e consiste nell'evacuazione dell'ematoma e nella riparazione della soluzione di conti-

Fig. 7. Piccolo ematoma extradurale frontotemporale destro in un taglio T.A.C. senza contrasto. Si osservi l'area fortemente iperdensa dell'ematoma e la sua morfologia, convessa verso l'encefalo (*frecce*). (*Osservazione La Torre*).

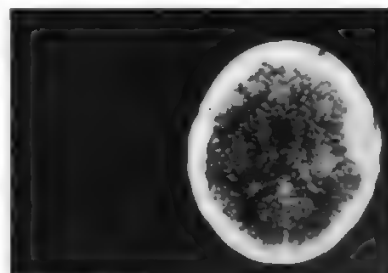
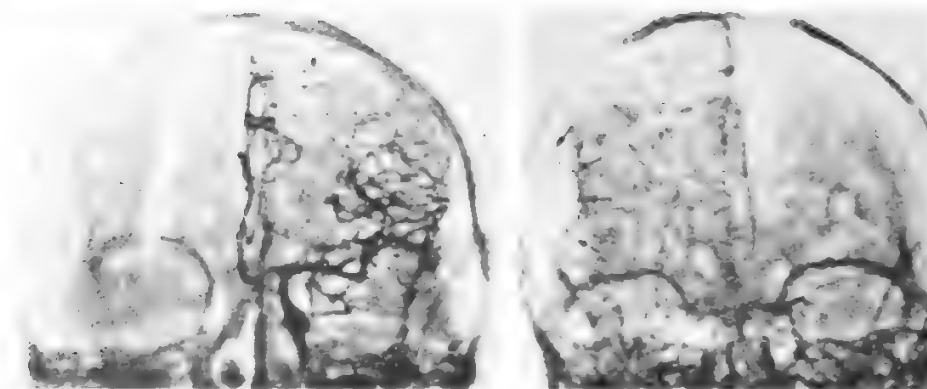



Fig. 8. Angiogrammi carotidei in proiezione frontale in due casi di ematoma extradurale temporoparietale. *A sinistra*, si osservano l'area avascolare dell'ematoma e le dislocazioni secondarie dei vasi arteriosi (sollevamento e medializzazione del complesso silviano, dislocazione controlaterale dell'arteria cerebrale anteriore). *A destra*, (fase arteriolo-capillare) si nota meglio la zona avascolare la cui superficie interna è convessa (*frecce*). (*Osservazione La Torre*).

nuo vasale responsabile dell'emorragia. In termini operatori: nella localizzazione temporale, si effettuerà una craniectomia sottotemporale oppure un lembo osteoplastico; si svuoterà l'ematoma; si occluderà l'arteria meningea media al suo ingresso nel cranio a livello del forame spinoso. Si assicurerà l'emostasi; si constaterà che la dura è ben pulsante (una dura tesa indicherà una lesione sottodurale associata: si imporrà in questo caso l'apertura della dura stessa); si richiuderà sospendendo la dura e lasciando un drenaggio in modo da evitare una recidiva.

Il risultato *quoad vitam et valetudinem* è in rapporto con la tempestività della diagnosi e sarà, quindi, ottimo nei casi in cui non si sia verificata la sofferenza del tronco encefalico e in quelli in cui tale sofferenza sia reversibile. Sotto questo profilo giova ricordare che un semplice foro di trapano allargato, che ovvii, cioè, alla compressione cerebrale, può salvare la vita al paziente mentre si appronta ed attua il trasferimento in un centro specialistico.

Ematoma sottodurale

È una raccolta di sangue tra dura madre e aracnoide. Nella maggioranza dei casi, l'ematoma sottodurale è postraumatico; ma può essere secondario alla rottura di un aneurisma o di un angioma (5%) e, in tal caso, è associato ad emorragia subaracnoidea. È molto più frequente in sede sopratentoriale. Se ne distinguono essenzialmente due forme: quella acuta, a evoluzione molto rapida e prognosi estremamente grave, e quella cronica, che si manifesta dopo un lungo intervallo, anche di mesi, da un trauma. La forma subacuta, con intervallo libero entro le 2 settimane, è, in sostanza, una forma cronica ad evoluzione più rapida.

Ematoma sottodurale acuto

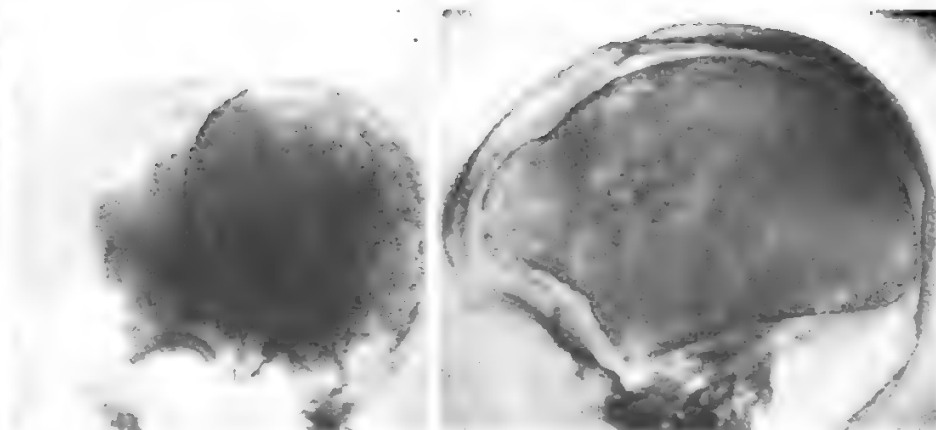
L'ematoma subdurale acuto postraumatico è la conseguenza di un focolaio lacerocontuso encefalico su cui prevale come entità anatomopatologica. La raccolta ematica è, in gran parte, coagulata e tende a estendersi in superficie. Si manifesta dopo un intervallo libero compreso nelle 48 h dal trauma e ha la sintomatologia di un espanso intracranico a rapida evoluzione, con midriasi, il più spesso omolaterale alla lesione, e paresi o paralisi, spesso controlaterali, associate a stato di coma. La sorgente dell'emorragia è spesso arteriosa, da un'arteria compresa nel focolaio lacerativo cerebrale; più infrequentemente venosa. La diagnosi è strumentale, tomografica e/o angiografica: la zona corrispondente all'ematoma si presenta a lente convesso-concava o convesso-piana. La terapia è chirurgica: è preferibile effettuare un ampio lembo osteoplastico centrato sull'ematoma (in alcuni casi si è giunti a emicraniectomie), in modo da svuotare interamente l'ematoma, controllare la sorgente dell'emorragia, essere in grado di attuare un'ampia decompressiva ossea se coesiste un grave edema cerebrale.

Ematoma sottodurale cronico

Sul piano anatomopatologico, trattasi di una raccolta di sangue, in gran parte fluido, avvolta da membrane di cui l'esterna spessa alcuni millimetri, riccamente vascolarizzata, adesa da numerose sinechie alla superficie interna durale, e con l'interna sottile, avascolare, che ha solo rapporti di contiguità con la sottostante leptomeninge e con l'encefalo. Può avere sede sopra- o sottotentoriale: la prima localizzazione è molto più frequente e, in un 35% dei casi, è bilaterale, specie nell'età neonatale e negli anziani. Ha spesso una localizzazione emisferica, estendendosi dalla regione frontale a quella occipitale e dal seno longitudinale superiore alla scissura di Silvio. Nell'infanzia, può andare incontro, in una modesta percentuale di casi, a calcificazione e persino ad ossificazione (fig. 9). Al microscopio, la membrana esterna ha i caratteri del tessuto di granulazione e presenta strati di fibroblasti, vasi neoformati, macrofagi; quella interna, invece, è costituita da uno strato di cellule mesoteliali che poggiano su una sottile rete connettivale priva di vasi.

1. *Patogenesi.* – Da più di un secolo si dibattono due teorie: una traumatica, che ipotizza un'emorragia primitiva dalle vene a ponte affluenti al seno longitudinale superiore; l'altra, infiammatoria, propugnata dal Virchow, per cui si tratterebbe di una pachimeningite emorragica. Secondo quest'ultima ipotesi l'alterazione primitiva sarebbe la formazione delle membrane; solo successivamente si verificherebbe un lento e continuo stillicidio ematico. A sostegno di questa ipotesi v'è la sindrome clinica, che non esordisce mai in modo apoplettico come dovrebbe accadere se l'alterazione primitiva fosse rappresentata da un'emorragia.

Oggi si tende a considerare sinonimi i termini di ematoma subdurale cronico e di pachimeningite emorragica, e si distingue una forma idiopatica o spontanea (pachimeningite interna emorragica, caratterizzata da una proliferazione capillare di tipo teleangettasico della dura) e una forma postraumatica. In questa categoria vanno inclusi gli ematomi subdurali cronici secondari ad una derivazione liquorale. La progressione della raccolta subdurale viene spiegata con un'iniziale emorragia all'interno delle membrane, che si accresce per un gradiente osmotico nei riguardi del liquor circostante. Ciò è causa di distensione delle membrane, con successive piccole emorragie che perpetuano il meccanismo e favoriscono l'ingrandimento dell'ematoma.

Fig. 9. Esame radiografico senza contrasto in proiezione frontale (*a sinistra*) e laterale (*a destra*) in un caso di ematoma sottodurale cronico sopratentoriale unilaterale infantile che ha subito una massiva ossificazione. Notare il marcato aumento della circonferenza cranica e l'estensione dell'ematoma. (*Osservazione La Torre*).

2. *Sintomatologia.* – È costituita, in età pediatrica e soprattutto neonatale, da incremento della circonferenza cranica — per cui viene erroneamente posta la diagnosi di idrocefalo — epilessia, ritardo psicomotorio.

Estremamente più polimorfa la sindrome clinica dell'età adulta e avanzata. È stata sovente richiamata l'attenzione su alcuni elementi, quali: il precedente traumatico, l'intervallo libero, la bilateralità di sintomi e segni, la contemporaneità di segni psichici e neurologici, le oscillazioni del decorso. Ma il trauma è spesso di modesta entità, può anche essere indiretto (ad es., per caduta sui talloni o sul sacro), e in definitiva viene riconosciuto *a posteriori* una volta documentata la diagnosi. L'intervallo libero è estremamente variabile, da alcune settimane ad alcuni mesi; i segni neurologici sono più spesso bilaterali; i sintomi psichici possono essere differenti, e includono rallentamento ideomotorio, modificazioni del carattere, agitazione psicomotoria, o anche disorientamento temporospaziale. Se, quindi, non esiste una sindrome clinica che possa essere ritenuta tipica di un ematoma subdurale cronico, va precisato, con Spaccarelli e Ugelli, che «tutti i malati con scarsa ipertensione endocranica, con netto impegno mentale e con disturbi neurologici bilaterali sono sospetti di ematoma e non si può pensare ad altra diagnosi se questa ipotesi non è stata scartata con documentazione ineccepibile».

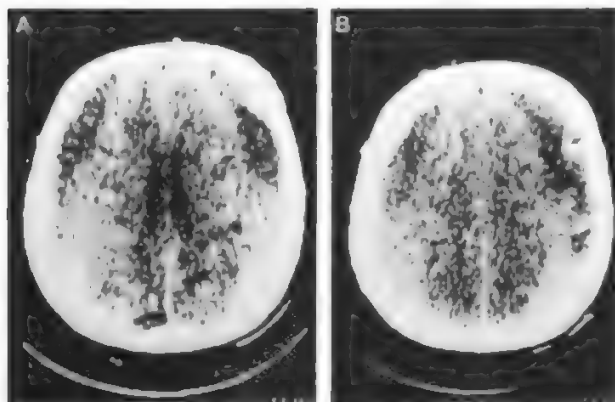



Fig. 10. Studio T.A.C. in due casi di ematoma subdurale cronico bilaterale a prevalente localizzazione frontale (*frecce*). In *A* il sistema ventricolare appare in asse ma compresso dalle raccolte ematiche simmetriche. La lesione appare ipodensa, sebbene in *B* a destra vi sia una piccola zona iperdensa corrispondente ad un coagulo (*freccia piccola*). (*Osservazione La Torre*).

Tra i segni neurologici, meritano menzione quelli piramidali deficitari, presenti nel 70% dei casi, una paresi del VI nervo cranico e, soprattutto, l'atassia del tronco — molto frequente nelle forme bilaterali — per cui i movimenti degli arti inferiori sono ben coordinati, rispetto al tronco, sul piano del letto ma non lo sono nella stazione eretta e nella deambulazione con conseguente caduta all'indietro. Tra i sintomi psichici, a seconda del momento di osservazione, si può rilevare: apatia, deficit della memoria di fissazione, torpore delle percezioni. Tutti questi elementi spiegano come la diagnosi differenziale verta principalmente su un processo espansivo di tipo metastatico o su un'encefalopatia vascolare su base arteriosclerotica.

Anche per la forma sottotentoriale, molto rara, non esiste una sindrome clinica ben definita. Tuttavia, un trauma, anche non fratturativo, alla regione occipitale, seguito da un lungo intervallo libero che si conclude con rigidità nucale, segni cerebellari, interessamento plurimo degli ultimi nervi cranici e segni di interessamento del tronco cerebrale, deve far sorgere il sospetto.

3. *Diagnosi.* – Gli elementi desumibili da un esame elettroencefalografico o anche pneumoencefalografico fanno ormai parte della storia della diagnosi di questa patologia. Oggi, la diagnosi anatomica è basata sulla T.A.C., che visualizza l'intera estensione dell'ematoma sotto forma di un'area usualmente ipodensa rispetto all'encefalo (fig. 10). Anche se esistono degli ematomi isodensi, il rinforzo con mezzo di contrasto consente, nella maggioranza dei casi, di evidenziare un differente coefficiente di attenuazione tra cervello e lesione. Il sistema ventricolare sopratentoriale risulta compresso, ma in asse nelle forme bilaterali e simmetriche, chiaramente dislocato controlateralmente nelle forme unilaterali.

Eguale valore diagnostico mantiene l'angiografia carotidea, che mostra la falda avascolare corrispondente all'ematoma. Tale falda avrà una forma biconvessa nelle forme avanzate (fig. 11), convesso-concava in quelle più recenti (fig. 12), e convesso-piana in quelle intermedie (fig. 13). Nelle forme unilaterali, oppure bilaterali e asimmetriche, concomiteranno dislocazioni delle strutture vascolari mediane.

4. *Terapia.* – In età neonatale, si ricorre alla puntura, anche ripetuta, dell'ematoma. Poiché esso recidiva frequentemente, si è sovente costretti ad attuare una derivazione. Le forme calcificate non hanno indicazione chirurgica, in quanto la sindrome clinica non è in rapporto con la compressione, ma con il danno corticale ormai stabilizzato.

Nell'età adulta si pratica una piccola craniectomia per ciascun lato, si evacua l'ematoma, e si effettuano ripetuti

C

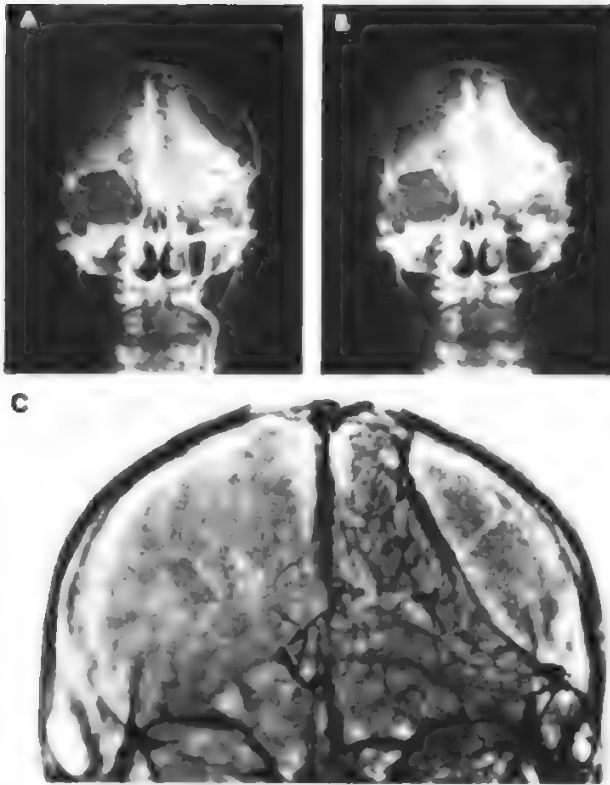



Fig. 11. Seriogrammi frontali di un ematoma subdurale cronico sopratentoriale sinistro, fase arteriosa (*A*), arteriolo-capillare (*B*) e venosa (*C*). La grossa area avascolare corrispondente all'ematoma è meglio definita in *B* e *C* ed ha la morfologia di una lente biconvessa: ciò indica lo stadio avanzato della lesione. In *A* si osserva la dislocazione controlaterale dell'asse arterioso mediano e l'abbassamento del complesso silviano. In *C* la freccia indica la significativa dislocazione controlaterale dell'asse venoso mediano. (*Osservazione La Torre*).

lavaggi finché la soluzione fisiologica introdotta fuoriesca incolore. Tale terapia chirurgica è seguita, nella maggioranza dei casi, da una pronta guarigione. L'unico problema può essere rappresentato da un'assente o lenta riespansione cerebrale: per questo motivo, si raccomanda, per i primi giorni, un'iperidratazione. Per completezza, va menzionata la terapia medica con glicerolo o mannitolo per alcune settimane, che, in alcuni casi, ha fornito buoni risultati. Il motivo razionale di tale terapia è quello di ridurre la pressione dell'ematoma e quindi di evitare la distensione delle membrane cui consegue una nuova emorragia.

Emorragia subaracnoidea

L'*emorragia subaracnoidea* consiste in un versamento ematico nello spazio subaracnoideo e quindi nella contaminazione ematica del liquor. Il sangue può penetrare nello spazio subaracnoideo attraverso una o più delle seguenti vie: fissurazione della parete di una delle grosse arterie che decorrono nello spazio subaracnoideo; dallo spazio subdurale per fissurazione dell'aracnoide; dalla superficie encefalica per rottura della pia madre; dal sistema ventricolare, in seguito ad emorragia cerebrale profonda che abbia guadagnato i ventricoli. Ne consegue che l'emorragia subaracnoidea può essere associata ad ematoma sottodurale, intracerebrale o intraventricolare e, nei casi di natura postraumatica, anche a un ematoma extradurale.

Iniziata l'emorragia in un punto affatto localizzato dello spazio subaracnoideo, il veicolo liquorale ne facilita la diffusione: ciò avvia una serie di modificazioni fisiopatologiche della pressione endocranica, del circolo liquorale e del circolo cerebrale, cui fa riscontro un corrispettivo anatomoclinico. Tali modificazioni saranno in linea generale più significative quanto maggiore è stata l'emorragia subaracnoidea. Poiché le emorragie più cospicue sono di origine arteriosa, è ovvio che quelle sintomatiche di un aneurisma sacculare o di un aneurisma arterovenoso siano le più gravi.

Fig. 12. Arteriogramma carotideo destro in proiezione frontale in un caso di ematoma sottodurale cronico sopratentoriale unilaterale. L'area avascolare ricopre praticamente tutto l'emisfero destro ed ha la superficie interna concava (*frecce*); ciò indica un'epoca della lesione inferiore alle tre settimane. Concomita una dislocazione controlaterale dell'arteria cerebrale anteriore dovuta all'effetto massa della raccolta ematica. (*Osservazione La Torre*).

Fig. 13. Ematoma sottodurale cronico, arteriogramma carotideo tardivo in proiezione frontale. L'area avascolare ha forma convesso-piana, indicante una lesione più vecchia che nel caso precedente. L'arteria cerebrale anteriore è sostanzialmente in asse, e comunque dislocata non proporzionalmente all'entità dell'ematoma visualizzato a sinistra. Ciò indica sicuramente l'esistenza di una raccolta simmetrica controlaterale. (*Osservazione La Torre*).

Etiologia

L'emorragia subaracnoidea riconosce molteplici cause, che sono riassunte nella tab. I. Va subito puntualizzato che l'aneurisma sacculare incide da solo per più del 50% del totale e che tale percentuale raggiunge il 70% delle emorragie subaracnoidee che si verificano tra il quarto e il sesto decennio. Le malformazioni arterovenose incidono per un 7-10%; ma sono in assoluto la causa più frequente di emorragie subaracnoidee nei primi due decenni di vita. È stato già accennato alla gravità di queste emorragie subaracnoidee sintomatiche di una malformazione vascolare; inoltre, per il *locus minoris resistentiae* della parete vasale, vi è una spiccata tendenza ad un nuovo episodio di emorragia subaracnoidea. Ad es., nel caso di un aneurisma sacculare, la probabilità di una recidiva dell'emorragia subaracnoidea entro tre mesi è almeno dell'80%.

Di contro a questi fattori etiologici prettamente chirurgici, stanno le emorragie subaracnoidee cosiddette «mediche», in cui la causa più frequente è rappresentata dall'associazione di arteriosclerosi e ipertensione arteriosa. Poiché, in tali casi, si ha sovente un'emorragia da una arteriola corticale, il quadro clinico è in genere meno eclatante e — rilievo importante sotto il profilo prognostico — estremamente basso è il rischio di un nuovo episodio di emorragia.

Fisiopatologia

Un'emorragia subaracnoidea modifica in misura più o meno significativa la pressione endocranica, il circolo liquorale, e il flusso ematico cerebrale. Esamineremo settorialmente tali modificazioni, tenendo però ben presente che una variazione di un solo parametro non può non influire sugli altri: ad es., un disturbo del circolo liquorale porta a ipertensione endocranica e a modificazioni di flusso e queste ultime, a loro volta, sono causa di edema cerebrale e quindi di ipertensione endocranica.

La pressione endocranica aumenta acutamente all'atto dell'emorragia subaracnoidea e proporzionalmente all'entità di questa, dato che l'encefalo è contenuto in una scatola rigida qual'è il cranio. Inoltre l'encefalo, che tollera relativamente bene situazioni di ipertensione endocranica anche marcate che tuttavia si realizzino lentamente, reagisce a un'ipertensione acuta con una condizione di edema cerebrale che costituisce un altro fattore di ipertensione endocranica. Un ulteriore fattore è costituito dall'ipersecrezione liquorale che consegue alla contaminazione ematica dello spazio subaracnoideo.

Tale ipersecrezione liquorale, che contribuisce alla cefalea dei primi giorni dopo l'emorragia, può costituire l'unica modificazione del circolo liquorale. Ma un'emorragia importante avvenuta primitivamente nelle cisterne della base — come è il caso di quella secondaria a un'aneurisma sacculare — può tamponare queste cisterne impedendo il normale transito del liquor e causando quindi un idrocefalo acuto iperteso che, di per sé, può essere causa di aggravamento delle condizioni neurologiche, e di *exitus*. Altra possibilità (questa molto più tardiva, anche a distanza di anni da un'emorragia subaracnoidea) di disturbo del circolo liquorale è legata al fatto che i globuli rossi e i prodotti di lisi del sangue subaracnoideo vengono lentamente riassorbiti dai villi aracnoidei della convessità. Una grave emorragia, oppure emorragie subaracnoidee ripetute, possono quindi intasare i villi, inducendovi un processo regressivo che, in definitiva, porta a un deficitario riassorbimento liquorale. Si crea quindi un idrocefalo aresorptivo, che va sotto il nome di idrocefalo occulto o normoteso.

TAB. I. ETIOLOGIA DELL'EMORRAGIA SUBARACNOIDEA NON TRAUMATICA

A) **Origine intracranica**
1) *Malformazioni vascolari* (aneurisma sacculare, malformazione arterovenosa)
2) *Rottura di un'arteria* in assenza di aneurisma (arteriosclerosi e ipertensione, moyamoya)
3) *Discrasie ematiche* (leucemia, emofilia, talassemia, anemia perniciosa, policitemia, terapia anticoagulante)
4) *Tumori* primitivi (glioma, meningioma, adenoma, papilloma); metastatici (melanoma, corionepitelioma)
5) *Malattie infiammatorie* (meningite, arterite, aneurisma micotico, encefalite, tromboflebite cerebrale)
6) *Gravidanza*
7) *Collagenopatie* (periarterite nodosa, lupus eritematoso)
8) *Varie* (colpo di sole, elettroshock, shock insulinico, pneumoencefalografia)

B) **Origine spinale**
1) *Malformazioni vascolari* (malformazione arterovenosa)
2) *Tumori* (ependimoma, astrocitoma, neurinoma, meningioma)
3) *Varie* (periarterite nodosa, rottura dell'arteria spinale anteriore)

Ogni inquinamento dello spazio subaracnoideo (non solo chimico, anche batterico) può essere causa di spasmo cerebrale, distrettuale o generalizzato, caratterizzato da un restringimento del lume delle grosse arterie cerebrali. La patogenesi di tale spasmo risiede, molto verosimilmente, in un'associazione di diversi fattori tra i quali un ruolo comunque determinante assumono i principi vasoattivi (serotonina e altri) presenti nel sangue stravasato e quelli che si liberano dalla lisi del coagulo. Questi stimolano i recettori adrenergici delle pareti vasali che, a loro volta, inducono la contrazione della tunica muscolare. Lo spasmo complica il 60-70% delle emorragie subaracnoidee; può insorgere in ogni momento durante i primi giorni dall'emorragia subaracnoidea e durare anche alcune settimane: è causa di ischemia e quindi di edema cerebrale, con possibilità di rammollimenti encefalici anche multipli.

Anatomia patologica

Nei casi deceduti a brevissima distanza dall'emorragia subaracnoidea, i reperti sono costituiti da allagamento ematico delle cisterne e, sovente, da ematoma intracerebrale e/o subdurale, con ernia cerebrale interna ed edema cerebrale.

Nei casi deceduti dopo alcuni giorni possono osservarsi, in aggiunta ai reperti precedenti, idrocefalo e focolai corticali di rammollimento, conseguenza dello spasmo cerebrale.

Le lesioni tardive sono poi costituite dall'idrocefalo occulto, con dilatazione del sistema ventricolare e fibrosi dei villi aracnoidei.

Sintomatologia

Un dolore interscapolare «come un colpo di pugnale», e un'improvvisa e violenta cefalea nucale rapidamente irradiata alla fronte, aprono il quadro clinico. A ciò può seguire perdita di coscienza, che comunque, nei casi di esclusiva emorragia subaracnoidea, non è mai prolungata; durante questa fase, può esserci incontinenza sfinterica. Al risveglio, il paziente si lamenta di intensa cefalea e ha nausea e vomito. Precocemente, oppure nelle ore successive, si evidenziano i segni di irritazione meningea con *rigor nucalis*, segni di Brudzinski, di Lasègue bilaterale. Nella gran parte dei casi è di frequente riscontro un aumento della pressione sistolica. In un 15% dei casi l'os-

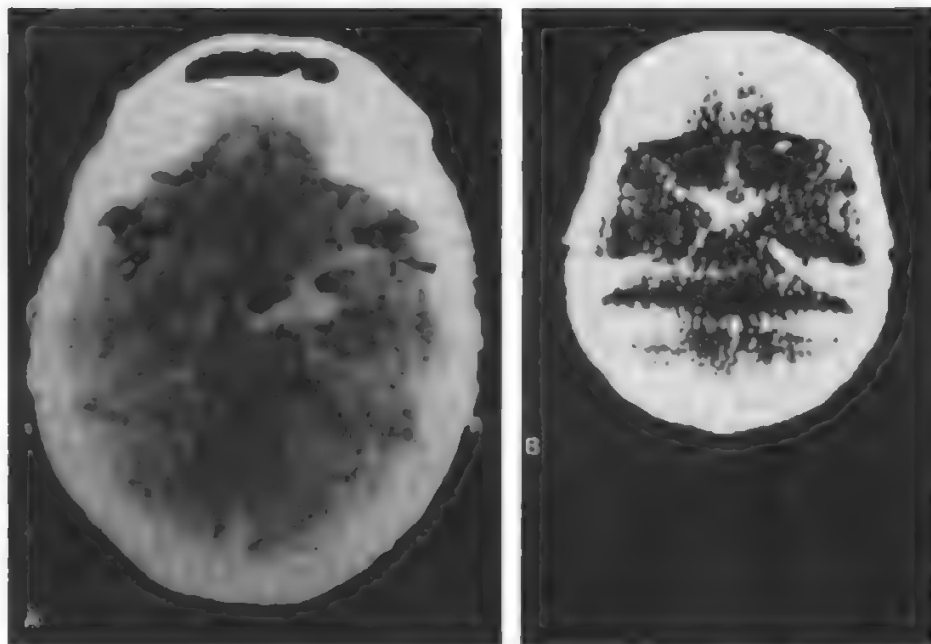



Fig. 14. T.A.C. in due casi di emorragia subaracnoidea secondaria alla rottura di un aneurisma sacculare. *A*) Area iperdensa, a destra, corrispondente a sangue che occupa le cisterne para- e soprasellari e si spinge nella cisterna silviana (*freccia*). L'angiografia, in questo caso, ha dimostrato un aneurisma del sifone carotideo. *B*) Area iperdensa che occupa la cisterna chiasmatica. All'angiografia: aneurisma dell'arteria comunicante anteriore. (*Osservazione La Torre*).

servazione del fondo oculare evidenzia emorragie retiniche. Estremamente infrequenti i segni deficitari, a meno che non si associ un ematoma intracerebrale o sottodurale. Può esserci ipertermia, di solito non superiore a 38,5 °C. Nei casi a evoluzione favorevole, il quadro clinico tende spontaneamente ad attenuarsi nei giorni successivi, sicché dopo una settimana il paziente è asintomatico e l'obiettività neurologica è negativa.

Un protratto perdurare di cefalea e vomito e un peggioramento dello stato di coscienza debbono fare pensare a un idrocefalo acuto; la comparsa a distanza di qualche giorno di un deficit neurologico associato a compromissione dello stato di coscienza è fortemente sospetta di uno spasmo arterioso; un'improvvisa recrudescenza della cefalea e dei segni di irritazione meningea che si andavano attenuando indica molto probabilmente un nuovo episodio di emorragia subaracnoidea.

Diagnosi

La sindrome clinica è di per sé sufficientemente caratteristica, sicché il diagnostico differenziale può porsi solo con alcune forme particolarmente acute di meningite purulenta. La diagnosi sarà confermata da una rachicentesi, che fornirà un reperto di liquor uniformemente emorragico nei primi giorni e di liquor xantocromico nei successivi. È opportuno ricordare che i segni di irritazione meningea e il reperto di liquor emorragico possono manifestarsi anche a distanza di alcune ore. È però ovvio che la diagnosi di emorragia subaracnoidea costituisce una diagnosi sindromica o di stato e che la diagnosi della malattia fondamentale riposa in primo luogo su esami neuroradiologici e poi su quelli di laboratorio. I primi sono rappresentati, in ordine di importanza, dall'angiografia cerebrale e dalla T.A.C.; mentre, in casi di idrocefalo post-emorragia subaracnoidea, anche la cisternografia isotopica trova la sua indicazione, mostrando la sede dell'ostruzione del circolo liquorale. L'angiografia, estesa a tutto il circolo cerebrale, dimostra la presenza di una malformazione vascolare, dello spasmo arterioso, di anomalie del poligono del Willis; infine, di altre lesioni vascolari di cui l'emorragia subaracnoidea può essere sintomatica, come la moyamoya, un'arterite, una tromboflebite. La T.A.C. evidenzia chiaramente la presenza di un ematoma associato o di un tumore, documenta un idrocefalo oppure la sofferenza ischemica di una o più aree cerebrali; infine, è anche in grado di individuare la sede dove si è verificata l'emorragia subaracnoidea (fig. 14). Questi esami sono quindi sufficienti a distinguere le emorragie subaracnoidee in cui esiste un'indicazione chirurgica da quelle cosiddette «mediche» in cui il laboratorio permetterà di diagnosticare la malattia fondamentale.

Terapia

Questa è in primo luogo sintomatica, e poi causale, a seconda della malattia fondamentale. La prima consiste nel riposo assoluto a letto, nella somministrazione di farmaci ipotensivi per mantenere la pressione arteriosa sistemica ai valori normali del paziente, di antinevralgici ed antiemetici. In alcuni casi si ricorrerà a rachicentesi evacuative, misurando la pressione liquorale, per controllare una cefalea particolarmente violenta. Nei casi gravi, in cui vi è una seria compromissione dello stato di coscienza, si avrà cura di mantenere una buona pervietà delle vie aeree e si attuerà una copertura antibiotica per prevenire malattie infiammatorie.

In numerosi centri viene anche impiegata una terapia antifibrinolitica, allo scopo di ritardare la lisi del coagulo e quindi, da un lato, di proteggere un eventuale aneurisma sacculare da una nuova fissurazione; dall'altro, di evitare una massiva immissione di prodotti vasoattivi nello spazio subaracnoideo. In casi in cui esista un marcato spasmo arterioso con edema cerebrale secondario, si userà una terapia cortisonica anche associata ad antiedema osmotici (glicerolo o mannitolo); mentre una terapia mirata dello spasmo arterioso è ancora campo di attiva sperimentazione. La terapia etiologica dipenderà ovviamente dalla malattia fondamentale.

EMORRAGIE MENINGEE ENDORACHIDEE

Ematoma epidurale

Può essere postraumatico (in tal caso è secondario ad una frattura vertebrale) oppure spontaneo, in cui cioè il

trauma è assente od insignificante come a seguito di uno sforzo (colpo di tosse, girarsi nel letto, etc.). Tra le cause dell'ematoma spontaneo vanno menzionate: l'angioma extradurale, l'emofilia, la leucemia, la terapia anticoagulante, la sepsi cronica, la gravidanza. La sintomatologia è acuta, con dolore rachideo e poi radicolare a livello della lesione e comparsa in rapida successione di segni deficitari sensitivi e motori associati a ritenzione sfinterica. Il primo caso diagnosticato clinicamente è quello di Sir William Jenner, nel 1869. La rachicentesi evidenzia un blocco manometrico; la mielografia mostra un blocco di tipo extradurale. La terapia è chirurgica, con un intervento d'urgenza che decomprima il sacco durale e le radici evacuando l'ematoma e nel caso provveda alla escissione dell'angioma.

A livello della *cauda equina* si descrive una forma cronica, con una sintomatologia che simula un tumore oppure un'ernia del disco lombare.

Emorragia subaracnoidea

La sua possibile etiologia è riassunta nella tab. I: la causa più frequente è costituita da una malformazione arterovenosa.

La sindrome clinica può essere del tutto sovrapponibile a quella dell'emorragia subaracnoidea ad origine intracranica; sicché è buona norma, in caso di emorragie subaracnoidee recidivanti, soprattutto in soggetti giovani con esami neuroradiologici intracranici negativi, che sia eseguito uno studio neuroradiologico completo del midollo spinale. In linea di massima, vi sono tuttavia degli elementi clinici che possono indirizzare verso la topografia della lesione. Ad es., il dolore al rachide insorge prima della cefalea e si mantiene più forte rispetto a questa anche nelle ore successive; una vera e propria perdita di coscienza è un'evenienza eccezionale; sin dall'esordio può essere presente un dolore radicolare o cordonale. La diagnosi di emorragia subaracnoidea midollare diventa infine ovvia quando, per la presenza di ematomielia o comunque di una raccolta ematica extramidollare, si rilevino dei segni clinici di lesione mielica.

La diagnosi strumentale è mielografica, tomografica, e soprattutto angiografica. Solo l'angiografia midollare selettiva fornisce infatti i ragguagli utili al chirurgo per l'eventuale asportazione della lesione.

Bibliografia

Ciembroniewicz J. E., *J. Neurosurg.*, 1965, **22**, 465.
Iwakuma T., Brunngraber C. V., *J. Neurosurg.*, 1973, **38**, 488.
Jacobson W. H. A., *Guy's Hosp. Rep.*, 1886, **43**, 147.
La Torre E., Occhipinti E., Pollicita A., *Riv. Neurobiol.*, 1968, **14**, 473.
Lin T. H., Cook A. W., Browder E. J., *Med. Clin. North Am.*, 1958, **42**, 603.
Locksley H. B., Sahs A. L., Sandler R., *J. Neurosurg.*, 1966, **24**, 1034.
Loew F., Wüstner S., *Acta Neurochir. (Wien)*, 1960, Suppl. **8**.
Markham J. W., Lynge H. N., Stahlman G. E. B., *J. Neurosurg.*, 1967, **26**, 334.
Millefiorini M., Riccio A., *G. Psichiatr. Neuropatol.*, 1958, **4**, 1.
Walton J. N., *Neurology*, 1953, **3**, 517.

EMANUELE LA TORRE

MENINGIOMI

F. *méningiomes*. - I. *meningiomas*. - T. *Meningiome*. - S. *meningiomas*.

Generalità

I meningiomi sono neoplasmi che originano dalle meningi e dalle formazioni loro annesse dell'encefalo e del midollo spinale. Attualmente tutti gli studiosi concordano nel ritenere che i m. traggono origine dalle cellule aracnoidee delle leptomeningi, in particolare da quelle delle granulazioni aracnoidee che si protendono nelle pareti dei seni e delle vene durali; ma si ammette anche che possano sorgere dai fibroblasti della dura madre e dalle cellule della pia. Si presume che i m. intraventricolari derivino dalle cellule meningee del *velum interpositum* e dello stroma dei plessi corioidei, quelli intraemisferici dalle cellule stromali dello spazio di Virchow-Robin. I m. ectopici presumibilmente originano da inclusioni di cellule aracnoidee ectopiche.

Secondo le varie statistiche, i m. rappresentano il 13-18% di tutti i tumori primitivi intracranici e ca. il 25% dei tumori intrarachidei. Prediligono l'età adulta (20-60 anni). Al di sotto dei 20 anni sono molto rari, rappresentando meno dell'1% dei tumori encefalo-spinali.

I m. sono prevalenti nel sesso femminile, con un rapporto di 3:2; in quelli intraspinali questo rapporto è di 10:1. Nell'infanzia invece il rapporto tra i sessi è pressoché unitario. Il significato di questo comportamento biologico rimane tuttora oscuro.

Topografia

La localizzazione dei m. è estremamente importante per la sintomatologia cui dà origine e quindi per la diagnosi precoce. La sede intracranica è molto più frequente di quella intrarachidea o spinale (rapporto 16:1).

I m. intracranici si distinguono in sopratentoriali e sottotentoriali (cioè della fossa cranica posteriore) e in m. dei punti di passaggio. Tra i sopratentoriali vi sono quelli della convessità e quelli della base. I m. della convessità (ca. il 50%) si dividono a loro volta in tre tipi (fig. 1, *A* e *B*): m. parasagittali, m. della falce e m. della libera convessità.

I m. parasagittali (ca. il 45% di tutti i m.) interessano il seno longitudinale superiore: il tumore ha spesso un'inserzione durale molto ampia e talvolta, estendendosi lungo la falce, assume una disposizione bilaterale fin dall'inizio. Essi si distinguono in tre varietà: i m. del terzo anteriore o frontali, quelli del terzo medio o paracentrali, e quelli del terzo posteriore od occipitali.

I m. della falce hanno la loro base d'impianto su di essa o si formano al suo interno; possono avere un'estrinsecazione monolaterale, oppure — più abitualmente — passano al di sotto della falce e divengono bilaterali, formando il cosiddetto m. ad *iceberg*; alcuni di essi nascono direttamente dal seno longitudinale inferiore.

I m. della libera convessità non hanno alcun rapporto con la falce cerebrale.

I m. della base si distinguono in m. della base anteriore, localizzati nella fossa cranica anteriore, e m. della base posteriore. Tra gli anteriori, vi sono i mediani (anteriori, medi e posteriori e i laterali (fig. 1, *C* e *D*).

I m. mediani anteriori nascono nella doccia olfattoria, si mantengono a lungo monolaterali, causano anosmia e dolore sopraorbitario. I m. mediani medi solitamente hanno uno sviluppo bilaterale da entrambe le docce olfattorie; possono accrescersi verso i lobi frontali ovvero sfondare nelle fosse nasali e nell'orbita. I m. mediani posteriori solitamente s'identificano con i cosiddetti m. parasellari. I veri m. parasellari si distinguono in due varietà: la soprasellare, che prende origine dal diaframma della sella turcica e, anteriormente, quella del giugulo e della lamina quadrilatera.

I m. della base anterolaterali, impropriamente detti della piccola ala dello sfenoide (fig. 1, *D*), sono distinti in tre varietà: 1) esterna o laterale pterica, che origina in corrispondenza dello *pterion* (m. dello sfenoide laterale); 2) mediana o alare; 3) in-

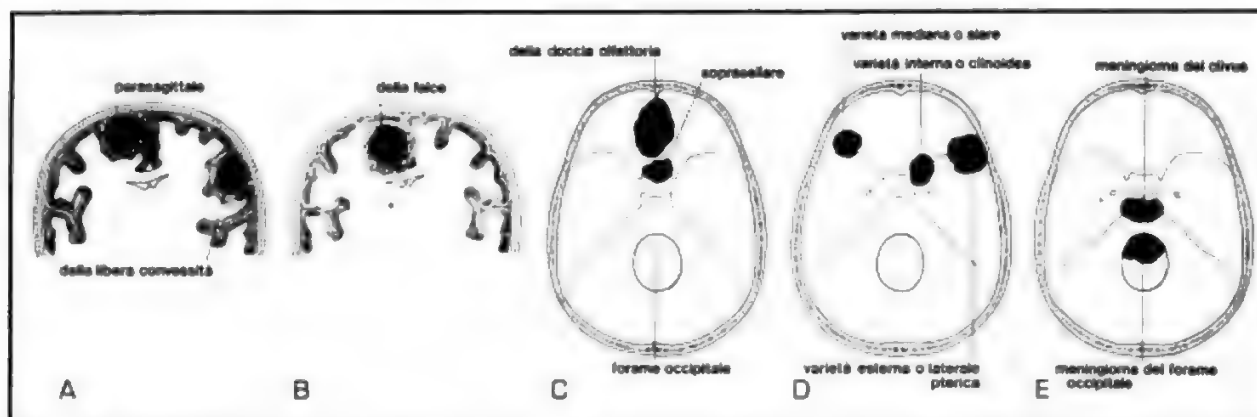



Fig. 1. Alcune frequenti localizzazioni di m.: *A*) e *B*) m. della convessità; *C*) m. della base anteromediani; *D*) m. della base anterolaterali; *E*) m. dei punti di passaggio.

terna o clinoidea; quest'ultima origina dalla dura che ricopre l'apofisi clinoidea anteriore: se sorge sulla faccia superiore dà una sintomatologia da compressione del nervo ottico; se sorge posteriormente comprime il seno cavernoso, la carotide e i nervi circostanti.

I m. della base posteriore o della fossa cranica posteriore sono: m. del tentorio; m. della convessità cerebellare; m. dell'angolo pontocerebellare; m. del *clivus* di Blumenbach.

I m. dei punti di passaggio (fig. 1, *E*) sono: quelli che dalla fossa cranica posteriore, attraverso il forame ovale, si portano nella fossa cranica media, quelli del *clivus* e quelli del grande forame occipitale, che si spingono nel canale rachideo.

Posizione a parte hanno i m. *en plaque* (v. sotto), che si ritrovano più spesso sulla cresta sfenoidale.

Infine i m. intraventricolari prediligono i ventricoli laterali; sono in genere globulari o piriformi, senza attacco durale ma aderenti ai plessi corioidei, che ne risultano deformati, oppure attaccati alla tela corioidea. I m. laterali possono raggiungere i 200-300 g senza dare una sintomatologia a focolaio, ma sono caratterizzati da cefalee scatenate da bruschi movimenti del capo, che causano idrocefali parziali. I m. del terzo ventricolo possono causare una sintomatologia talamica, quelli del quarto possono simulare un tumore dell'epifisi.

Nei m. intrarachidei o spinali la sede dorsale è la più frequente, seguita da quella cervicale e da quella lombare.

Aspetto macroscopico

Questo viene solitamente distinto in vari tipi a seconda dell'inserzione meningea: un tipo è generalmente formato da una massa sessile, con ampio impianto durale; viene descritto come un tumore globoso o lobulato, a superficie irregolare ma bene demarcata, ricoperta da una sottile capsula connettivale, che sposta e comprime il cervello senza infiltrarlo. Un altro tipo è quello sommerso, cosiddetto ad *iceberg* perché innicchiato nella sostanza nervosa dalla quale affiora soltanto per una piccola parte. Il m. *en plaque*, appiattito e con ampio impianto sulla faccia profonda della dura madre, invade comunemente l'osso, nel quale può provocare un'iperostosi. Vi è il tipo peduncolato, con una piccola inserzione meningea. La forma cosiddetta di «meningiomatosi» è costituita da una neoformazione piuttosto diffusa, villosa o granulare, non associata a iperostosi, che può ritrovarsi in coincidenza con la malattia di von Recklinghausen.

In superficie di taglio il m. mostra generalmente aspetto compatto, fibroso, colorito rossastro, consistenza duroelastica; ma, a seconda delle varietà istologiche e dei fenomeni degenerativi, la sezione può mostrare aree granulari o decisamente calcifiche, colorito giallastro o grigiastro, consistenza molle o friabile. Le dimensioni variano da pochi mm a parecchi cm. I pesi massimi riportati da Zülch sono di 835 e di 1300 g in un caso che includeva l'osso infiltrato. Le cellule del m. possono infiltrare la dura adiacente; in tal modo il lume del seno longitudinale può esserne obliterato, per quanto questo tumore raramente causi metastasi remote.

L'interessamento del cranio non è limitato soltanto al tipo *en plaque*: l'iperostosi può accompagnare anche le altre forme e verificarsi pure alla base, come nel *tuberculum sellae*; negli spazi diploici si rinvengono spesso gruppi di cellule tumorali. Tuttavia il m. può anche essere osteolitico, erodere e perforare il cranio, infiltrare il

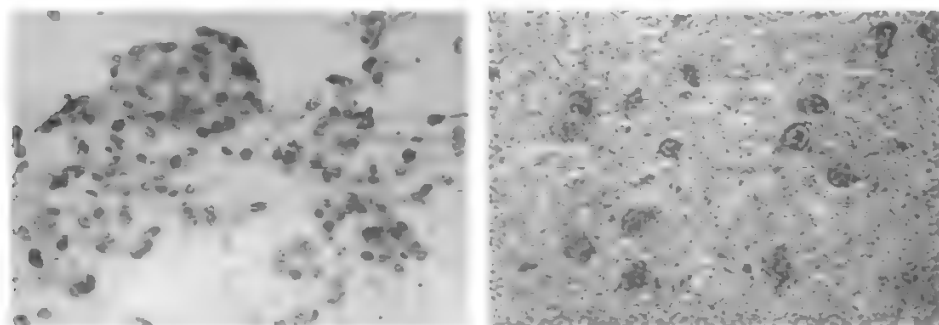



Fig. 2. *A sinistra*, striscio per schiacciamento di m. meningoteliomatoso (colorazione ematossilina-eosina). *A destra*, aspetto istologico di m. meningoteliomatoso. (*Osservazione Torre*).

pericranio, la cavità orbitaria, i muscoli e i seni paranasali.

Aspetto microscopico

È piuttosto variabile. La classificazione di Cushing ed Eisenhardt, del 1938, descriveva 9 tipi e 20 sottotipi o varietà. Gli AA. più moderni distinguono i seguenti tipi: 1) m. meningoteliomatoso; 2) m. fibroblastico; 3) m. transizionale (psammomatoso); 4) m. angioblastico; oltre ad alcuni sottotipi più frequenti. Il motivo di queste suddivisioni risiede nelle frequentissime e varie alterazioni regressive dei m. (v. sotto), tra le quali rientra il polimorfismo cellulare che talvolta simula l'aspetto anaplastico dei tumori maligni.

Il m. meningoteliomatoso (*sin.*: m. endoteliomatoso; m. sinciziale o leptomeningioma; m. meningoteliale tipo I; fig. 2) è formato da masse solide, alquanto lobulate, di cellule poligonali, a margini mal definiti, con citoplasma omogeneo, talvolta finemente granuloso; i nuclei sono grandi, sferoido-ovoidali, in posizione centrale, con cromatina delicata e 2 o 3 piccoli nucleoli; talvolta il nucleo contiene un vacuolo chiaro, il cosiddetto corpo incluso. I lobuli possono essere inframmezzati da formazioni vorticose e dai caratteristici corpi psammomatosi, di colorito purpureo. Le prime sono costituite da cellule tumorali allungate, disposte in modo da dare origine a figure a vortice o concentriche; su queste strutture precipita poi materiale ialino e calcifico e si forma così il corpo psammomatoso (fig. 3). Sono spesso presenti cellule xantomatose isolate o a gruppi; si tratta di cellule tondeggianti, rigonfie, a nucleo piccolo, con citoplasma schiumoso contenente materiale Sudan-positivo. La loro presenza conferisce al tumore un colorito giallo.

Fig. 3. Corpi psammomatosi. (*Osservazione Torre*).

Il reticolo argentofilo si ritrova soltanto in rapporto ai vasi sanguigni; rare fibrille si osservano tra i lobuli.

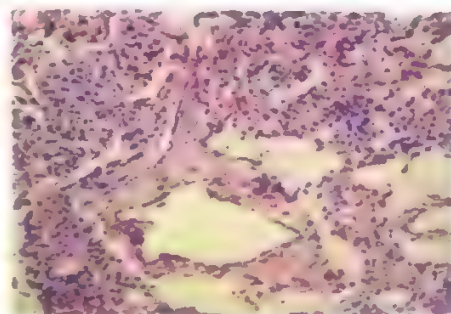
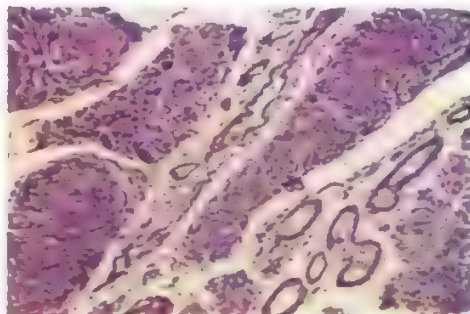
Il m. fibroblastico (*sin.*: m. fibroso; fibroblastoma durale) è formato da cellule fusiformi lunghe e sottili (simili ai fibrociti), disposte in fasci che si intersecano in vari sensi; occasionalmente i nuclei, stretti e a bastoncello, si dispongono a palizzata, così da simulare lo schwannoma. Fibre reticolari e anche fibre collagene possono essere abbondanti in alcune zone, mentre in altre sono limitate alle aree perivascolari; conferiscono al tumore una notevole consistenza. Vi possono essere rari vortici e corpi psammomatosi.

Il m. transizionale (*sin.*: m. misto; m. psammomatoso; m. meningoteliale tipo II; fig. 4, *a sinistra*) ha caratteri intermedi tra quelli dei primi due: è composto da numerosi vortici e strutture concentriche, fatti da cellule allungate e semilunari, disposte spesso attorno a un vasellino sanguigno; quando a questi aspetti si accompagnano numerosi corpi psammomatosi si parla anche di m. psammomatoso.

Il m. angioblastico è meno frequente dei precedenti; ha un aspetto spugnoso causato dalle numerose cavità vascolari; queste variano da piccoli vasi capillari compressi ad ampie cavità cavernose o sinusoidali (fig. 4, *a destra*). Mentre nelle precedenti varietà si ritrovano anche molti vasi sanguigni a pareti spesse, ma non neoplastici, in questa la componente neoplastica dominante è quella angiomatosa di origine endoteliale o pericitica. Nei vasi sanguigni del sistema nervoso è stata infatti dimostrata la presenza di cellule periendoteliali simili ai periciti degli altri tessuti corporei.

In questo tipo vengono distinte due varietà. La prima (m. angioblastico di tipo emangiopericitico) è formata da masse di cellule piccole punteggiate da fessure vascolari; le cellule hanno citoplasma scarso con nuclei rotondo-cilindrici; sono spesso presenti mitosi; è caratteristica una fitta trama di reticolo argentofilo che circonda ogni cellula; questo aspetto rassomiglia a quello dell'emangiopericitoma degli altri tessuti. Le cellule endoteliali possono essere rigonfie o appiattite. Questa varietà è caratterizzata da una crescita più aggressiva, recidive più frequenti e maggiore tendenza alle metastasi a distanza. La seconda varietà (m. angioblastico di tipo emangioblastico), di aspetto macroscopico carnoso, contiene cellule più grandi, spesso vacuolizzate o schiumose, separate dagli spazi vascolari da un endotelio rigonfio. Una trama estesa di reticolo mette in risalto i canali vascolari e circonda piccoli gruppi di cellule. Questo aspetto è simile a quello dell'emangioblastoma capillare; e similmente questo m. viene soprattutto trovato nelle regioni del tentorio e del torculare.

Esistono, poi, forme miste o transizionali tra m. angioblastico e m. classico, documentate anche dalla microscopia elettronica e dallo sviluppo di tipici vortici in coltura di m. emangiopericitico.

Fig. 4. *A sinistra*, aspetto istologico di m. transizionale (colorazione del reticolo). *A destra*, aspetto istologico di m. angioblastico. (*Osservazione Torre*).

Altri reperti microscopici dei m. sono i seguenti: pigmento melaninico sia nelle cellule tumorali che nei macrofagi; ampie bande di degenerazione ialina; metaplasia cartilaginea e ossea; degenerazione mixomatosa dello stroma; cellule a nucleo gigantesco, bizzarro e ipercromatico.

La microscopia elettronica del m. ha dimostrato alcune caratteristiche delle sue cellule: marcata interdigitazione dei plasmalemmi adiacenti; frequenti desmosomi; fini filamenti intracitoplasmatici che formano dei vortici.

Evoluzione

Il m. ha una crescita molto lenta ed è generalmente benigno. I criteri di malignità si basano sull'abbondanza delle figure mitotiche, sullo spiccato pleomorfismo delle cellule e sui focolai di necrosi; raramente in questi casi è stata osservata una struttura papillifera.

Le metastasi sono rarissime, nonostante la frequente penetrazione dei m. nell'osso e nei seni venosi durali.

V. anche: ENDOCRANICI TUMORI (V, 1951).

Bibliografia

Burger P. C., Vogel F. S., *Surgical Pathology of the Nervous System and Its Coverings*, 1976, Wiley, New York.

Cushing H., Eisenhardt L., *Meningiomas, Their Classification, Regional Behaviour, Life History and Surgical End Results*, 1938, Thomas, Springfield.

Denner L. P., *Pediatric Surgical Pathology*, 1975, Mosby, St. Louis.

Escourolle R., Poirier J., *Manuel élémentaire de neuropathologie*, 1977, 2 ed., Masson, Paris.

Rubinstein L. J., *Tumors of the Central Nervous System*, 1972, A.F.I.P., Washington.

Rubinstein L. J., Herman M. M., *Recent Advances in Human Neuro-oncology*, in Smith W. T., Cavanagh J. B. eds., *Recent Advances in Neuropathology*, 1979, Churchill Livingstone, London.

Russell D. S., Rubinstein L. J., *Pathology of Tumors of the Nervous System*, 1977, 4 ed., Arnold, London.

Schiffer D., Fabiani A., *Patologia dei tumori cerebrali*, 1969, Pensiero Scientifico, Roma.

Zülch K. J., *Brain Tumors*, 1965, 2 ed., Heinemann, London.

CARMELA TORRE E ANTONIO RICCI

MENINGISMO

F. *méningisme*. - I. *meningismus*; *meningism*. - T. *Meningismus*. - S. *meningismo*.

Con il termine meningismo, in realtà poco appropriato ma ormai invalso nell'uso (meglio definirlo «congestione meningea» o «iperidrosi meningea») viene indicata una situazione rappresentata clinicamente da una sindrome meningea (v. MENINGITI), peraltro in assenza di qualsiasi alterazione citologica e chimica del liquido cefalorachidiano e rapportabile quindi al solo aumento della pressione liquorale insorto in maniera acuta.

Il m. deve venire quindi differenziato dalla meningite sierosa (benigna o maligna) e dalla meningite purulenta, le quali si accompagnano entrambe ad alterazioni costanti, più o meno cospicue, cellulari e biochimiche del liquor: ed è quindi evidente che la sola puntura lombare, con l'esame del liquor, può permettere di arrivare a tale discriminazione diagnostica.

Il m. può essere dovuto a fenomeni tossici capaci di indurre un'improvvisa ipersecrezione liquorale non sufficientemente compensata da un altrettanto rapido riassorbimento; oppure può rappresentare una prima fase di una franca infiammazione meningea, con successiva essudazione e alterazioni del liquor da migrazione cellulare e da alterazioni biochimiche (ed è allora il primo stadio di una vera meningite): in questo caso il termine congestione meningea si rivela bene appropriato, così come, in un altro campo della patologia, viene usato il termine congestione polmonare, e non quello di polmonismo, per indicare un primo stadio della polmonite. Un m., cioè una sindrome meningitica con liquor normale sul piano citologico e biochimico, con sola ipersecrezione e conseguente ipertensione liquorale, si può verificare in varie condizioni morbose, con preferenza per l'età pediatrica:

1) febbre elevata, sopra i 39 °C, di natura anche banale (influenza) o addirittura non infettiva (per es. insolazione);

2) tifo addominale (febbre tifoide) specie nel bambino di seconda o terza infanzia, nel quale il m. viene a sostituire spesso la sintomatologia neurologica che nel soggetto adulto si esprime invece con lo stato stuporoso (stato tifoso);

3) polmonite franca, nel quale caso si dovrà porre la diagnosi differenziale tra m. da polmonite e meningite pneumococcica, che alla polmonite stessa si può accompagnare (sarà ancora una volta la puntura lombare a dirimere i dubbi diagnostici);

4) infezione urinaria altamente febbrile, nella quale, specie nel bambino piccolo, il cosiddetto segno di Brudzinski pubico, dovuto al dolore provocato dalla pressione sulla sinfisi pubica, e in realtà collegato con l'infezione stessa, potrà simulare la meningite;

5) la prima fase dell'infezione da leptospire (fase batteriemica) durante la quale è talvolta osservabile una sindrome meningea senza alterazioni liquorali (mentre nella seconda fase, tessutale, si potrà avere una vera meningite sierosa);

6) infezione malarica, nella quale un m. da febbre elevata dovrà essere differenziato da un vero quadro meningitico (da localizzazione a livello dei capillari meningei o cerebrali di *Plasmodium falciparum*).

7) infine, condizioni non infettive, capaci peraltro ugualmente di provocare un'ipersecrezione liquorale acuta, quali una ipervitaminosi A o un danno da farmaci (iperdosaggio di ac. nalidissico o di tetracicline), colpi di sole, etc. Abitualmente la sindrome meningea è nel m. meno pronunciata che nelle autentiche meningiti e può risolversi spontaneamente senza richiedere sempre la puntura lombare a scopo decompressivo o diagnostico-differenziale. Un'attenta valutazione sarà sempre comunque indicata, su base clinica, specie nei casi che non tendono alla risoluzione spontanea con la scomparsa della febbre.

V. anche: MENINGITI.

PAOLO TOLENTINO

MENINGITI

F. *méningites*. - I. *meningitides*. - T. *Meningitiden*. - S. *meningitis*.

SOMMARIO

tiva. - Meningite da leptospire. - Meningite da amebe. - Meningite da toxoplasmi. - Meningite da malaria. - Meningite da Candida. - Meningite da Criptococcus neoformans. - Altre forme di meningite.

Definizione e generalità

Si definiscono meningiti le infiammazioni delle leptomeningi (cioè del complesso pioaracnoideo), caratterizzate da: alterazioni anatomopatologiche delle membrane stesse con modificazioni del liquido cefalorachidiano; sul piano clinico, pressoché costantemente, da un complesso quadro sindromico (sindrome meningea); da decorso variabile a seconda dell'etiologia, spesso letale per alcune di esse prima dell'avvento dell'antibioticoterapia e ancora oggi capace di causare esiti permanenti, specialmente nella tenera età e allorquando la terapia sia tardivamente o scorrettamente attuata.

Il termine m. è stato usato per la prima volta da Herpin nel 1803, ma la malattia era certamente nota da tempo nelle sue manifestazioni più salienti. Da allora tale denominazione è entrata nell'uso corrente, sebbene sarebbe più appropriata quella di leptomeningite (dato l'interessamento esclusivo di pia madre e aracnoide), in contrapposizione alle pachimeningiti. L'introduzione, da parte di Quincke, della puntura lombare, ha permesso di distinguere, nell'ambito delle m., in base ai caratteri del liquor così estratto, varie forme: una *m. sierosa*, di cui oggi conosciamo una forma *benigna* e una forma *maligna*, e una *m. purulenta*.

Nella m. sierosa, come si vedrà, vi è una modesta pleiocitosi e iperalbuminorrachia; la pleiocitosi è costituita in prevalenza da linfociti (ma non sempre, per cui va rigettato il termine m. linfocitaria, così come quello di m. a liquor limpido, dal momento, inoltre, che la pur modesta pleiocitosi determina sempre una lieve opalescenza del liquor stesso).

Nella m. purulenta la pleiocitosi è elevata e tale da determinare un aspetto del liquor nettamente torbido, a volte simile al pus; l'albuminorrachia è pure molto elevata. Quanto alla glicorrachia, essa è sempre diminuita nelle forme batteriche (compresa quella tubercolare, che è una sierosa maligna) e in quelle da miceti, generalmente normale o elevata (in rapporto, allora, con un aumento della glicemia) in quelle sierose.

Infine va considerata a parte la cosiddetta *m. minima*, nella quale la sintomatologia clinica non è presente, e la puntura lombare, occasionale, mette in evidenza un liquor a pressione normale, con lievissima pleiocitosi e senza altre alterazioni.

Una distinzione tra *m. cerebrale* e *m. spinale*, un tempo prospettata, non ha ragione d'essere, poiché le alterazioni delle meningi e quelle consensuali del liquor non sono mai limitate ad un solo distretto (possono eventualmente fare eccezione le aracnoiditi spinali, con alterazioni localizzate, secondarie a processi infiammatori distruttivi vertebrali). Invece viene tuttora accettata la distinzione tra *m. della volta* e *m. della base* cranica (tra le prime le m. purulente, tra le seconde la m. tubercolare e quelle da miceti) in rapporto alla prevalente raccolta dell'essudato e alla conseguente prevalente localizzazione degli esiti cicatriziali capaci di portare all'idrocefalo.

Etiologia e patogenesi generale

È indubbio che *cause fisiche* (ad es. insolazione) o *cause chimiche* (introduzione di sostanze possibilmente irritanti per via lombare: dalla semplice aria sterile a liquidi non isotonici o a concentrazione idrogenionica diversa da quella liquorale, a farmaci i più vari) possono determinare fenomeni infiammatori a carico delle meningi, spesso transitori, più raramente persistenti e con possibilità anche di lesioni mielitiche permanenti (si pensi ai primordi della terapia sulfamidica, quando questi preparati venivano iniettati, con tali esiti iatrogenici, in soluzione alcalina per via lombare!).

È peraltro certo che la grandissima maggioranza delle m. è dovuta ad *agenti etiologici infettivi*: batteri, virus, spirochete, protozoi, miceti.

Tra gli schizomiceti vanno ricordati, in ordine di frequenza, anzitutto il meningococco (*Neisseria meningitidis*), causa della cosiddetta m. cerebrospinale epidemica e responsabile certamente di oltre la metà di tutte le m. purulente; il pneumococco (*Diplococcus pneumoniae*) e il batterio di Pfeiffer (*Haemophilus influenzae*) rispettivamente secondo e terzo per incidenza; infine molti altri batteri: *Micrococcus pyogenes, Streptococcus, Escherichia coli* e altri «coliformi», *Salmonella* (sia *Salmonella typhi*, sia gli agenti delle salmonellosi cosiddette minori o enteritiche), *Pseudomonas aeruginosa, Proteus, Alcaligenes* e altri «patogeni facoltativi» od «opportunisti» (*Achromobacter, Flavobacterium, Mima, Listeria monocytogenes, Bacillus circulans*). Questi ultimi sono particolarmente frequenti nelle prime età (neonato, nato pretermine) quali localizzazioni meta-settiche, oppure in soggetti immunodepressi, o sono legati a cause iatrogeniche in neurochirurgia. Vanno ricordate la m. da *Brucella* (localizzazione infrequente, ma possibile nelle forme di brucellosi cronica) e quella più importante, ancora capace di mietere vittime, da *Mycobacterium tuberculosis* (m. sierosa maligna). Tra le m. da virus vanno ricordate in particolare quelle determinate da *Enterovirus* (*Poliovirus, Coxsackievirus, Echovirus*), quelle da *Mixovirus parotitidis*, quella da *Arenavirus* (virus di Armstrong, o della coriomeningite linfocitaria), quella da *Herpesvirus* (e in particolare quella da mononucleosi infettiva, da virus di Epstein-Barr). Tra le m. da spirochete vanno ricordate quelle da leptospire e quelle da *Treponema pallidum* (lue). Tra le m. da protozoi recenti acquisizioni riguardano le m. da amebe dei generi *Hartmanella* e *Naegleria*, rare, ma sempre mortali, mentre quadri meningitici si possono avere anche nella malaria perniciosa (da *Plasmodium falciparum*) e, più raramente, nella toxoplasmosi, prenatale o, eccezionalmente, acquisita (da *Toxoplasma gondii*). Infine gli agenti etiologici più importanti delle m. da miceti sono rappresentati da *Candida albicans* e *Criptococcus neoformans*, anch'essi da considerare tra gli «opportunisti» (*Candida* si manifesta spesso come conseguenza di un dismicrobismo da antibiotici, con il concorso di immunodepressione; il criptococco è spesso associato a tumori cerebrali).

Per quanto attiene alla *patogenesi* della m., e in particolare alla modalità di arrivo dei microrganismi patogeni alle meningi e al liquor, possiamo oggi ammettere l'esistenza di cinque diversi meccanismi:

1) *penetrazione dei microrganismi direttamente dall'esterno*, attraverso soluzioni di continuo per traumi delle parti molli e del cranio (fratture che mettano in comunicazione le meningi con la cute lesa o con le mucose delle cavità naturali); oppure attraverso le soluzioni di continuo provocate artificialmente dal medico (cause iatrogeniche) e che vanno dalla semplice puntura lombare o ventricolare ai più invasivi interventi neurochirurgici. In questi casi sono i germi «opportunisti» o facoltativamente patogeni la causa maggiormente responsabile delle m. (attraverso la contaminazione di cateteri, valvole, liquidi di lavaggio);

2) *propagazione da focolai infettivi viciniori* quali foruncoli dell'ala del naso (in genere da stafilococco aureo), sinusite etmoidale (causa possibile anche di m. ricorrenti), otite media e otomastoidite, attraverso le vie linfatiche perinervose o i seni venosi, oppure per propagazione diretta da processi distruttivi, processi suppurativi dell'orbita, osteiti vertebrali (tifica, brucellare, o da altre cause);

3) *arrivo dei microrganismi alle meningi direttamente dal sangue*, nel quadro di una batteriemia o vera setticemia in cui la m. stessa si inscrive, potendo peraltro la fase batteriemica essere clinicamente palese o inapparente. Si ritiene che questo sia l'evento abituale per la maggior parte delle m. purulente batteriche, in particolare per la m. meningococcica e per quelle da gramnegativi del neonato, e inoltre anche per le m. sierose maligne, in particolare per quella tubercolare;

4) *arrivo per via linfatica direttamente dalle cavità nasali posteriori*: questa via, ammessa un tempo anche per l'infezione da meningococco, si ritiene oggi accettabile solo per la m. da amebe (cosiddetta m. da piscine);

5) *arrivo dell'agente etiologico «a tergo», dall'encefalo o dal midollo spinale* alle meningi, quindi con un processo meningitico secondario a quello encefalitico o mielitico (questi ultimi eventualmente anche minimi o inapparenti sul piano clinico). Tale evento deve essere ammesso per le m. sierose benigne da virus parotitico, per quelle da virus poliomielitico (senza segni di paralisi) e, per analogia, per quelle da altri enterovirus.

Anatomia patologica generale

Le nostre conoscenze sull'anatomia patologica delle m. erano un tempo basate esclusivamente sui reperti autoptici; oggi esse si avvalgono anche di osservazioni *intra vitam*, in occasione di interventi neurochirurgici, e soprattutto dei dati che emergono dall'esame del liquido cefalorachidiano, specchio abbastanza fedele delle alterazioni anatomopatologiche. È da qui che è derivata la distinzione, cui già si è accennato, delle m. in forme «sierose» e in forme «purulente», tappa intermedia tra la diagnosi semplice di m. e la diagnosi etiologica.

Un primo grado delle alterazioni cui vanno incontro le meningi a seguito dell'infezione è rappresentato dalla congestione vasale diffusa a livello della pia madre e dall'ipersecrezione del liquor a livello dei plessi corioidei situati nei ventricoli laterali e nel III ventricolo: i vasi appaiono dilatati e l'iniezione dei capillari dà alla pia madre un colorito decisamente roseo; anche la sostanza grigia cerebrale può partecipare all'iperemia, a meno che l'abbondanza del liquor non spinga la massa cerebrale contro la parete rigida del cranio, determinando uno svuotamento per compressione dei vasi; i plessi corioidei appaiono congesti e turgidi e la quantità di liquor presente nelle cavità ventricolari e negli spazi subaracnoidei è più abbondante che di norma e, al taglio, fuoriesce a pressione. Questa situazione corrisponde verosimilmente alla condizione clinica denominata meningismo (v.) o meglio *congestione meningea* o iperidrosi meningea: alla puntura lombare fuoriesce in questo stadio liquor a pressione aumentata, ma normale dal punto di vista citologico e chimico. Un secondo grado (che può teoricamente seguire il primo) corrisponde ad un più evidente fenomeno infiammatorio e dimostra allora, oltre alla congestione vasale, anche un aspetto «appannato» delle meningi, cui corrisponde sul piano istologico un'infiltrazione linfocitaria delle meningi stesse, dei plessi corioidei e perivasale (pericapillarite), mentre il liquor dimostra una pleiocitosi determinata dalla migrazione di cellule bianche del sangue e dal distacco dall'aracnoide di cellule endoteliali. Si realizza così la *m. sierosa*, distinta in forma benigna (perché a spontanea risoluzione e guarigione senza esiti) ad etiologia virale o leptospirosica, e forma maligna, ad etiologia batterica tubercolare, o luetica o micotica, ad evoluzione più decisamente produttiva, con formazione di un essudato spesso, di tipo vitreo, gelatinoso, raccolto (specie nella forma tubercolare) negli spazi subaracnoidei della base, con possibilità di evoluzione fibrocaseosa, con un liquor pleiocitosico, a prevalenza iniziale di polinucleati e solo successivamente di linfociti, con possibilità anche di insorgenza di fenomeni encefalomalacici secondari a fatti di endo- e perivasculite, con possibile presenza di veri granulomi.

Un aspetto ancora diverso si ha nelle *m. purulente*, nelle quali il liquor si presenta, all'apertura del cranio (come già alla puntura lombare), schiettamente purulento, di colorito giallo-verdastro, con la formazione rapida di fiocchi di fibrina, di filamenti e di veri coaguli che circondano i vasi e i nervi come una guaina, conglutinano le circonvoluzioni cerebrali tra loro, obliterano le maglie della rete lacunare degli spazi sottoaracnoidei e sollevano l'aracnoide, quasi sempre ispessita e grigiastra. L'essudato non risulta quasi mai uniformemente distribuito su tutta la superficie encefalica, ma in alcuni casi si accumula sulla convessità (m. della volta, le più frequenti), in altri alla base cranica (m. della base), in altri ancora (specie nel neonato e lattante) a livello ventricolare (e si parla allora di «ventricolite», con terminologia la cui proprietà è ancora discussa).

Spesso l'essudato purulento si accumula lungo i vasi, riempiendo i solchi «come un mastice». Aracnoide e pia madre diventano più spesse, e la prima è generalmente grigiastra, la seconda di colorito variabile, in rapporto all'entità della vascolarizzazione e della diapedesi leucocitaria.

Queste alterazioni sono responsabili degli stati di idrocefalo postmeningitico, frequenti ad osservarsi nei casi che non vanno all'esito letale nella fase acuta, ma che non sono stati tempestivamente e convenientemente curati: all'*idrocefalo* si arriva, nella m. tubercolare, attraverso la formazione di blocchi a livello dei fori di Monro, dell'acquedotto di Silvio, dei forami di Magendie e di Luschka, ma soprattutto degli spazi subaracnoidei della base cranica (il sistema cisternale); e a seconda della sede (unica o multipla) dei blocchi si possono avere idrocefali da monolaterali sino a tetraventricolari (un'idrocefalia monolaterale o con prevalenza di un lato è caratteristica della forma da toxoplasmosi prenatale, nella quale peraltro incidono, accanto alla componente meningea, anche altri fenomeni a carico dell'encefalo).

Nelle m. purulente si arriva invece più facilmente al cosiddetto idrocefalo *aresorptivus*, da ostacolo al riassorbimento del liquor (spazi perivenosi della volta, granulazioni di Pacchioni) data la formazione di spesse cotenne fibrose in questa sede, la cui formazione origina dalla precipitazione del fibrinogeno contenuto in elevata concentrazione nel liquor stesso con organizzazione fibroplastica: le pellicole e cotenne che si formano, di colorito bianco-bluastro o grigiastro, possono essere anche pluristratificate.

La costante secrezione di liquor da parte dei plessi corioidei e l'ostacolo alla sua normale circolazione o al suo riassorbimento fanno sì che si eserciti, nell'ambito del sistema liquorale (in tutto o in parte di esso), una pressione progressivamente crescente, con la conseguente usura e il progressivo assottigliamento delle strutture nobili (specie nelle forme perinatali), e la trasformazione dell'encefalo in grosse cavità ripiene di liquor, con pareti di spessore sempre più esiguo, mentre la spinta eccentrica si esercita anche sulle strutture ossee: si può assistere così, nel lattante, in cui le fontanelle e le suture non sono ancora chiuse e saldate, ad un progressivo aumento (più o meno simmetrico) del volume del capo nella sua parte cranica, mentre la componente facciale viene a rappresentarne appena una piccola appendice; nelle età successive, a suture già apparentemente saldate, si può assistere alla loro diastasi, mentre l'erosione dell'encefalo appare ancora più marcata. A tali conseguenze si può arrivare sia durante la persistenza della causa infettiva, sia a processo infettivo ormai spento.

Sintomatologia generale: la sindrome meningitica. Semeiotica clinica e di laboratorio

Con il nome di sindrome meningea (o meningitica) si suole definire una serie di sintomi e segni abbastanza costanti, espressione clinica dell'aumentata pressione liquorale, capace di guidare facilmente alla diagnosi di m. in senso generico (ma difficilmente a precisarne le caratteristiche anatomopatologiche e tanto meno etiologiche). Detta sindrome è in realtà in rapporto patogenetico sia con l'aumento della pressione intracranica, sia con lo stato infiammatorio delle meningi e delle radici spinali nel loro tratto intratecale, sia infine con il meno costante e più o meno intenso grado di sofferenza corticale, diencefalica e di altre strutture, secondaria alla pressione esercitata dal liquor iperteso (o, più raramente, a concomitanti lesioni encefaliche o midollari primitive, nel qual caso si deve parlare più genericamente di nevrassite).

Tra i *sintomi soggettivi* della sindrome meningitica va ricordata la *cefalea*, gravativa, a volte lancinante, specie

frontale, esacerbata dai cambiamenti di posizione, ribelle ai comuni analgesici: nel bambino piccolo, incapace di esprimersi, la cefalea è rivelata dal «grido idrocefalico», pianto improvviso e acuto, in «i». Ad essa si accompagna, sempre per effetto dell'aumentata pressione intracranica causata dall'ipersecrezione liquorale, il *vomito*, di tipo «cerebrale», ossia non preceduto da nausea, improvviso, indipendente dall'assunzione del cibo. Nel lattante in cui la fontanella bregmatica sia ancora aperta, si suole spesso (ma non sempre) rilevare una prominenza dei tessuti molli in corrispondenza della fontanella stessa, prominenza che assume, a detta dei genitori attenti, la formazione di una «cresta»; se la fontanella è già saldata ovviamente tale segno fa difetto, ma può venire sostituito da un ipertimpanismo alla percussione del cranio con le dita (percussione che accentua anche la cefalea), e che nel caso di una modica tendenza alla diastasi delle suture può assumere il suono di «pentola fessa».

Della sindrome meningitica fanno parte inoltre (e vanno sempre attentamente ricercati) determinati *atteggiamenti e segni ipertonico-antalgici caratteristici.* L'atteggiamento più facile ad osservarsi in un meningitico (ma che compare soltanto a malattia già conclamata) è quello del forzato decubito laterale, con ipertono dei muscoli estensori del collo e del dorso che porta ad un *opistotono,* difficilmente correggibile, mentre gli arti inferiori appaiono in flessione: le gambe sulle cosce e le cosce sul bacino, atteggiamento detto «a cane di fucile» (si ricordi che l'atteggiamento in opistotono di un paziente affetto da tetano si accompagna invece a posizione in iperestensione anche degli arti inferiori). Ma per fare una diagnosi tempestiva e corretta che permetta l'attuazione pronta di un'adatta terapia, non si deve attendere che il paziente si trovi in questo atteggiamento forzato. È necessario ricercare, con le manovre che ora saranno descritte, i sintomi più precoci, che a tale atteggiamento preludono. Essi sono:

1) la *rigidità della nuca e del dorso,* dovuta ad uno stato di contrazione tonica dei muscoli nucali e delle logge vertebrali, tale da non permettere i movimenti (attivi o passivi) di flessione del capo in avanti, da impedire che il paziente si tocchi con la punta del naso le ginocchia (*spine sign* degli AA. anglosassoni) o stia a sedere sul letto senza appoggiare le mani all'indietro (*segno del treppiede* o *di Amoss*) (fig. 1). È ovvio che di fronte ad una tale rigidità, specialmente se localizzata ad un determinato tratto, ci si dovrà chiedere se essa non sia causata da altri fattori: dolore da tumefazione linfonodale o parotidea per il collo, artrite o artrosi per la colonna vertebrale;

2) il *segno di Kernig* (fig. 1), che si ricerca provando a mettere il paziente a sedere (mentre esso si trova supino sul letto), mantenendo gli arti inferiori in posizione di estensione delle gambe sulle cosce (con l'appoggio della mano dell'esaminatore sulle ginocchia del paziente): si osserverà allora che la manovra è impossibile e che il paziente tende a flettere gli arti inferiori (gamba sulla coscia e coscia sul bacino). Nel bambino il segno di Kernig viene spesso ricercato con la *manovra di Lasègue* (fig. 2): si lascia cioè il paziente disteso e si cerca di flettere le cosce sul bacino passivamente, mantenendo però le gambe estese sulle stesse; mentre un soggetto normale riesce a compiere questa manovra, raggiungendo anche l'angolo retto nella flessione delle cosce sul bacino, il meningitico non ci riesce e accusa nella manovra vivo dolore (si ricordi che tale manovra provoca un allungamento dei nervi sciatici di alcuni centimetri!). Esiste infine anche la possibilità di esplorare il segno di Kernig a paziente in posizione eretta (vale soprattutto per le m. ambulatoriali): il paziente in piedi, a gambe leggermente divaricate, viene invitato a flettere il tronco in avanti sino all'angolo retto, e si osserva allora una brusca flessione delle gambe sulle cosce, con facile caduta;

3) *segni di Brudzinski*: il segno di Brudzinski *nucale* (fig. 3), che consiste nella brusca flessione degli arti inferiori quando, a paziente supino nel letto, si cerca di flettere passivamente in avanti il capo sino a portare il mento sullo sterno; l'analogo segno *pubico* (fig. 4), che consiste nell'analoga risposta in flessione degli arti infe-

Fig. 1. Segno di Kernig: il tentativo di mettere a sedere il paziente riesce difficile e provoca la flessione degli arti inferiori, mentre le mani vengono appoggiate all'indietro a sostegno del tronco (cosiddetto segno del treppiede o di Amoss).

Fig. 2. Segno di Kernig ricercato con la manovra di Lasègue: la flessione degli arti inferiori sul bacino, indotta passivamente, mentre con una mano si impedisce la flessione delle gambe sulle cosce, riesce dolorosa, e non permette di raggiungere l'angolo retto, come invece è possibile nel soggetto sano.

Fig. 3. Segno di Brudzinski della nuca: la flessione forzata del capo in avanti, cercando di avvicinare il mento allo sterno, provoca dolore e contemporanea flessione di entrambi gli arti inferiori (gambe sulle cosce e cosce sul bacino).

Fig. 4. Segno di Brudzinski del pube: la pressione digitale sulla sinfisi pubica evoca, come nel segno di Brudzinski nucale, dolore e risposta in flessione degli arti inferiori.

riori quando si eserciti una pressione sulla sinfisi pubica (segno meno frequente e anche meno specifico, specie se isolato, in quanto presente anche nel caso di infezioni delle basse vie urinarie, specie nel bambino); il segno *controlaterale omologo*, consistente nella flessione dell'arto inferiore controlaterale allorquando si eserciti passivamente una flessione forzata della gamba sulla coscia e della coscia sul bacino dal lato opposto; il segno *controlaterale opposto*, quando l'arto controlaterale si comporti in maniera opposta (o reciproca) rispetto alla posizione forzata fatta assumere all'arto esaminato (estensione in caso di flessione forzata o viceversa): questi ultimi segni sono anch'essi meno frequenti del segno nucale;

4) il *segno di Binda*, meno frequentemente ricercato, perché meno conosciuto, consistente nella proiezione in avanti della spalla quando il capo venga passivamente ruotato verso il lato opposto;

5) il *segno di Magnus-De Klein*, piuttosto tardivo (nelle forme protratte), consistente nell'estensione degli arti controlaterali e flessione degli omolaterali quando il capo venga ruotato passivamente da un lato.

Sintomi motori possono accompagnarsi, come già accennato, alla sindrome meningitica, pur tradendo una compartecipazione di strutture cerebrali: si possono osservare convulsioni generalizzate con perdita di coscienza, che possono essere anche il primo sintomo di una m. acuta ed essere in rapporto con la brusca elevazione febbrile che spesso l'accompagna, oppure dovute ad una concomitante «corticalite». Possiamo osservare inoltre tremori, clonie, spasmi tonici di alcuni gruppi muscolari, movimenti automatici di digrignamento dei denti, di masticazione, di carfologia, più frequenti nelle m. della volta, mentre in quelle della base possiamo osservare paresi o paralisi di alcuni nervi cranici (abducente e facciale in particolare); deficit motori agli arti li possiamo osservare solo nelle forme protratte ad esito idrocefalico o in presenza di focolai malacici.

Fig. 5. Segno di von Hainiss: la pressione esercitata in corrispondenza dell'anello degli adduttori (dove fuoriesce il nervo femorale) provoca vivo dolore, dimostrando l'esistenza di una iperestesia profonda.

Sintomi sensitivi e sensoriali non sono infrequenti nella sindrome meningitica, specie se attentamente ricercati e valutati: si va dalla iperestesia superficiale tattile e termica, tale da provocare dolore al solo sfioramento della cute, e orripilazione all'allontanamento delle coperte, fino all'iperestesia profonda di cui è tipico il *segno di von Hainiss* (fig. 5) rappresentato da violento dolore alla pressione in corrispondenza dell'anello degli adduttori, all'unione tra terzo medio e terzo inferiore della coscia medialmente, e da dolore anche alla pressione sui punti di emergenza dei nervi cranici (sopraorbitario, zigomatico, mastoideo) o alla compressione esercitata sui ventri muscolari (gastrocnemio, bicipite brachiale). Vi sono inoltre spesso *fotofobia* e *iperacusia*, con fastidio intenso provocato dalla luce e dai rumori (più raramente *iperosmia*).

Segni vegetativi sono rappresentati, oltre che dal già ricordato vomito, dalla stipsi, dalla bradicardia relativa da stimolazione del vago, soprattutto dal *segno di Trousseau*, o dermografismo rosso ritardato e persistente: lo sfioramento con le dita della cute della faccia anteriore dell'addome determina, dopo ca. 1 min, la comparsa di una stria rossa (vasoparalitica) che persiste a lungo e va quindi distinta dall'analogo fenomeno, immediato e fugace, che si può osservare in soggetti neurolabili.

Sintomi psichici sono frequenti nella sindrome meningitica, sia in rapporto alla temperatura elevata che spesso accompagna la m., sia per fenomeni tossici, potendosi avere irrequietezza, agitazione e insonnia, stato confusionale, oppure sonnolenza sino al sopore e al coma. Non di rado le due diverse condizioni si alternano nel corso della malattia.

Segni a carico della *funzione termoregolatrice* (febbre indipendente da cause infettive ormai spente) e sintomi a carico del *respiro*, con il caratteristico «respiro meningitico di Biot» (alternanza di gruppi di atti respiratori normali con periodi anche lunghi di pausa respiratoria) si possono osservare nelle forme protratte e che tendono all'esito letale; si possono verificare anche *disturbi vescicali* (ritenzione urinaria) e priapismo, peraltro non frequenti.

L'esistenza di un così complesso quadro sindromico rende generalmente facile la diagnosi di sindrome meningitica, dovendo peraltro il sospetto diagnostico venire avvalorato dalla puntura lombare con relativo esame del liquor, al fine di discriminare il cosiddetto meningismo (v.) dalla m. sierosa e dalla m. purulenta, prima tappa verso la diagnosi etiologica, essenziale per avviare la possibile terapia. Prima di ricordare le caratteristiche del liquido cefalorachidiano nelle diverse forme (con una possibile interpretazione patogenetica delle differenti sue alterazioni) e di ricordare gli altri elementi di laboratorio capaci di avviare alla diagnosi etiologica, è necessario ricordare che la sindrome meningitica, così come è stata qui descritta, non si presenta sempre in tutta la sua gravità e può addirittura, in determinate età, quale quella neonatale, mancare, rendendo necessario quindi il sospetto di m. anche di fronte a sintomi ben più scarsi e banali. È difficile cioè che il lattante offra al medico tutta la serie di sintomi descritti: in esso manca generalmente il complesso dei sintomi ipertonico-antalgici e la sintomatologia è generalmente dominata da fenomeni di irrequietezza, di agitazione, da eventuali ipercinesie (che possono andare dalla semplice esacerbazione delle normali mioclonie ipniche fisiologiche sino alle vere convulsioni) e dalla ricordata prominenza della fontanella bregmatica. In alcuni casi infine (neonati, soggetti distrofici, pretermine) anche questi sintomi possono mancare, e si possono avere solo

anoressia, tendenza al vomito, pianto, irregolarità dell'alvo, arresto della crescita ponderale, con possibilità anche di fontanella bregmatica normotesa, o addirittura detesa (nel caso di disidratazione conseguente alla diarrea e al vomito). Ne deriva che, di fronte a tale sintomatologia aspecifica di questi piccoli pazienti, può essere opportuno, ove i sintomi persistano in assenza di cause ben precise determinabili, praticare anche la puntura lombare per risolvere il problema diagnostico. Alla semeiotica clinica sin qui ricordata vanno sempre affiancati, nell'intento di raggiungere una diagnosi più precisa, possibilmente etiologica, vari esami di laboratorio, tra i quali *in primis* l'esame del liquido cefalorachidiano.

La *rachicentesi*, che, se bene eseguita (possibilmente in decubito laterale), non rappresenta nulla di particolarmente traumatico, permette di rilevare numerosi caratteri del liquor capaci di confermare o meno la diagnosi, di stabilire se si tratti di meningismo o di m. sierosa o purulenta, di riconoscere la presenza (all'esame microscopico del centrifugato o in coltura) di schizomiceti, di isolare eventualmente (in colture cellulari o in uova embrionate o in animali recettivi) virus e altri microrganismi non coltivabili, di sospettare l'esistenza di eventuali «blocchi».

Sul piano pratico, l'*esame del liquor* consentirà di valutare (v. anche: LIQUOR):

1) la *pressione*, che sarà per definizione aumentata in tutti i casi di sindrome meningea, con valori superiori ai 30 mmHg. Va ricordato che si può avere una stima grossolana dell'aumento della pressione già per il fatto che, al momento di ritirare il mandrino dall'ago, il liquor fuoriesce a zampillo o a gocce molto ravvicinate, anziché a gocce distanziate, come avviene nel caso di pressione normale. Sarà prudente, se il liquor tende ad uscire a zampillo, mantenere parzialmente il mandrino nell'ago, onde evitare la fuoruscita brusca di molto liquido, capace di determinare, sia pure raramente, l'incuneamento delle amigdale cerebellari nel foro occipitale. Questa evenienza scatena una gravissima sintomatologia, con ipertonia generalizzata e «grido da belva ferita» da parte del paziente, che può anche soccombere se non si provvede rapidamente alla sua sedazione e soprattutto alla somministrazione di diuretici capaci di detendere l'edema cerebrale. Vi sono tuttavia dei casi in cui, malgrado la pressione liquorale sia aumentata, il liquor esce lentamente, a causa della sua aumentata viscosità essendosi trasformato in pus denso. Se la pressione liquorale è normale, va scartata l'ipotesi di una m., a meno che non si tratti della cosiddetta *m. minima*, caratterizzata da modica pleiocitosi, senza aumento di pressione. In questo caso tuttavia manca anche la sindrome meningitica che abbiamo visto essere sostenuta *in primis* dall'aumento pressorio liquorale. Va rilevato che, mentre una puntura lombare fatta in una sindrome meningitica porta già di per sé, per la diminuzione della pressione conseguente alla sottrazione di liquor, ad un miglioramento sia pure transitorio della sintomatologia, la stessa puntura lombare praticata in un soggetto sano o comunque senza ipertensione liquorale (praticata evidentemente a scopo diagnostico) può portare, nei giorni successivi, ad una sindrome da ipotensione liquorale a causa della sottrazione del liquor. Tale sindrome è caratterizzata da cefalea, vomito, disturbi dell'equilibrio statico e dinamico;

2) l'*aspetto* del liquor stesso, che può essere limpido «come acqua di roccia» nei soggetti normali, come pure nel semplice meningismo, sarà invece leggermente opalescente nelle m. sierose (a causa della lieve pleiocitosi) o decisamente torbido nelle m. purulente (e ciò sia per la pleiocitosi notevolmente più elevata, sia per la presenza di batteri). Un intorbidamento può essere provocato anche dalla commistione al liquor di sangue (per l'accidentale rottura di un vaso durante la puntura lombare o per spontanea fragilità capillare), ma di ciò ci si rende facilmente conto già durante l'atto del prelievo e al successivo esame microscopico;

3) il *colore*: il liquor normale è del tutto incolore; lo è anche nel meningismo e nelle m. sierose, mentre può assumere un colorito giallo-verdastro nelle m. purulente o un colorito giallo (xantocromia) nel caso di pregresse emorragie, quando gli eritrociti siano lisati nel mezzo ipotonico, o nel caso di blocchi (ad es. nella cosiddetta sindrome di Froin, tipica del blocco di circolazione del liquor, si ha una triade costituita da notevole iperalbuminorrachia, da coagulazione massiva del liquor stesso per aumento del fibrinogeno e da xantocromia);

4) la *cellularità*: il liquor normale contiene da 1 a 3 cellule per mm³, rappresentate essenzialmente da cellule ependimali; nelle m. sierose il numero delle cellule aumenta sino a giungere, da poche decine, o qualche centinaio, fino a un migliaio e più (nella coriomeningite linfocitaria); nelle m. purulente vi sono generalmente parecchie migliaia di cellule per mm³.

Importante è anche il riconoscimento, ai fini diagnostici (ma anche interpretativi), del tipo di cellule presenti: esse sono rappresentate nelle m. sierose in prevalenza da elementi mononucleati (linfociti e monociti) salvo che in quelle maligne in cui, inizialmente, possono essere presenti anche granulociti neutrofili; nelle m. purulente quasi esclusivamente da polinucleati neutrofili integri o in fase di degenerazione granulo-grassosa. Studi più accurati sulla natura delle cellule mononucleate del liquor e sull'appartenenza dei linfociti al sistema B o T sono apparsi negli ultimi anni, favoriti dalla tecnica della citocentrifugazione del liquor stesso, che preserva meglio le caratteristiche di queste cellule, e dalla ricerca dei loro *markers* immunologici. Questi studi sono tuttavia ancora in pieno svolgimento. Appare comunque certo che i polinucleati neutrofili, presenti nelle m. purulente, arrivino nel liquor per migrazione dal sangue attraverso l'endotelio dei capillari (e lo stesso vale per la presenza, rara, di eosinofili in m. correlate a parassitosi da metazoi); quanto alla presenza dei linfociti nelle m. sierose la primitiva ipotesi che essi siano tutti linfociti T sembra essere smentita dal fatto che in alcuni casi si sono trovati anche plasmociti, con evidente secrezione di anticorpi (quindi di derivazione dalla linea B);

5) la *proteinorrachia* rappresenta anch'essa un elemento importantissimo nell'esame del liquor (v.). Nel liquor normale sono presenti valori non superiori a 0,20 g/l, decisamente inferiori quindi a quelli sierici. Pertanto, fin da questo momento, si pone il problema dell'esistenza di una «barriera ematoliquorale», capace di permettere il passaggio di alcune sostanze (a basso peso molecolare) e non di altre: in realtà appare necessario, come ricordato da Genazzani (che se n'è occupato in riferimento al passaggio della barriera da parte di farmaci atti a combattere gli agenti microbici presenti nelle meningi), considerare l'esistenza di almeno 3 barriere (v. LIQUOR): quella ematoliquorale, a livello dell'epitelio dei plessi corioidei, quella ematoencefalica, a livello dell'endotelio dei capillari che irrorano l'encefalo, e infine una barriera liquor-encefalica (o encefaloliquorale) costituita dalle cellule ependimali dei ventricoli e dallo strato postgliale, la quale condiziona gli scambi fra tessuto encefalico e liquor. È da ritenere che la presenza di tracce di albumina nel liquor normale provenga da quest'ultima barriera (e

da analoghe strutture disposte a livello delle meningi spinali) dal momento che appare dimostrato come il tasso di albumina sia, a livello ventricolare, inferiore a quello ritrovabile a livello lombare. In tutte le m. (e non nel semplice meningismo) l'albuminorrachia aumenta, sino a raggiungere valori di 0,50-1 g/l nelle m. sierose, e di parecchi g/l nelle m. purulente. Essa aumenta inoltre tutte le volte che vi sia, a valle, un blocco della circolazione liquorale, con evidente «stagnazione» del liquor (aumento a livello del liquor lombare nel caso di blocco spinale o cisternale, aumento maggiore a livello ventricolare nel caso di blocco a livello dei forami di Monro, dell'acquedotto, o dei fori di Magendie e di Luschka).

Oltre alla presenza di albumina (in tracce nel liquor normale, e a valori più o meno elevati nelle m.), possiamo rilevare in esso anche quella di globuline, rivelate dalla positività della reazione di Nonne-Apelt (con soluzione satura di solfato di ammonio) o meno specificamente con quella di Pandy (fenolo 15%), quest'ultima meno specifica, in quanto positiva anche per aumento cospicuo dell'albumina; risulta così possibile confermare la diagnosi di m. già al letto del paziente, facendo cadere un paio di gocce di liquor (anche se limpido o apparentemente tale) in un vetrino da orologio contenente il liquido di Pandy, e osservando, contro fondo scuro, la formazione di una nubecola, indice della positività della reazione. Tra le globuline sono rappresentate le diverse immunoglobuline presenti normalmente nel siero, anche se in ridotta quantità: si ritiene infatti che nel liquor normale possano passare solo piccole quantità di anticorpi (nel rapporto di 300:1 fra tasso sierico e tasso liquorale). La scarsa quantità di immunoglobuline presenti nel liquor ha fatto ritenere il S.N.C. un «organo privilegiato», sfuggente alle possibili malattie autoimmuni, ma allo stesso tempo possibile «rifugio» di microrganismi già distrutti a livello ematico dai processi immunitari, e invece persistenti a livello encefalico o meningeo, ove possono continuare ad esercitare la loro azione patogena: il concetto vale per la toxoplasmosi prenatale come per le m. del neonato inscritte in una sepsi. È necessario tuttavia ammettere oggi, alla luce della dimostrazione di immunoglobuline a livelli dosabili con la tecnica di immunodiffusione nel liquor, e in rapporto con la ricordata presenza di immunociti e plasmociti nel liquor stesso, la possibilità di una produzione di immunoglobuline *in loco*. Lo studio dei rapporti fra tasso di immunoglobuline nel siero e nel liquor ha acquisito recentemente molta importanza, soprattutto per la diagnosi di alcune malattie a presunta genesi autoimmune e nella panencefalite sclerosante subacuta (v. LIQUOR);

6) la *glicorrachia*: nel liquor normale sono misurabili valori di glicoso che sono ca. la metà di quelli del sangue, pari quindi a 0,40-0,60 g per l. Tali valori sono mantenuti nel meningismo e in tutte le m. sierose benigne, mentre sono notevolmente ridotti, sino ad essere il glicoso praticamente indosabile, nelle m. sierose maligne (tipicamente in quella tubercolare) e nelle m. purulente. Si ammette che tale diminuzione sia in funzione di una glicolisi anaerobia operata dai leucociti nei processi di fagocitosi.

Raramente la glicorrachia può risultare, in alcuni casi di m. sierosa benigna, aumentata, ma ciò si verifica in occasione di un parallelo aumento della glicemia.

Questi esami praticati sul liquor ci permettono, nel loro complesso, una discriminazione tra meningismo (v.), m. sierosa benigna o maligna e m. purulenta; ad essi devono seguire altri esami diretti ad accertare la possibile etiologia della malattia.

L'*esame batteriologico* permette a volte la dimostrazione, nello striscio di un liquor purulento, colorato dopo la sua fissazione con la colorazione di Gram (o nel caso di un liquor opalescente, con la citocentrifugazione e l'esame del centrifugato con varie colorazioni, compresa quella di Ziehl-Neelsen) di batteri responsabili dell'affezione (vedi, per questo aspetto, la trattazione delle varie m. secondo l'etiologia); anche la presenza di miceti può essere così messa in evidenza con tecniche adeguate.

In caso di negatività del reperto batterioscopico s'impone la coltura in terreni adatti; essa deve essere attuata senza perdita di tempo, ricordando che molti batteri possono essere sensibili alla temperatura ambiente e quindi facilmente distrutti (anche dall'essiccamento): si riuscirà così a mettere in evidenza la presenza di schizomiceti (o anche di miceti) che non apparivano all'esame microscopico diretto, e si potrà procedere alla loro identificazione e al saggio della loro antibiotico-sensibilità ai fini terapeutici (l'antibiogramma può anche precedere l'esatta identificazione, onde poter attuare al più presto una terapia efficace).

Un *esame virologico* può essere eseguito in via diretta, su colture di tessuti o su uova embrionate di pollo, o per inoculazione in animali recettivi; oppure in via indiretta, per mezzo della ricerca di un movimento anticorpale del siero nei confronti dei più diversi virus capaci di provocare m. sierose: sono necessari a questo fine due prelievi, a distanza di 15 giorni l'uno dall'altro, con la dimostrazione di un aumento, di almeno 4 volte, del tasso anticorpale nel secondo campione rispetto al primo, per confermare il significato etiologico del virus sospetto.

Altri esami di una certa importanza sono rappresentati dall'*esame emocromocitometrico*, che generalmente dimostra una leucocitosi neutrofila nelle m. batteriche e una leucopenia con linfocitosi relativa nelle m. sierose virali (va ricordato peraltro che nelle m. sierose leptospirosiche vi è leucocitosi neutrofila, e che in alcune forme batteriche vi può essere neutropenia, specie nel neonato). I criteri non sono quindi assoluti, tanto è vero che esistono anche forme virali con leucocitosi neutrofila (forme da virus ECHO).

La *velocità di eritrosedimentazione* risulta generalmente molto aumentata nelle forme batteriche setticemiche e nelle m. purulente; può tuttavia essere normale, o addirittura diminuita, nei casi gravi con ipofibrinogenemia.

Infine va ricordata l'importanza dell'*intradermoreazione tubercolinica* che, se intensamente positiva, sta a testimoniare un'infezione tubercolare recente e può dare quindi la chiave interpretativa di una m. sierosa maligna (con ipoglicorrachia); ma anche in questo caso va ricordato che è frequente trovare nella m. tubercolare, specie al suo inizio, una condizione di ipo- o anergia, capace di rendere negativa l'intradermoreazione, che si positivizzerà solo quando le condizioni generali e locali (liquorali) saranno migliorate (da qui la scarsa attendibilità del dato negativo).

Diagnosi

Da quanto è stato esposto sinora si evince facilmente che la diagnosi delle m. va intesa e divisa in tre tappe distinte: 1) riconoscimento dell'esistenza della sindrome meningitica, attraverso l'identificazione del complesso sindromico caratteristico già ricordato, diagnosi relativamente facile per il medico accorto e sperimentato nei confronti di un adulto o di un bambino di 2ª o 3ª infanzia, meno facile invece, per la relativa scarsezza dei sintomi clinici, nell'età del lattante e soprattutto del neonato; 2) attribuzione di questi sintomi all'esistenza di una

semplice congestione meningea (o meningismo) oppure ad una m. sierosa benigna o maligna, o ancora ad una m. purulenta: qui soltanto la puntura lombare e l'esame del liquor possono dirimere i dubbi diagnostici, rivelando sempre un'ipertensione liquorale, ma senza alterazioni citochimiche del liquor stesso nel meningismo, e invece modica pleiocitosi e modica iperalbuminorrachia nelle m. sierose (con normoglicorrachia in quelle benigne e ipoglicorrachia in quelle maligne), e infine elevata pleiocitosi e albuminorrachia (con aspetto torbido del liquor) e ipoglicorrachia nelle m. purulente; 3) accertamento etiologico, importante particolarmente per le forme passibili di trattamento chemioterapico (m. purulente batteriche, m. tubercolare, m. micetiche) e meno importante per le m. sierose benigne, data la loro prognosi favorevole, insita nella stessa dizione (ma importante ai fini epidemio-profilattici, anche se l'accertamento etiologico è quasi sempre tardivo).

Per quanto concerne il primo punto, come già detto, la diagnosi è facile, di fronte alla cefalea accompagnata dal vomito di tipo cerebrale e dai segni ipertonico-antalgici; importante è non attendere che vi sia un opistotono con posizione «a cane di fucile», espressione di una forma già evoluta e difficilmente curabile. Bisogna ricordare che nel neonato è sempre indispensabile ricorrere alla puntura lombare di fronte a disturbi anche poco significativi e poco specifici (si ricordi peraltro l'importanza della fontanella tesa!).

Per quanto concerne le due tappe successive dell'accertamento diagnostico, esistono, come si vedrà meglio nella parte speciale dedicata alle singole forme, criteri di presunzione che permettono di pensare ad una forma di m. piuttosto che ad un'altra: tra essi l'inizio brusco, improvviso, delle forme purulente, spesso accompagnate da febbre elevata e non infrequentemente da fenomeni convulsivi; la presenza di petecchie cutanee che suggerisce l'esistenza di una forma da *Neisseria meningitidis*, per la quasi costante associazione con una sepsi meningococcica, di cui le petecchie sono l'espressione clinica più frequente; la presenza di una polmonite franca, che suggerirà la possibile etiologia della m. da *Diplococcus pneumoniae* (si ricordi peraltro che la polmonite può determinare anche un semplice meningismo); la presenza di un foruncolo dell'ala del naso o di una sinusite etmoidale, che potrà suggerire l'esistenza di una m. stafilococcica; la presenza, contemporanea o precedente, di un'enterite nel piccolo bambino, che potrà orientare verso una m. da enterobatteri (*Salmonella, Escherichia coli, Proteus*) o da *Pseudomonas aeruginosa* o da altri batteri «opportunisti» (specie se si tratti di nati pretermine e di soggetti carenti di difese immunologiche); l'insorgenza dei sintomi meningitici non brusca, ma lenta e insidiosa, spesso preceduta da un periodo di anoressia, astenia, calo ponderale, con compartecipazione di alcuni nervi cranici (specie abducente, con diplopia) che suggerirà la natura possibilmente tubercolare dell'infezione; il difasismo della febbre, che indurrà a pensare a m. sierose virali o leptospirosiche; la presenza di una precedente o contemporanea o successiva tumefazione della parotide, che starà a suggerire una m. sierosa da *Mixovirus parotitidis*. Si tratta comunque di criteri di presunzione, che dovranno sempre essere corredati dagli accertamenti derivanti dall'esame del liquor e da quelli etiologici.

Prognosi e sequele

La prognosi delle m., un tempo (prima dell'era antibiotica) sempre grave, nel senso che i sopravvissuti alla malattia andavano incontro con grande frequenza alle sequele, rappresentate principalmente dall'idrocefalia, da paralisi, da regressione psichica, è oggi notevolmente migliorata, grazie appunto all'impiego di chemioterapici. Ciò vale sia per le m. purulente batteriche (con l'eccezione di quelle neonatali, le quali ancora pongono spesso gravi problemi) sia per quella tubercolare, la cui diagnosi portava alla sicura predizione di morte entro 2-3 settimane al massimo, e che oggi risulta perfettamente guaribile nella grande maggioranza dei casi, con l'eccezione di quelli diagnosticati e trattati tardivamente, nei quali le sequele sono ancora purtroppo frequenti. La tempestività del trattamento è essenziale, non soltanto nella forma tubercolare, ad evitare sequele, ma anche in quella meningococcica, che, pur essendo sostenuta da un batterio sensibile a parecchi antibiotici, volge ancora all'esito letale in ca. il 10% dei casi, sia per forme «fulminanti» di *meningitis siderans*, sia per l'associazione frequente della setticemia con lo shock da endotossine, spesso fatale.

Quanto agli esiti sfavorevoli delle forme neonatali di etiologia batterica, si tratta soprattutto della difficoltà di far pervenire il chemioterapico adatto in tutte le sedi (particolarmente nei ventricoli) ove ha luogo l'infezione.

Favorevole è invece di regola il decorso delle m. sierose da virus e da leptospire, che non lasciano esiti, per lo meno quando non siano contemporaneamente compromesse altre strutture nobili del nevrasse (ad es. la sordità da meningoencefalite parotitica).

Nelle m. batteriche è stata segnalata l'utilità del dosaggio degli isoenzimi dalla latticodeidrogenasi (LDH). L'aumento di questo enzima, che si osserva comunemente nei pazienti affetti da m. batterica, è dovuto in massima parte alle frazioni 4 e 5 derivanti dai granulociti; le frazioni 1 e 2 (provenienti dal tessuto cerebrale e che sono di solito solo lievemente aumentate) risulterebbero invece sensibilmente elevate in soggetti in fase terminale ed in coloro che svilupperanno sequele neurologiche: il loro dosaggio sarebbe dunque un buon test per individuare i pazienti ad alto rischio.

Chemio- e vaccinoprofilassi

Nella prevenzione di alcune m. i due presidi fondamentali sono la chemio- e la vaccinoprofilassi; essi vengono usati su due gruppi selezionati di soggetti ad alto rischio di contagio.

La chemioprofilassi si è dimostrata sicuramente efficace nella m. meningococcica: il suo uso dovrebbe essere limitato ai «contatti» intimi (familiari, etc.), mentre è superfluo estenderlo a compagni di scuola, di lavoro, etc., del soggetto affetto.

Il farmaco di elezione è la rifampicina *per os* alla dose di 600 mg negli adulti; nei bambini sotto l'anno di età si somministrano 5 mg/kg, in quelli sopra l'anno 10 mg/kg. Le somministrazioni devono avvenire ogni 12 h per 2 giorni. La minociclina e la sulfadiazina sono entrambe state usate: la prima causa, in un'alta percentuale di casi, effetti collaterali (vertigini, nausea e vomito), la seconda può essere impiegata solo qualora il meningococco in causa sia sicuramente sensibile a tale chemioterapico.

I vaccini attualmente disponibili sono efficaci per la protezione da infezioni causate da ceppi specifici di due dei microrganismi che più frequentemente causano m.: meningococco e pneumococco.

Il vaccino meningococcico, preparato dal polisaccaride specifico, esiste di 4 tipi: monovalente sierogruppo A, monovalente sierogruppo C, bivalente A-C e tetravalente A-C-Y-W135.

I vaccini monovalenti devono essere usati in caso di epidemia causata da uno dei due sierogruppi specifici. L'uso del vaccino monovalente C ha dato ottimi risultati nella

protezione delle reclute; mentre il bivalente A-C è consigliabile per il personale militare e i viaggiatori che si trovino in zone epidemiche (ad es. Nigeria).

Contro il meningococco sierogruppo B, che è quello responsabile della maggior parte dei casi di m. negli U.S.A., non è attualmente disponibile un vaccino efficace.

La vaccinazione non deve sostituire la chemioprofilassi in soggetti esposti al rischio di contagio immediato, poiché l'immunizzazione è troppo lenta ad instaurarsi e strettamente gruppo-specifica. Neppure l'associazione chemio-vaccinoprofilassi sembra presentare vantaggi apprezzabili.

Il vaccino pneumococcico, preparato con i polisaccaridi capsulari di 14 sierotipi, non protegge da tutte le infezioni pneumococciche; è tuttavia raccomandabile in soggetti particolarmente esposti (nefropatici, cardiopatici, etc.) purché abbiano superato i 2 anni di età; oppure negli anziani ricoverati in istituzioni dove le infezioni pneumococciche sono endemiche o epidemiche.

Tuttavia i bambini di età inferiore ad un anno, che hanno un particolare rischio di contrarre m. da meningococchi, pneumococchi, *H. influenzae* o *E. coli*, non possono essere protetti con la vaccinazione in quanto i vaccini o non sono disponibili o risultano inefficaci in questa età.

V. anche: VACCINI.

Terapia

La terapia delle m. si avvale di presidi attivi a livello etiologico, patogenetico e sintomatico.

La *terapia etiologica* è naturalmente la più importante, ed è oggi possibile per quasi tutte le forme batteriche e per alcune forme protozoarie e fungine, molto raramente per quelle virali; essa si avvale dei chemioantibiotici, che hanno profondamente modificato il decorso e la prognosi di quasi tutte le malattie infettive.

Valgono per la terapia delle m. batteriche gli stessi criteri che guidano la terapia di altre malattie infettive, con l'aggiunta di un criterio importantissimo, che riguarda il passaggio dei vari chemioterapici attraverso la barriera ematoliquorale. Riportiamo da Genazzani (1977) i dati relativi alla presenza dei diversi chemioantibiotici nel liquido cefalorachidiano dell'uomo dopo somministrazione per via sistemica, con valori espressi quali percentuali di farmaco presente nel liquor rispetto alla concentrazione presente nel plasma (tab. I). Sono riportati i valori ritrovati in soggetti normali e in soggetti con m., essendo dimostrato che l'infiammazione delle meningi favorisce, entro certi limiti e per determinati farmaci, il passaggio di una quota percentualmente maggiore. È peraltro opportuno prendere in considerazione, per l'impiego nella via sistemica, soltanto i farmaci che passano in misura di almeno il 30% la barriera anche a meningi integre. Va ricordato che influiscono favorevolmente sul passaggio intraliquorale dei farmaci il grado di liposolubilità, di ionizzazione e il basso p. m., mentre influisce negativamente la capacità di stabilire un forte legame con le proteine sieriche, poiché solo la quota libera può passare dal sangue ai tessuti. A parità di sensibilità tra due antibiotici, va data quindi decisamente la preferenza a quello capace di attraversare la barriera ematoliquorale (tali sono principalmente il cloramfenicolo, i sulfamidici e il trimetoprim, quindi anche il co-trimossazolo, che associa nel rapporto di 5:1 gli ultimi due farmaci, infine — ma il problema è ancora discusso — la rifampicina).

Antibiotici relativamente nuovi sono in sperimentazione clinica per il trattamento di alcune m.: citiamo, tra gli altri, la tobramicina (un aminoglicoside); la azlocillina (una nuova penicillina); il cefotassim (una nuova cefalosporina); questi ultimi due antibiotici sembrano avere dato risultati eccellenti, associati alla gentamicina, in m. da *Pseudomonas aeruginosa* e da *Klebsiella pneumoniae* resistenti ad altri antibiotici.

TAB. I. PRESENZA DI CHEMIOANTIBIOTICI NEL LIQUIDO CEFALORACHIDIANO DELL'UOMO DOPO SOMMINISTRAZIONE SISTEMICA

(da Genazzani, 1977)

Antibiotici	Meningi normali	Meningiti
Ampicillina	< 10%	10-30% 30%
Carbenicillina	< 10%	ND
Penicillina G	< 10%	10-30% > 30%
Cefazolina	< 10%	10-30% > 30%
Cefacetrile	< 10%	10-30%
Cefaloridina	< 10%	10-30% > 30%
Cefalotina	< 10%	< 10% 10-30%
Cloramfenicolo	> 30%	> 30%
Clortetraciclina	ND	< 10%
Demetilclortetraciclina	< 10%	ND
Doxiciclina	10-30% > 30%	ND
Ossitetraciclina	ND	< 10%
Tetraciclina	ND	10-30%
Rifampicina	10-30%	> 30%
Amikacina	ND	< 10%
Gentamicina	< 10%	10-30%
Kanamicina	ND	10-30%
Eritromicina	< 10%	< 10% 10-30%
Lincomicina	< 10%	< 10% 10-30%
Fosfomicina	< 10% 10-30%	10-30%
Polimixina B	< 10%	< 10%
Anfotericina B	< 10%	10-30%
Vancomicina	< 10%	> 30%
Etambutolo	< 10%	10-30%
5-fluorocitosina	ND	> 30%
Ac. fusidico	< 10%	ND
Sulfonamidi	10-30% > 30%	> 30%
Trimetoprim	> 30%	> 30%

Percentuali di farmaco presente nel liquor rispetto alla concentrazione presente nel plasma.
ND: non dosato.

Molto interesse suscitano i primi risultati concernenti l'impiego del metronidazolo (v.) nel trattamento delle m. da anaerobi gramnegativi (ad es. m. da *Bacteroides*).

Per gli altri chemioterapici, incapaci di raggiungere il liquor in concentrazioni ottimali dopo somministrazione sistemica, si pone il problema della loro somministrazione diretta intratecale, a dosi congrue, attraverso la via lombare (apparendo così triplice la funzione della puntura lombare: diagnostica, decompressiva e terapeutica per l'introduzione di farmaci) o eventualmente anche intraventricolare. Si ricorda che la puntura ventricolare è relativamente facile nel lattante in cui la fontanella bregmatica sia ancora aperta: si introduce un ago sottile e lungo, da lombare, nell'angolo esterno della losanga, in direzione del trago del lato opposto, e lo si affonda per alcuni centimetri, quindi si ritira il mandrino. La ripetizione di questi interventi può tuttavia essere lesiva per i tessuti cerebrali, per cui oggi si preferisce, anche nel lattante, ricorrere all'intervento del neurochirurgo, con apposizione di un «pozzetto di Rickham» (fig. 6) atto alle

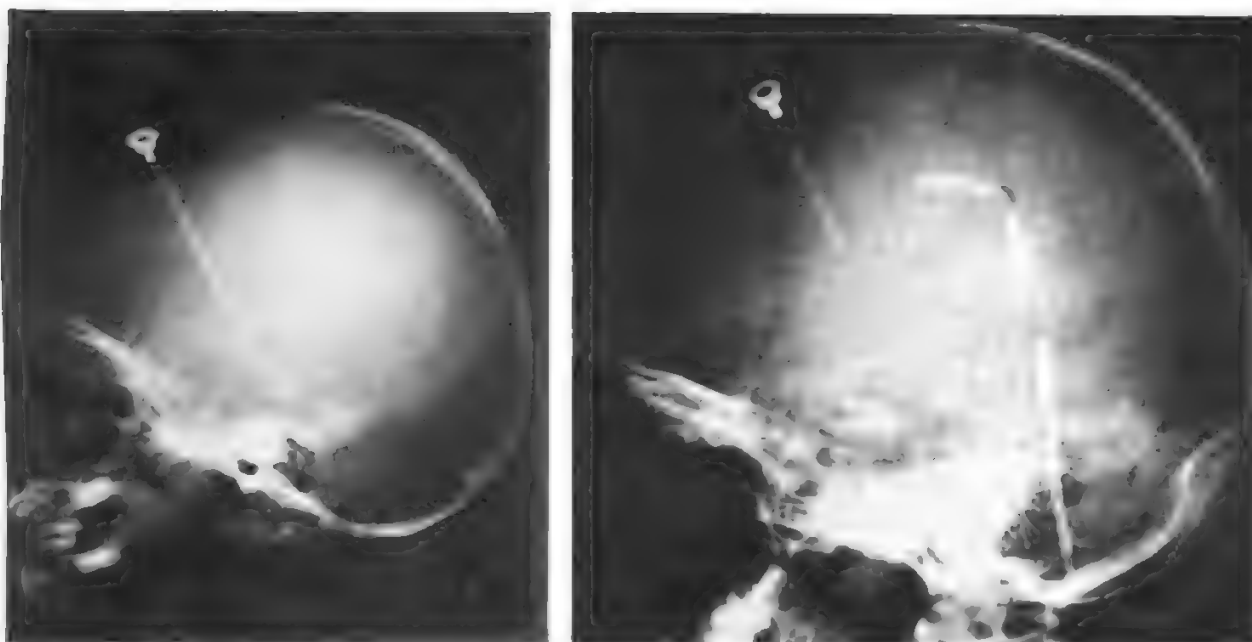



Fig. 6. *A sinistra*: pozzetto di Rickham per l'introduzione di medicamenti direttamente a livello ventricolare. La parte metallica del pozzetto, che nel radiogramma affiora al disotto del cuoio capelluto, è di facile reperimento per l'introduzione dell'ago, previa accurata sterilizzazione cutanea. *A destra*: valvola di Spitz-Holter, ben visibile accanto al pozzetto di Rickham mantenuto in sede allo scopo di continuare la somministrazione intraventricolare di farmaci. La valvola pesca ugualmente nel ventricolo laterale e per via sottocutanea va ad imboccare la vena giugulare che condurrà il catetere sino all'atrio destro, permettendo in tal modo lo scarico del liquor iperteso bloccato nella sua normale circolazione. Nella radiografia sono inoltre visibili le immagini calcifiche, conseguenti alla guarigione per calcificazione di precedenti granulomi tubercolari.

introduzioni ripetute e anche a prelievi a scopo diagnostico senza danni.

Nella tab. II sono riportati gli antibiotici di possibile uso intratecale e la loro posologia.

Le dosi indicate in tab. II devono essere dimezzate nel caso di introduzione intraventricolare. L'introduzione intratecale di altri farmaci, oltre quelli indicati nella tab. II, non è per ora consigliabile, mentre è decisamente da proscrivere l'introduzione intratecale di sulfamidici, solubili solo in ambiente alcalino, e fonte, in passato, appunto per questo motivo, di gravi fenomeni di mielite trasversa. Il superamento dei dosaggi indicati può ugualmente essere causa di reazioni avverse (m. chimica). Anche con le penicilline occorre molta cautela per la loro possibile neurotossicità quando raggiungano alti livelli.

La *terapia patogenetica* delle m. è diretta principalmente a combattere i fenomeni infiammatori più intensi.

TAB. II. CHEMIOANTIBIOTICI DI POSSIBILE UTILIZZAZIONE PER VIA INTRATECALE IN CORSO DI MENINGITI

Penicillina G	5000-20.000 U.I./*die*, secondo l'età;
Ampicillina	5-40 mg/*die*, secondo l'età;
Meticillina	5-10 mg/*die* (in 5-10 ml di soluzione fisiologica) secondo l'età;
Cefaloridina	5-50 mg/*die*, secondo l'età;
Streptomicina	5-50 mg/*die*, secondo l'età;
Gentamicina	1-5 mg/*die*, secondo l'età;
Polimixina B	10.000-50.000 U./*die*, secondo l'età;
Etambutolo	1,5 mg/kg/*die*;
Anfotericina B	0,25-0,5 mg, 2 volte la settimana.

Essa si avvale sia dei farmaci antiflogistici «minori», quali l'ossibutazolidina, sia dei farmaci antiflogistici «maggiori», quali i cortisonici; questi ultimi vengono utilizzati anche in funzione della loro azione antiessudativa e soprattutto antifibroblastica, a combattere l'evoluzione cicatriziale capace di condurre all'idrocefalia per la formazione di fibrocaseosi a livello cisternale nella forma tubercolare, e di cotenne a livello della volta nelle forme purulente (nonché di blocchi della circolazione liquorale). La somministrazione di 1 mg/kg/*die* di prednisone o di prednisolone (o di 2-3 mg/kg/*die* di idrocortisone per via generale e di 5-10 mg/*die* di prednisone idrosolubilizzato per via intratecale, associato ai chemioterapici così introdotti), si è dimostrata di grande utilità a questo scopo.

La *terapia sintomatica* si avvale della stessa puntura lombare decompressiva, atta a ridurre, con la diminuzione della pressione liquorale, il dolore rachideo, la cefalea, l'iperalgesia; inoltre della somministrazione di comuni analgesici (pirazolonici), di fleboclisi glicosate ipertoniche nelle quali può essere veicolato l'antibiotico, ove non esistano controindicazioni farmacologiche; di barbiturici e/o diazepinici quando coesistano fenomeni convulsivi (diazepam: 0,5-1 mg/kg/*die* per via endovenosa; fenobarbitale: 30-120 mg/*die* per via intramuscolare).

La terapia delle possibili sequele, problema essenzialmente neurochirurgico, ma incentrato su una necessaria attiva collaborazione fra l'infettivologo, cui spettano la diagnosi e il trattamento delle m. e il neurochirurgo, si avvale oggi di tecniche avanzate.

Tra queste le derivazioni permanenti ventricolo-atriali o ventricolo-peritoneali, con applicazione della valvola di Spitz-Holter, che mirano a scaricare la pressione liquorale, originata dal blocco della circolazione del liquor stesso a livello dei fori di Monro, dell'acquedotto, dei forami di Magendie e di Luschka,

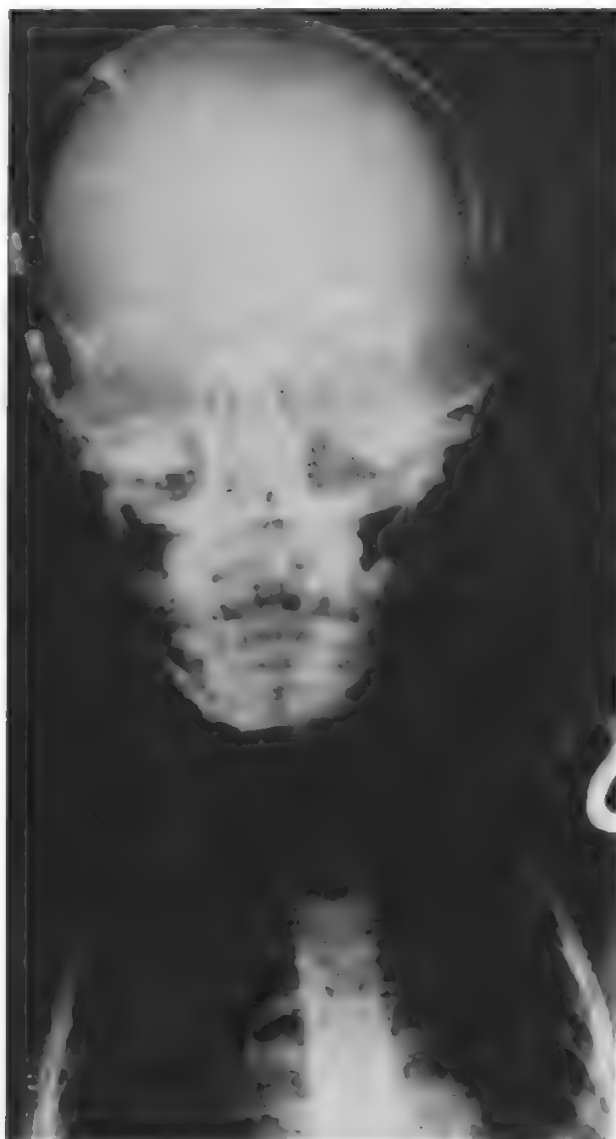



Fig. 7. Derivazione ventricolo-atriale: appare visibile il decorso del catetere che, attraverso la valvola di Spitz-Holter, mette in comunicazione la cavità ventricolare con l'atrio destro del cuore.

ma soprattutto a livello delle cisterne della base cranica (esiti della m. tubercolare) o a livello dell'assorbimento del liquor stesso (esiti di m. della volta), per mezzo di un catetere che pesca in un ventricolo laterale e immette nella vena giugulare esterna, sino ad arrivare all'atrio destro del cuore (figg. 6 e 7) (derivazione ventricolo-atriale), oppure procede (sempre per via sottocutanea) sino ad arrivare a livello della sierosa peritoneale (derivazione ventricolo-peritoneale), permettendo così lo scarico del liquor iperteso nel circolo sanguigno o nel peritoneo, da cui viene assorbito; le derivazioni esterne transitorie, che mirano a scaricare il liquor ventricolare, sempre per mezzo di un catetere, verso l'esterno, con raccolta del liquor stesso in un recipiente sterile posto all'esterno ad altezza variabile, dapprima a livello cranico (fig. 8, *a sinistra*), poi progressivamente a livelli sempre inferiori, in modo da permettere il deflusso sempre più rapido del liquor iperteso (fig. 8, *a destra*). Il primo tipo di derivazione, quello permanente, può essere attuato soltanto quando le caratteristiche del liquor siano tali da garantire che il processo infettivo sia del tutto spento (cellularità ritornata alla norma, esami colturali negativi in ripetuti controlli) e il tasso di albumina non sia eccessivamente elevato, tale cioè da far dubitare della possibilità di coagulazione e di ostruzione della valvola. Si tende oggi a preferire la derivazione ventricolo-peritoneale, come quella che, anche nel caso d'infezione della valvola, rappresenti un pericolo minore rispetto alla derivazione ventricolo-atriale, in cui l'infezione eventuale può portare a possibili endocarditi settiche, più pericolose della stessa peritonite (comunque, nel caso di infezione valvolare, la valvola dovrà essere sempre sostituita). Altro vantaggio della derivazione ventricolo-peritoneale è quello della non necessità della sostituzione, durante l'accrescimento del paziente, quando la derivazione sia stata attuata in età infantile. La derivazione ventricolo-atriale, infatti, deve corrispondere per lunghezza esattamente al percorso della protesi stessa, mentre la derivazione ventricolo-peritoneale può comportare una lunghezza in eccesso nel tratto che pesca nella sierosa peritoneale. La funzione della valvola è quella di permettere il passaggio unidirezionale del liquor, e tale passaggio può essere facilitato dalla pressione, esercitata dall'esterno, una o due volte al giorno, sulla parte elastica della valvola stessa, facilmente identificabile manualmente anche da parte del personale di assistenza o degli stessi parenti. Alla derivazione esterna, che come è stato detto, è transitoria, deve essere riservato il compito di scaricare il liquor quando questo non sia ancora del tutto normalizzato nei suoi componenti citologici e chimici; detta derivazione comporta anche la possibilità di continuare l'introduzione di farmaci, ciò che non è possibile con le derivazioni permanenti; la derivazione esterna può essere con vantaggio sostituita periodicamente. È ovvio che tutte queste manovre richiedono la più assoluta asepsi (v. anche: IDROCEFALO).

Va ricordato come queste manovre neurochirurgiche debbano, con vantaggio, essere precedute da una valutazione il più possibile completa dello stato dell'idrocefalia, che sino a pochi anni or sono si avvaleva dell'introduzione d'aria, con cisterno- e ventricolografia gassosa, e oggi si avvale con buoni risultati della tomografia assiale computerizzata (T.A.C.) (v. anche fig. 11).

Principali meningiti secondo la loro etiologia

Meningite cerebrospinale epidemica

La m. cerebrospinale epidemica, o m. purulenta da *Neisseria meningitidis* o meningococco, rappresenta certamente la più frequente, per incidenza, tra le m. purulente.

Neisseria meningitidis, o meningococco, è un cocco gramnegativo, disposto a coppie (diplococco) in forma che è stata paragonata a quella di due chicchi di caffè (due dischi che si affrontano con la faccia piana) e in ciò simile al gonococco: ha discrete esigenze colturali (cresce bene in terreni con aggiunta di sangue e i terreni più recentemente proposti per il suo isolamento e la sua conservazione sono quelli di Thayer-Martin e di Vanderkerkove), è sensibile al freddo (per cui il liquor che lo contiene, o che si sospetta lo contenga, non va assolutamente conservato in ghiacciaia e nemmeno a temperatura ambiente sino al momento dell'inficiamento in coltura, ma possibilmente a temperatura di termostato); è sensibile anche all'essiccamento, e ciò dà ragione del fatto che la malattia meningococcica è una malattia eliofoba, si verifica cioè preferibilmente nella stagione fredda, e non nell'estate (ciò che non contraddice l'asserto precedente, in quanto il contagio avviene direttamente dal malato al sano o dal portatore al sano, senza la possibilità dell'intervento di veicoli inanimati). Il meningococco è inoltre facilmente preda di fenomeni autolitici spontanei, ciò che autorizza a pensare alla sua possibile «trasformazione» anche *in vivo*. Se ne conoscono numerosi gruppi sierologici, caratterizzati essenzialmente dalla diversità della costituzione e delle proprietà antigeniche del polisaccaride di rivestimento del germe: tra questi i più noti da tempo erano i gruppi indicati con le prime lettere dell'alfabeto (gruppo A, B, C, D) mentre oggi si conoscono altri gruppi più raramente incontrati, definiti con le ultime lettere (X, Y, Z). I gruppi di più frequente isolamento da fenomeni epidemici sono rappresentati dai gruppi A, B, C.

La caratterizzazione del tipo di meningococco isolato dal caso

Fig. 8. *A sinistra*: derivazione esterna del liquor in caso di idrocefalia. *A destra*: il deflusso del liquor dalla derivazione esterna è favorito dal dislivello artificialmente indotto tra il capo del paziente e il raccoglitore.

singolo di m. o da un'epidemia aveva un tempo grande importanza ai fini terapeutici, quando l'unica arma per il trattamento era rappresentata (ma non sempre con successo) dall'impiego di siero antimeningococcico gruppo-specifico. In seguito, con l'avvento della terapia sulfamidica, e poi di quella antibiotica, tale impiego di sieri è divenuto desueto, data la enormemente maggiore efficacia dell'antibioticoterapia. Oggi l'identificazione di gruppo ha tuttavia ripreso parte della sua importanza nel caso di grosse epidemie, data la possibilità di frenarle con l'impiego di vaccini (di recente preparazione) che devono essere gruppo-specifici (v. sopra). La vaccinazione su larga scala si è dimostrata particolarmente utile in una grossa epidemia brasiliana, dovuta ai gruppi A e C, abbastanza recente (1974-1975), che ha colpito qualche diecina di migliaia di individui, con l'esito di almeno 2000 morti, particolarmente nelle cinture di baracche delle grandi città, in cui l'affollamento ha favorito la diffusione della malattia.

V. anche: NEISSERIA GENERE; VACCINI.

Il meningococco determina nell'uomo (unica specie ad esso sensibile), oltre alla m. purulenta, anche una forma setticemica (spesso ad essa associata) oppure una semplice faringite (non distinguibile clinicamente da altre faringiti batteriche o virali) o uno stato di portatore sano. La presenza di portatori e di pseudoportatori (soggetti con faringite meningococcica) rappresenta certamente la principale sorgente di contagio, in quanto essi non vengono isolati, come avviene invece necessariamente per gli ammalati di m. o di setticemia; la frequenza di questi portatori o pseudoportatori sembra variare dal 2-4% nei periodi interepidemici al 20-70% nei periodi di epidemia: la malattia meningococcica si manifesta generalmente in forma di recrudescenze epidemiche di una costante endemia (in Italia si verificano mediamente ca. un migliaio di casi l'anno). È probabile che non si riesca a eradicare del tutto la malattia data l'esistenza di un'ampia «riserva» africana a sud del deserto del Sahara, dalla quale periodicamente possono essere trasportati ceppi in Europa (e dalla quale forse ha avuto origine la grossa epidemia brasiliana, cui si è fatto cenno).

Non sono bene conosciute le ragioni per le quali il meningococco determina in alcuni soggetti uno stato di portatore o una semplice faringite, in altri invece la m. cerebrospinale o la setticemia: indubbiamente devono esistere fattori legati a parziale immunità da pregresse piccole infezioni subliminali; altri fattori che possono influire sulla malattia possono essere rappresentati dalla virulentazione del meningococco attraverso ripetuti passaggi interumani, o più facilmente da condizioni predisponenti dell'ospite rappresentate da fattori costituzionali (soggetti dall'abito pastoso o soggetti sottoposti a strapazzi fisici, spiegandosi così l'insorgenza di epidemie in militari).

La m. meningococcica, come ricordato, è la più frequente fra le m. purulente, rappresentandone ca. i 2/3 in tutte le casistiche, e raggiungendo valori percentuali ancora maggiori se si ammette (come da qualcuno viene ammesso) che m. purulente da cui non si sia isolato alcun patogeno, siano m. meningococciche in cui il germe è stato ucciso da trattamenti antibiotici che hanno preceduto la puntura lombare e l'esame microscopico e colturale del liquor.

Il *quadro clinico* della m. meningococcica s'inizia sempre in modo brusco, con febbre elevata, cefalea ribelle ad ogni trattamento, vomito di tipo cerebrale, a volte convulsioni, e con l'instaurarsi della rigidità nucale e degli altri segni tipici della sindrome meningea (fig. 9). Vi possono essere manifestazioni cutanee di tipo petecchiale, espressione della contemporanea setticemia, tali da far anticipare il sospetto diagnostico rispetto alla dimostrazione del meningococco nel liquor. Con la scarificazione di una di queste petecchie è talora possibile mettere in

Fig. 9. M. meningococcica. Idrocefalo con paraplegia spastica; tendenza alla posizione «a forbici» degli arti inferiori. (*Osservazione Fornara*).

evidenza, nello striscio, lo stesso germe. Più rare sono le ecchimosi più vaste, in corrispondenza delle sporgenze ossee, a livello della cresta iliaca, ad es., con possibilità di evoluzione gangrenosa e di guarigione per seconda intenzione.

La *puntura lombare* mette in evidenza una pressione aumentata (a meno che il liquor sia così viscoso da uscire lentamente e simulare una pressione normale), un liquor di aspetto opalescente o addirittura purulento, verdastro, con pleiocitosi notevole (da 1000 a 10.000 cellule per mm^3), con iperalbuminorrachia sino a parecchi g/l e con glicorrachia nettamente diminuita; nel liquor strisciato direttamente su vetrino, o sottoposto a centrifugazione (o ancora meglio alla citocentrifugazione) possono essere dimostrabili i meningococchi, extra- o, più spesso, intracellulari; nelle colture i germi stessi possono assumere aspetti morfologici diversi dai caratteristici «chicchi di caffè», apparendo spesso disposti a grappoli di cocchi di dimensioni differenti, peraltro sempre gramnegativi.

Nel *sangue periferico* vi è una leucocitosi neutrofila imponente (20-30.000 leucociti per mm^3, con 80-90% di polinucleati neutrofili; la *velocità di eritrosedimentazione* (VES) è notevolmente elevata. Leucopenia e diminuzione della VES rappresentano segni sfavorevoli, indicanti scarse capacità di difesa.

L'evoluzione della m. cerebrospinale epidemica, da meningococco, era un tempo, prima dell'era sulfamidica e antibiotica, letale in oltre i 2/3 dei casi, e i soggetti sopravvissuti frequentemente dimostravano esiti neurologici e psichici secondari a idrocefalia (da formazione di cotenne fibrinose localizzate alla volta cranica, tali da rendere impossibile il riassorbimento del liquor).

Oggi invece la prognosi è fausta nella grande maggioranza dei casi, grazie all'impiego in *terapia* dei sulfamidici (cui peraltro oggi alcuni ceppi di meningococchi risultano resistenti), del cotrimossazolo (associazione precostituita di sulfametossazolo e trimetoprim nel rapporto di 5:1), cosiddetto sulfamidico potenziato, capace di interrompere la sintesi dell'ac. folinico di batteri e di alcuni protozoi in due punti sequenziali della sintesi stessa, e soprattutto degli antibiotici: penicillina G, ampicillina, e cloramfenicolo. Tra questi il cloramfenicolo è capace di passare ampiamente la barriera ematoliquorale e di raggiungere quindi i patogeni in dose batteriostatica sufficiente nel liquor; penicillina e ampicillina possono passare la barriera se usate a dosaggi molto elevati e nella fase infiammatoria. Le dosi di penicillina G variano, nell'adulto, da 12 a 20 milioni di U. al giorno per via endovenosa; nel bambino da 200.000 a 300.000 U./kg *pro die*. Il cloramfenicolo, che è il farmaco di scelta nei soggetti allergici alla penicillina, deve venir somministrato alle dosi di 100 mg/kg *pro die*, fino a 4 g *pro die*.

Si ricorda che la penicillina non deve essere impiegata per via intratecale, se non con estrema cautela, per la sua neurotossicità quando raggiunga alte concentrazioni nel S.N.C.

I casi precocemente trattati (specie con l'associazione penicillina-cloramfenicolo) giungono alla guarigione in breve tempo, con caduta della febbre in pochi giorni, risoluzione rapida della sindrome meningea, caduta della pleiocitosi liquorale a bassi valori in breve tempo, sia pure con persistenza di una quota parte di cellule per 1-2 settimane, normalizzazione della proteinorrachia e della glicorrachia.

Per contro, vi sono casi in cui, per una ritardata diagnosi e conseguente ritardata terapia, si assiste ad un decorso più lungo (oltre 2 settimane) con possibilità anche di complicanze neurologiche (afasia, paralisi dei nervi cranici, fenomeni convulsivi) o con recidive. Vi sono anche casi ad esito rapidamente letale (i duemila morti dell'epidemia brasiliana lo testimoniano, ma casi letali si sono avuti anche nei nostri climi). Va ricordata, a questo proposito, la cosiddetta *meningitis siderans*, già nota ai vecchi AA., e la sua variante «ambulatoria-fulminante», nella quale si passa dallo stato di salute apparente allo stato di coma improvviso, simile al quadro dell'*ictus*. Peraltro, è bene ricordarlo, tali casi sono divenuti rari, e la causa del decesso è nella maggior parte dei casi dovuta alla tardività della diagnosi e della terapia. Non è così per i casi di setticemia meningococcica grave, con shock settico da endotossine, con diminuzione della volemia dovuta alla «stagnazione» o «sequestrazione» di sangue a livello viscerale per l'azione di amine vasoattive liberate dalle endotossine, capaci di determinare uno spasmo arteriolare e venulare (quest'ultimo persistente anche quando il primo si risolve) e conseguente necrosi cellulare, acidosi metabolica, e tendenza alla coagulazione intravascolare disseminata (CID), di cui è espressione anche la sindrome di Waterhouse-Friderichsen (fig. 10) con apoplessia surrenalica. Lo shock va trattato con tentativi di ripristino della volemia (*plasma-expanders*), correzione dell'acidosi, impiego preventivo di eparina, uso di β-stimolanti (orciprenalina).

Fig. 10. Sindrome di Waterhouse-Friderichsen. Marezzatura cutanea, petecchie, ecchimosi. Confluenza di alcune petecchie e necrosi (guarito). (*Osservazione Fornara*).

Meningite da Diplococcus pneumoniae

La m. da *Diplococcus pneumoniae* o pneumococco è considerata la seconda, per frequenza, tra le m. purulente, molto meno frequente tuttavia di quella meningococcica (4-6% di tutti i casi di m. purulenta).

La m. pneumococcica può rappresentare l'unica localizzazione determinata da pneumococco, oppure essere secondaria ad una tonsillite, ad una polmonite franca, ad una frattura cranica o ad una endocardite pneumococcica. Ha anch'essa un inizio brusco, con brivido, febbre elevata, cefalea violenta e rapido manifestarsi di tutti i *sintomi* della sindrome meningea.

Il liquor esce dall'ago della puntura lombare a pressione aumentata, è nettamente torbido, con notevole pleiocitosi, iperalbuminorrachia e ipoglicorrachia, e in esso possono essere ritrovati i pneumococchi, con l'aspetto caratteristico a fiamma di candela, appaiati per la base, spesso con alone capsulare, talvolta disposti a

brevi catenelle, sempre grampositivi. La coltura in terreni adatti (con aggiunta di sangue) ne permette lo sviluppo e l'identificazione, attraverso la prova della loro lisi da bile, la fermentazione dell'inulina, la loro eventuale sierotipizzazione (con antisieri tipo-specifici).

La m. pneumococcica ha un *decorso* generalmente meno favorevole di quella meningococcica: ha continuato a mietere vittime anche quando il meningococco era già dominato da sulfamidici e penicillina. L'impiego della penicillina e del cloramfenicolo ha permesso tuttavia di migliorare notevolmente la *prognosi* anche di questa m. purulenta, e di portare a guarigione la maggioranza dei casi tempestivamente trattati (la letalità globale è però intorno al 30%). Sono tuttavia possibili *recidive* di m. pneumococcica, in soggetti portatori di anomalie anatomiche (meningocele anteriore, spina bifida occulta anteriore) o di etmoidite o di otomastoidite.

È infine importante ricordare come una sintomatologia meningitica possa essere la conseguenza di una semplice iperidrosi meningea (meningismo) che si verifichi durante una polmonite franca. È necessaria quindi la puntura lombare per una corretta diagnosi differenziale.

Meningite da emofilo

La m. purulenta da *Haemophilus influenzae* è la terza, in ordine di frequenza, fra tutte le m. purulente complessivamente considerate, per tutte le età (nell'età neonatale si può avere invece la prevalenza etiologica di altri batteri). Essa è più frequente nella 1ª e 2ª infanzia rispetto alla 3ª infanzia e all'età adulta; può apparire isolata oppure inscriversi in un quadro setticemico; può accompagnarsi a manifestazioni rinofaringitiche, otitiche, broncopneumoniche.

Essa può avere inizio con sintomi meno improvvisi, con una semplice dispepsia, con irritabilità, nel lattante con tensione della fontanella bregmatica (ma non sempre!), con i sintomi più chiari della sindrome meningea insorgenti più lentamente e tardivamente, spesso quindi con iniziali difficoltà diagnostiche.

Spesso è la puntura lombare quella che permette di accertare la diagnosi, dimostrando un liquor torbido (a volte torbido più per la presenza dei batteri che per la pleiocitosi, a volte anche emorragico). Nel sedimento liquorale si ritrovano i batteri gramnegativi, a forma di bastoncino o con la presenza di forme pseudofilamentose, con spiccato pleiomorfismo. La coltura riesce possibile soltanto in terreni arricchiti con sangue.

La prognosi della m. da *Haemophilus influenzae* era un tempo infausta; è di poco migliorata con l'uso di sulfamidici a dosi molto elevate, successivamente abbandonati da quando è entrato nell'uso il cloramfenicolo, che rappresenta, insieme all'ampicillina, il farmaco di scelta nella terapia. Possono peraltro esistere ceppi di emofilo resistenti all'ampicillina e al cloramfenicolo, per cui, all'atto dell'isolamento del germe, è necessario ottenere *in vitro* l'antibiogramma ed eseguire una terapia mirata.

Negli adulti, le dosi di ampicillina e di cloramfenicolo da somministrare per e.v., sono rispettivamente 12 e 4 g. Per il bambino sopra i 2 mesi di età, le dosi sono di 150-250 mg/kg *pro die* per e.v. di ampicillina, e di 100 mg/kg *pro die* per e.v. di cloramfenicolo.

La letalità è di ca. il 3-8% e i deficit mentali conseguenti sono molto elevati (30-50% nelle statistiche U.S.A.).

Meningite da stafilococco

La m. da *Micrococcus pyogenes aureus* ha dimostrato in questi ultimi anni un leggero aumento, in rapporto al generale aumento delle infezioni stafilococciche. Essa può manifestarsi nel neonato a seguito di una setticemia secondaria ad amniosite od onfalite, in altre età della vita a seguito di una impetigine, di una foruncolosi (particolarmente incriminato il foruncolo dell'ala del naso), di una broncopolmonite, di un'otite media o interna, di un'etmoidite, attraverso la propagazione tramite una tromboflebite o direttamente per lesioni destruenti progressive ossee che raggiungono le meningi; può infine essere originata, più raramente, per contaminazione di aghi da puntura lombare, protesi neurochirurgiche, cateteri.

La m. stafilococcica ha sempre un inizio acuto, improvviso, e un decorso gravissimo: era quasi sempre letale prima dell'era antibiotica. Frequente è l'esistenza contemporanea (o precedente o successiva) di ascessi cerebrali, data la nota tendenza del germe a determinare effetti colliquativi.

La terapia deve essere necessariamente «mirata» sulla base dell'antibiogramma eseguito sul germe isolato, germe che va aggredito per più vie, non dimenticando mai anche quella lombare, ed eventualmente quella ventricolare, essendo frequenti i blocchi del circolo liquorale, tali da impedire la diffusione dell'antibiotico. Va ricordata la possibile resistenza da penicillinasi stafilococcica: vanno quindi preferibilmente impiegate la nafcillina, la meticillina e le isossazolilpenicilline. A volte va data la preferenza ad altri antibiotici, quali le cefalosporine, gli aminoglicosidi, la rifampicina.

L'esistenza di blocchi liquorali, oggi bene documentabile oltre che con l'aumento sproporzionato della proteinorrachia nella sede a monte del blocco, anche con la tomografia assiale computerizzata (T.A.C.) (fig. 11), deve indurre ad applicare temporaneamente derivazioni liquorali esterne, in attesa di sostituirle con derivazioni ventricolo-peritoneali a processo flogistico spento.

Meningite da streptococchi

Le m. purulente determinate da streptococchi possono essere dovute allo streptococco β-emolitico di gruppo A (agente della comune faringite, ma anche, se produttore di eritrotossina, della scarlattina), quale complicanza settica a distanza (metastatica) delle precedenti manifestazioni; oppure allo streptococco α-emolitico (*viridans*) nel corso di una sepsi lenta o di un'endocardite subacuta; o ancora a streptococchi di gruppo B, oggi riconosciuti come i più frequenti agenti di forme di m. neonatale; o ancora allo streptococco di gruppo D (enterococco).

La m. è generalmente preceduta da un quadro settico (con le sue diverse manifestazioni nelle diverse età e poco evidenti in quella neonatale) cui seguono con inizio brusco i sintomi meningitici. Il liquor è sempre torbido e i germi sono spesso ritrovabili, quali cocchi a catenelle, grampositivi, nel centrifugato.

Mentre lo streptococco β-emolitico di gruppo A è rimasto sensibile alla penicillina G, che rimane quindi il farmaco di elezione, per gli altri streptococchi è sempre necessaria la guida di un antibiogramma allo scopo di effettuare una terapia mirata, condotta con particolare cautela e continuità sino alla dimostrazione di una completa sterilizzazione del liquor e di una risoluzione di eventuali blocchi. Nel neonato possono essere necessarie derivazioni liquorali esterne e applicazioni successive di derivazioni interne quando i blocchi si siano già istituiti.

Meningite da salmonelle

Va ricordato che tra le centinaia di specie di *Salmonella*, vi sono quelle responsabili della febbre tifoide (*S. typhi*,

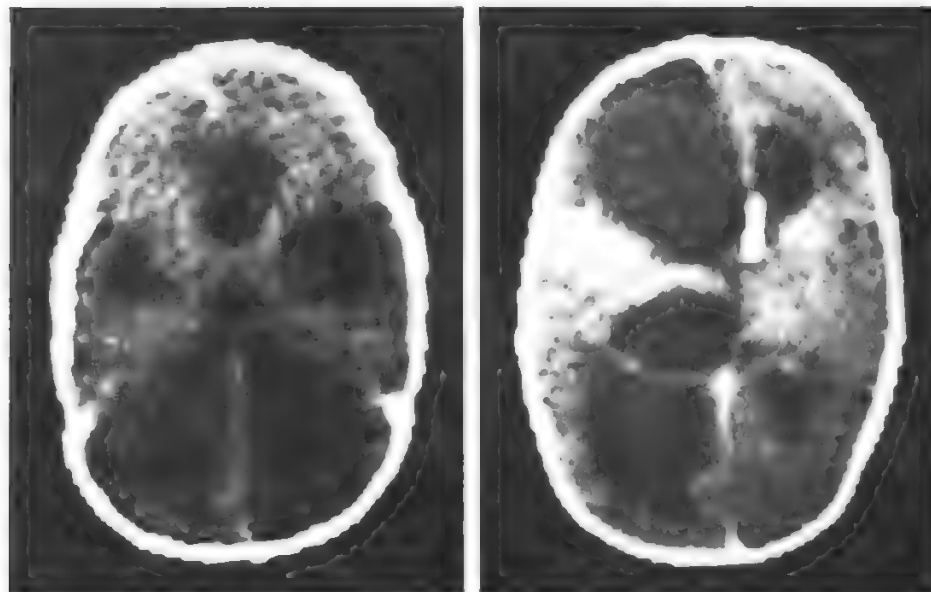



Fig. 11. *A sinistra*: idrocefalo tetraventricolare documentato dalla T.A.C. in un caso conseguente a m. da enterococco in lattante. *A destra*: lo stesso paziente, dopo derivazione liquorale esterna da un lato, dimostra una netta diminuzione della dilatazione ventricolare, ma soltanto dal lato derivato. (*Osservazione Tolentino*).

S. paratyphi A e *B*) e le numerosissime salmonelle cosiddette minori, capaci di determinare fenomeni enteritici (e anche tossinfezioni alimentari) nell'adulto, enteriti gravi nel lattante, sepsi e localizzazioni metasettiche nel neonato. Per quanto concerne la febbre tifoide, esiste indubbiamente una rara complicanza denominata meningotifo, con m. purulenta eventualmente associata anche ad encefalite (in un nostro caso di tipo ampiamente necrotizzante), differenziabile dal meningismo, che suole accompagnare spesso, nell'età pediatrica, la malattia di base, sostituendosi allo «stato tifoso» o stuporoso. La puntura lombare consentirà di discriminare facilmente le due forme, dal momento che nel meningismo si dimostra soltanto un aumento di pressione liquorale, senza alcuna alterazione citochimica.

La m. purulenta non necessita di terapie aggiuntive a quella classica della febbre tifoide, il cui medicamento principe rimane il cloramfenicolo a dosaggi di 50 mg/kg/*die* per almeno 20 giorni. L'esistenza di una contemporanea encefalite, specie se di tipo necrotizzante, può richiedere l'intervento del neurochirurgo.

Quanto alle cosiddette salmonellosi minori (da *S. typhimurium, S. enteritidis, S. cholerae suis, S. anatum, S. pullorum, S. london, S. panama, S. israeli, S. wien*, etc.) può essere rilevato come esse siano «minori» soltanto per l'adulto, che ne può essere semplice portatore, mentre nel lattante e nel neonato sono frequente causa di enteriti anche gravi (di tipo coleriforme, o dissenteriforme), di setticemie (essendo le salmonelle dotate di potere invasivo, che permette loro di oltrepassare la mucosa enterica e riversarsi in circolo, eventualmente fagocitate da micro- e macrofagociti, incapaci peraltro di distruggerle, e quindi fattori della loro distribuzione per via linfatica o ematica) e di localizzazioni extraenteriche, a volte apparentemente primitive essendo passato inavvertito il fenomeno enteritico, con osteoartriti, ascessi sottocutanei, adenomesenteriti e anche m.

Nella terapia di queste m., come del resto in tutte le localizzazioni delle salmonellosi minori, va tenuto conto di un fenomeno di rilevante importanza: mentre *S. typhi* e le altre salmonelle agenti della febbre tifoide, che hanno il loro habitat naturale nel sangue e nelle strutture linfatiche, sono rimaste quasi sempre sensibili al loro antibiotico principe, il cloramfenicolo, ciò non appare assolutamente valido per le altre salmonelle causa di enteriti e di localizzazioni extraenteriche metasettiche. Ciò in parte per il loro habitat enterico, che le rende atte a subire dei fenomeni di resistenze multiple di tipo plasmidico (da fattori R coniugativi), anche di tipo interspecifico, in parte anche per la loro provenienza animale, in relazione all'alimentazione arricchita di antibiotici che gli allevatori di animali spesso adottano allo scopo di favorire l'accrescimento degli stessi, ma che favorisce anche l'acquisizione di resistenze di tipo cromosomico o extracromosomico agli antibiotici. L'esperienza di questi ultimi anni ha dimostrato in maniera inequivocabile come queste salmonelle ad habitat enterico siano in buona parte insensibili al cloramfenicolo, e risultino sensibili a pochissimi antibiotici, tra i quali frequentemente i nitrofuranici e l'ac. nalidissico (che peraltro, essendo rapidamente assorbiti nel primo tratto dell'intestino ed eliminati prontamente per via urinaria, non si prestano alla terapia delle enterocoliti, né tanto meno a quella delle m. o di altre localizzazioni extraenteriche), e inoltre la gentamicina e altri aminoglicosidi, ai quali è affidato quindi il compito terapeutico. Va ricordato che questi ultimi devono essere somministrati per via parenterale, alla dose di 4-5 mg/kg/*die*, e, nel caso di m., anche per via intratecale.

Meningite da Escherichia coli

La m. da *E. coli* è appannaggio prevalente dell'età neonatale (come del resto quella da salmonelle).

Va ricordato che *E. coli* è uno dei primi batteri che colonizzano l'intestino del neonato e persistono nell'uomo dalla nascita sino alla morte (e anche oltre, essendo tra i principali fattori della putrefazione cadaverica). Essi devono quindi essere considerati, in linea di massima, dei «commensali», in equilibrio con altri batteri ospiti dell'intestino (dall'enterococco ai protei e agli anaerobi). Tuttavia una carica eccessiva di batteri ricevuti dalla madre al momento del parto, o la presenza di ceppi particolari di *E. coli* dotati di un particolare potere patogeno, anch'essi di provenienza materna, ma anche provenienti dall'ambiente di «nidi» per neonati e di centri per nati pretermine (neonati a rischio), può essere causa di

eventi morbosi che vanno dall'enterite semplice all'enterite ulcerosa con possibile peritonite, alla setticemia e alla m. Sappiamo oggi che vari ceppi di *E. coli* possono mimare l'azione del vibrione colerico, dando un'enterite coleriforme (attraverso la produzione di un'enterotossina simile a quella colerica anche sul piano immunologico), o possono mimare l'azione delle shigelle, con formazione di ulcere intestinali causa di enterite dissenteriforme (azione invasiva limitata, senza possibilità di arrivo al sangue) oppure, ancora, mimare l'azione delle salmonelle, con azione invasiva più profonda e capacità di determinare quindi setticemie e m.

La m. da *E. coli* rappresenta nel neonato (a termine o pretermine) una delle m. più frequenti (ca. il 15-30% dei casi) e più pericolose, sia per la sintomatologia relativamente scarsa della sepsi e della m. che ad essa segue (anoressia, irritabilità, pallore, spesso assenza di febbre, scarso accrescimento, a volte, ma non sempre, tensione della fontanella bregmatica: la «cresta» scoperta spesso dalla madre), cui consegue spesso ritardo nella diagnosi, sia per il carattere francamente purulento del liquor, che facilmente porta a blocchi a livello ventricolare (con cosiddette ventricoliti), e con necessità di praticare una terapia mirata sulla scorta dell'antibiogramma del germe isolato (anche *E. coli* è frequentemente insensibile a molti antibiotici, un tempo capaci di dominarla). Ne deriva quindi la necessità di una loro introduzione, oltre che per via parenterale anche per via lombare e ventricolare, previo lavaggio con soluzione fisiologica delle cavità stesse, e spesso con necessità di derivazione esterna del liquor. Va a questo proposito ricordato che alle ripetute giornaliere punture ventricolari, capaci di ledere la sostanza cerebrale, va preferita l'applicazione di un «pozzetto di Rickham» o di un «pozzetto di Ommaya». Tale metodo, peraltro, pur prestandosi alla introduzione dei farmaci, non si presta altrettanto bene alla sottrazione sufficiente del liquor iperteso, capace di esercitare una pressione estrinseca sull'encefalo e di portare all'idrocefalia.

L'idrocefalia è la conseguenza più temibile di tutte le m. neonatali, siano esse da salmonelle o da *E. coli* o da altri batteri opportunisti.

Meningiti da piocianeo e da altri batteri opportunisti soprattutto gramnegativi

Le m. da batteri «patogeni facoltativi» o «non invasivi», od «opportunisti», come vengono tradizionalmente denominati nella letteratura medica anglosassone, si manifestano in soggetti che non hanno ancora perfezionato le proprie difese immunitarie aspecifiche e specifiche (come nei neonati e particolarmente in quelli nati pretermine) o che ne sono sprovvisti per cause genetiche (tutti gli stati di carenza immunologica) o che le hanno perdute per malattie neoplastiche o per impiego di farmaci immunodepressori (impiegati nel trattamento degli stessi tumori, o nelle malattie autoimmuni o per impedire il rigetto di trapianti di organo) o per altri motivi ancora (perdita di immunoglobuline nella nefrosi lipoidea o nelle forme enterodispersive).

Inoltre, questi batteri (come del resto anche virus, protozoi e miceti) possono arrivare al sangue e alle meningi, pur non essendo provvisti di potere invasivo, per il salto delle barriere fisiologiche (traumi, ma soprattutto cause iatrogeniche, che vanno dall'impiego di cateteri venosi a permanenza alla semplice puntura lombare, all'applicazione di protesi, agli interventi di cardio- e di neurochirurgia).

Gli agenti etiologici più frequenti di questo tipo di m. sono rappresentati da *Pseudomonas aeruginosa*, (10-20% dei casi di m. nel periodo neonatale), da alcune *Enterobacteriaceae*, quali *Proteus* nelle sue varie specie indolopositive e -negative, *Alcaligenes*, *Serratia marcescens* (bacillo prodigioso), *Klebsiella* (ca. il 40% dei casi), *Flavobacterium meningosepticum* (specie così definita da King per identificare un batterio isolato da due importanti epidemie di m. purulenta in reparti per immaturi), germi anaerobi (*Bacteroides*, *Peptostreptococcus* [quest'ultimo è un cocco grampositivo], etc.) oppure batteri dell'acqua e del suolo (ritenuti un tempo patogeni solo per i pesci), i quali approfittano delle carenze immunologiche e del «salto» di barriere per moltiplicarsi nell'organismo umano come in provetta. Si tratta per lo più di batteri aventi scarse esigenze nutritive.

La sintomatologia clinica è generalmente scarsa, specie nel neonato, come è già stato detto a proposito della m. da *E. coli*; è più brusca invece nelle forme che seguono l'infezione di una protesi neurochirurgica, vero possibile ricettacolo di batteri, che da essa si diffondono al sangue e alle meningi (e richiederanno ovviamente, oltre alla terapia antibiotica, di per sé insufficiente, l'allontanamento e la sostituzione della protesi stessa).

Un particolare aspetto di queste m. da «opportunisti» è rappresentato dalle cosiddette m. sovrammesse in corso di m. tubercolare e che sono comunque contrassegnate da una ripresa della febbre e della sindrome meningea, già in via di risoluzione.

La terapia delle m. da «patogeni facoltativi» deve essere sempre mirata sulla scorta dell'antibiogramma, con la necessità, spesso, di valutare anche *in vitro* la dose minima batteriostatica (MBC) e la dose minima battericida dei singoli antibiotici e delle eventuali associazioni capaci di azione sinergica.

Per quanto concerne la terapia delle m. da gramnegativi (*E. coli* compresa) i farmaci che trovano largo impiego, a seconda della risposta dell'antibiogramma, sono il cloramfenicolo, l'ampicillina, la carbenicillina, la gentamicina, la tobramicina, la amikacina, la rifampicina, variamente associati tra loro. Deve essere considerata l'opportunità e/o la necessità di inoculare alcuni degli antibiotici sopra citati per via lombare e ventricolare, come illustrato negli esempi riportati nella tab. III. Si deve infine prendere in considerazione la possibilità di impiegare il cefotassim, in associazione con azlocillina e gentamicina, nel trattamento di m. multiresistenti da *K. pneumoniae* e da *P. aeruginosa*: i primi risultati favorevoli meritano però conferma. Nelle m. da anaerobi (ad es. da *Bacteroides fragilis*) il metronidazolo (v.), che raggiunge altissime concentrazioni nel liquor rispetto a quelle plasmatiche, è il farmaco di scelta. Per le forme da altri opportunisti non è possibile indicare nemmeno in via di presunzione un antibiotico sicuro, senza l'aiuto del laboratorio. In caso di insensibilità a tutti gli antibiotici che oggi possediamo, potrà essere tentata una vaccinoterapia con un autovaccino (da noi utilizzata con successo in un caso di m. da *Bacillus circulans*, da altri in casi di m. da *Pseudomonas*).

Meningite da Mima o Acinetobacter

La denominazione di *Mima polimorpha* (*Acinetobacter calcoaceticus*) è stata coniata da De Bord per designare un genere di batteri inizialmente ritrovati in uretriti (dove possono «mimare» un'infezione gonococcica) e successivamente anche in sepsi, endocarditi, m. (nelle quali ultime potrebbero mimare una m. meningococcica).

TAB. III. INFLUENZA DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE DEGLI ANTIBIOTICI SULLA SOPRAVVIVENZA NELLE MENINGITI DA GRAMNEGATIVI

(da McGee e Kaiser)

Autori	Via di somministrazione	Antibiotici	% letalità (morti/trattati)
McCracken e Mize[a]	sistemica	ampicillina + gentamicina	32 (21/65)
McCracken e Mize[a]	sistemica + lombare	ampicillina + gentamicina[c]	31 (16/52)
Lee *et al.*[a]	sistemica + ventricolare	ampicillina + gentamicina[c] o rifampicina	7 (1/15)
Kaiser e McGee[b] Wirt *et al.*[b]	sistemica + ventricolare	tobramicina[c], gentamicina[c] e amikacina[c]	9 (1/11)

[a]) Neonati.
[b]) Principalmente bambini con fontanelle chiuse e adulti.
[c]) Antibiotici somministrati per via parenterale e direttamente nel S.N.C.

Il termine *Mima* indica infatti la possibilità da parte del germe di riprodurre quadri patologici e sintomatologici dovuti a diversa etiologia. Il germe ha inoltre, nei preparati microscopici ottenuti dal materiale patologico, l'aspetto di un diplococco gramnegativo «a chicco di caffè», simile al gonococco e al meningococco. Il termine *polimorpha* sta invece a indicare il fatto che nelle colture il germe assume spesso la forma bacillare o addirittura quella filamentosa, simulando quindi l'aspetto di un emofilo o di altri batteri.

Si ricorda che, secondo la recente tassonomia, *M. polimorpha* viene denominata *Acinetobacter calcoaceticus* (v. anche: MIMA GENERE).

L'importanza della m. purulenta da *Mima polimorpha* risiede appunto nel possibile errore diagnostico nei confronti del meningococco, cui può conseguire un'errata terapia. Infatti *Mima* necessita di una terapia mirata, non essendo sensibile a penicillina e cloramfenicolo: i diversi aminoglicosidi (gentamicina, amikacina, tobramicina) e la carbenicillina sono gli antibiotici da impiegare.

Meningite da Listeria

Listeria monocytogenes, così denominata per la monocitosi che determina nell'infezione sperimentale della cavia, e anche per essere stata un tempo ritenuta l'agente responsabile della mononucleosi infettiva umana (oggi invece giustamente attribuita al virus di Epstein-Barr) è un batterio appartenente alle *Corynebacteriaceae*, ed è la causa di una gravissima infezione neonatale di tipo granulomatoso pseudomiliarico, trasmessa dalla madre al feto per via placentare con possibili reinfezioni a livello dell'apparato digerente e respiratorio del feto per via amniotica. La m. da *Listeria* si può inscrivere in tale infezione generalizzata, rara in Italia, molto più frequente in Germania (con migliaia di casi descritti), e un po' meno in altri paesi europei, oppure può presentarsi isolata.

Nel primo caso si può trattare di una m. sierosa o purulenta, che compare a pochi giorni di distanza dalla nascita, con rigidità nucale e opistotono (rari, come sappiamo, nelle altre m. in questa età neonatale), oltre che con vomito, diarrea, epatosplenomegalia e possibile presenza di noduli miliarici sulla cute o sulle mucose (orale, faringea, esofagea).

Nel caso della m. isolata (o a volte inscritta in una sepsi) che può comparire in adulti, e particolarmente in persone anziane, si tratta sempre di una forma purulenta, non distinguibile da altre forme consimili se non per l'isolamento dal liquor della *Listeria*, germe bastonciniforme, grampositivo, che può presentarsi nella forma di brevi catenelle o a pseudofilamenti con granuli di volutina, simulando allora il bacillo difterico (che peraltro non determina mai né sepsi né tanto meno m.!).

Tra i vari antibiotici di cui si è vantata l'azione sul germe, fa spicco l'ampicillina (o anche l'amoxicillina) che rappresenta la terapia di elezione (3 g/*die* nell'adulto, dosi proporzionali al peso nel bambino).

Meningite brucellare

Le m. da *Brucella* rientrano nel grosso capitolo della neurobrucellosi, che rappresenta una fra le forme atipiche, con prevalente patologia d'organo, della brucellosi cronica: altre espressioni cliniche della neurobrucellosi sono rappresentate da encefaliti (da angioendoteliti con possibile malacia) e forme pseudotumorali, mieliti, encefalomieliti, meningoradicoliti, deficit isolati di nervi cranici (compreso l'acustico con sordità), nevriti periferiche, emorragie subaracnoidee.

La m. brucellare è generalmente una m. sierosa, linfocitaria, e la sua diagnosi va posta nel quadro generale della malattia, di cui rappresenta una localizzazione tardiva, a probabile impronta immunologica.

La terapia delle neurobrucellosi si avvale, come per tutte le forme di brucellosi, dell'impiego di tetracicline (25 mg/kg/*die* per almeno 3 settimane) associate alla streptomicina (1 g/*die* nell'adulto, in 2 dosi, per un periodo altrettanto lungo), oppure del cloramfenicolo (che troverebbe maggiore indicazione nelle m., ove si dimostrasse la presenza nel liquor delle brucelle), oppure, in via alternativa, del cotrimossazolo (associazione sulfametossazolo-trimetoprim). Discussa è l'azione dei cortisonici e soprattutto dei vaccini (questi ultimi molto usati in era preantibiotica).

Meningite tubercolare

La m. da *Mycobacterium tuberculosis* era, prima della scoperta della streptomicina, una m. ad esito inesorabilmente letale nel tempo di 2-3 settimane dal momento della sua diagnosi. Dopo la scoperta della streptomicina, essa è divenuta una malattia curabile che si è ulteriormente giovata dell'impiego di altri chemioterapici antitubercolari «maggiori», quali l'idrazide dell'ac. isonicotinico (isoniazide), l'ac. *p*-aminosalicilico (PAS), l'etambutolo e la rifampicina. La diminuzione dei casi di m. tubercolare che è seguita allo straordinario aumento dell'immediato dopoguerra (2ª guerra mondiale) ha portato (come accade per tutte le malattie che divengono più rare) ad una diminuita attenzione diagnostica da cui una diagnosi più tardiva e quindi una terapia più tardiva, con un conseguente maggior numero di casi ad evoluzione cronica e ad esiti anche letali a distanza di tempo o a se-

quele permanenti ad onta della terapia. È perciò importante che le conoscenze diagnostiche al riguardo non siano mai dimenticate.

La m. tubercolare, salvo casi eccezionali di propagazione per contiguità (dall'orecchio medio, dalla teca cranica) è sempre di origine ematogena; essa colpisce in grande prevalenza soggetti nel 1° decennio di vita, meno frequentemente soggetti nel 2° decennio, o in età adulta o senile. La diffusione ematica è sempre la conseguenza di un focolaio primario ilopolmonare, più raramente adenomesenterico.

Sulla patogenesi della malattia si sono contese e si contendono tuttora il campo due teorie, che, come vedremo, sono entrambe valide e applicabili nel singolo caso, in via alternativa: quella che ritiene la m. tubercolare una manifestazione che si inscrive in una miliare generalizzata e quella che la considera invece l'effetto terminale di una più lunga e complessa successione di fatti che, dal focolaio primario extracerebrale, portano, attraverso una bacillemia discreta, alla formazione di tubercoli (uno solo o molti) a livello cerebrale (analogamente a quanto è dato di osservare nelle localizzazioni osteoarticolari, orchitiche, spleniche, etc.) con localizzazione meningea solo successiva. In realtà, l'osservazione anatomopatologica e quella clinica, corredate oggi anche da indagini strumentali quali la T.A.C., confermano l'esistenza di entrambe le possibilità e la validità quindi di entrambe le teorie. Vi sono cioè dei casi in cui la coesistenza di una miliare generalizzata con la m. tubercolare appare convalidata dall'esame radiologico del torace, dall'agobiopsia epatica, dall'esame del *fundus oculi,* dimostranti la presenza di tubercoli miliarici; in altri casi, in cui tali reperti mancano, l'inizio clinico della malattia può essere segnato da una sintomatologia di tipo emiplegico che tradisce la formazione di un conglomerato di tubercoli in sede corticale, oppure la T.A.C. mette in evidenza l'esistenza di tubercoli in sede paraventricolare, da cui ha avuto origine la m. (fig. 12).

A questi due diversi aspetti e ai diversi quadri clinici ed anatomopatologici che ne conseguono, si deve oggi aggiungere un terzo quadro, rappresentato dalla m. tubercolare trattata con i chemioantibiotici antitubercolari e che si è sottratta al destino della forma acuta inesorabilmente letale dell'era preantibiotica, per divenire protratta, cronica, con la possibilità della guarigione senza esiti, ma anche della guarigione con esiti permanenti o di decorso recidivante (esiti neurologici e/o psichici) come conseguenza di un trattamento tardivamente istituito o incompletamente effettuato. Si tratterà, quindi, inizialmente della m. tubercolare acuta nelle sue varie forme e quindi di quella cronica.

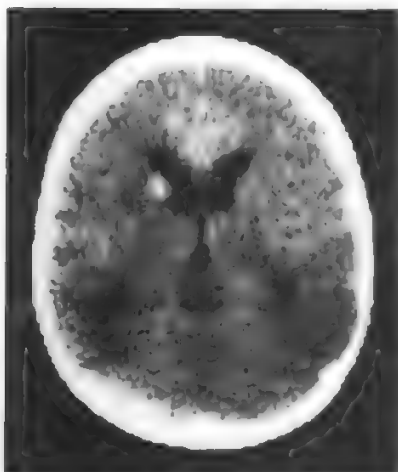
Fig. 12. T.A.C. in una m. tubercolare in fase iniziale. È evidente un'immagine in sede paraventricolare, attribuibile ad un agglomerato di tubercoli.

La m. *tubercolare acuta* è preceduta frequentemente da un periodo prodromico di alcune settimane (raramente più breve o più lungo) durante il quale si hanno astenia, anoressia, dimagramento, febbricola, irrequietezza o sonnolenza, più raramente diarrea o stipsi: si tratta di un inizio subdolo, che solo in un secondo tempo diviene manifesto, con febbre più evidente di tipo irregolare con puntate mattutine o serali, con cefalea, vomito, fotofobia e il manifestarsi dei sintomi tipici della sindrome meningea, cui si accompagnano sovente paresi di alcuni nervi cranici (abducente, oculomotore con ptosi palpebrale, facciale) con coscienza torpida, apatia, sonnolenza più marcata, perdita della memoria, sino alla completa perdita della conoscenza, alternata a brevi periodi di lucidità; si può anche osservare l'inversione del normale ritmo sonno-veglia; può comparire trisma e digrignamento dei denti; i sintomi ipertonico-antalgici si vanno sempre più accentuando, sino a che il paziente assume la posizione in decubito laterale con opistotono e arti inferiori flessi («a cane di fucile»); sopravvengono disturbi del respiro: respiro meningitico di Biot, con alternanza di lunghe pause respiratorie e periodi di respiro normale, o anche respiro di Cheyne-Stokes, costituito da respirazione progressivamente sempre più ampia e quindi sempre meno ampia, con scarso periodo di apnea; compaiono midriasi con rigidità pupillare, disturbi sfinterici con ritenzione o incontinenza di urine e feci; l'esito letale, nella forma non trattata (e tale era prima dell'avvento della streptomicina) si verifica al massimo entro 3 settimane dall'inizio della sintomatologia meningea.

In altri casi, come già accennato, il quadro può essere aperto, sia pure dopo i sintomi prodromici già ricordati, da convulsioni o da un'emiplegia a tipo *ictus,* cui segue, a breve distanza di tempo, la sindrome meningea, con il suddetto decorso.

Il liquor è iperteso, con aumento del numero delle cellule (pleiocitosi di 200-300 cellule, inizialmente con una leggera prevalenza di polinucleati neutrofili, per poi passare ad una prevalenza di mononucleati); vi è iperalbuminorrachia modesta, inferiore a 1 g ‰, e vi è soprattutto una netta ipoglicorrachia, con glicoso pressoché indosabile: elemento questo importantissimo che permette la distinzione tra m. sierose maligne, qual è appunto la m. tubercolare, e m. sierose benigne, ad esito favorevole, quali sono le m. da virus o da leptospire.

Dal punto di vista pratico va ricordato che, di fronte ad una m. a esordio più o meno subdolo, di tipo sieroso, con netta ipoglicorrachia, s'impone in prima istanza la diagnosi di m. tubercolare e l'inizio di un adatto trattamento specifico, e ciò anche se risulta che l'intradermoreazione tubercolinica è negativa, dal momento che questo esame complementare, atto a renderci quasi sempre conto dell'avvenuta infezione tubercolare, può fallire nella m. tubercolare, specie in fase iniziale, per una condizione di anergia, salvo a diventare positiva nel corso del miglioramento sintomatologico che segue alla terapia specifica; naturalmente andranno prese in considerazione, nella diagnosi differenziale, anche altre m. sierose maligne (ad es. quella da miceti), che, peraltro, sono molto più rare.

Il reperto dei micobatteri nel centrifugato del liquor (o nel reticolo di Mya, fine reticolo che si viene a formare nella provetta di liquor lasciata a sé) è possibile; più facile appare la sua identificazione con la tecnica della citocentrifugazione.

Importante è la coltura del liquor sospetto in terreni adatti allo sviluppo del bacillo tubercolare (Petragnani, Youmans e loro modificazioni), coltura che va mantenuta a temperatura costante di 37 °C per 20-30 giorni, permettendo così lo sviluppo del micobatterio e anche l'espletamento *in vitro* delle prove della sua sensibilità ai vari chemioterapici antitubercolari, eliminando così quelli ai quali esso si dimostri resistente. A nostro avviso sin dall'inizio la terapia dovrà essere condotta con l'associazione di 3-4 chemioterapici antitubercolari, onde evitare resistenze primarie o secondarie.

Le lesioni anatomopatologiche riscontrabili in soggetti non trattati e venuti rapidamente a morte sono ben note: consistono in un essudato gelatinoso, di colorito grigio-verdastro, che si raccoglie in prevalenza alla base cranica (donde la denominazione di «m. della base» e la frequente compromissione dei nervi cranici che ivi decorrono), essudato che ricopre le formazioni mediane fra il ponte e il chiasma ottico (fig. 13), riempiendo le cisterne della base, per estendersi anche nella scissura mediana e nelle fosse silviane; vi è anche la presenza di tubercoli sparsi, minuti, disposti prevalentemente lungo i vasi. Nel caso delle forme a inizio emiplegico si possono osservare placche di essudato con tubercoli in fase caseosa a varia localizzazione, con prevalenza per le regioni della volta cranica, a volte peraltro anche in prossimità dei ventricoli laterali. Nei plessi corioidei la flogosi tubercolare è di solito localizzata lungo i vasi sanguigni assiali ed in questa sede si rinvengono tubercoli. Si repertano anche tubercoli variamente disseminati nello spessore e sulla superficie dell'ependima delle parti declivi delle cavità ventricolari. I tubercoli sono generalmente di tipo linfoide o epitelioide, con rare cellule di Langhans (fig. 14).

La terapia della m. tubercolare, inesistente, come ricordato, prima della scoperta della streptomicina, ha avuto una storia interessante che merita di essere, sia pure succintamente, ricordata.

La streptomicina, in base alla dimostrazione del suo effetto battericida *in vitro* sul micobatterio tubercolare, è stata inizialmente impiegata dagli AA. americani a dosi eccessive (2 g è più per via parenterale e altrettanti per via tecale) con risultati disastrosi, e perciò abbandonata, a seguito dei fenomeni tossici renali e neurologici che ne erano derivati.

Un impiego più oculato è stato iniziato, in Italia da Cesare Cocchi e dalla sua Scuola a Firenze, con l'impiego di dosi di 20-30 mg/kg/*die* per via parenterale e di dosi di 50-100 mg/*die* per via tecale, con risultati apparentemente brillanti, comunicati ad un Congresso nazionale pediatrico tenutosi nel 1947 a Viareggio, con la dimostrazione della rapida caduta della febbre e della risoluzione della sindrome meningea (i meno giovani di noi ricordano uno *show* di pazienti ex-meningitici fatti passeggiare come guariti a quel Congresso; ma quei pazienti sono poi tutti morti a distanza di tempo, settimane o mesi, per recidive della m., non più sensibile al trattamento streptomicinico).

Da allora, sia la Scuola di Firenze, sia quelle di Roma e di Genova, si sono preoccupate di non interrompere il trattamento streptomicinico al momento della guarigione clinica, ma di protrarlo sino alla completa normalizzazione liquorale.

È infatti la totale normalizzazione del liquor che ci assicura della scomparsa dei bacilli di Koch. La mancanza di un ritorno alla normale pleiocitosi (1-3 cellule/mm³), alla normale glicorrachia (0,5 g ‰) e alla normale pro-

Fig. 13. M. tubercolare: abbondante essudato è raccolto tra chiasma ottico e ponte. (*Osservazione Ascenzi*).

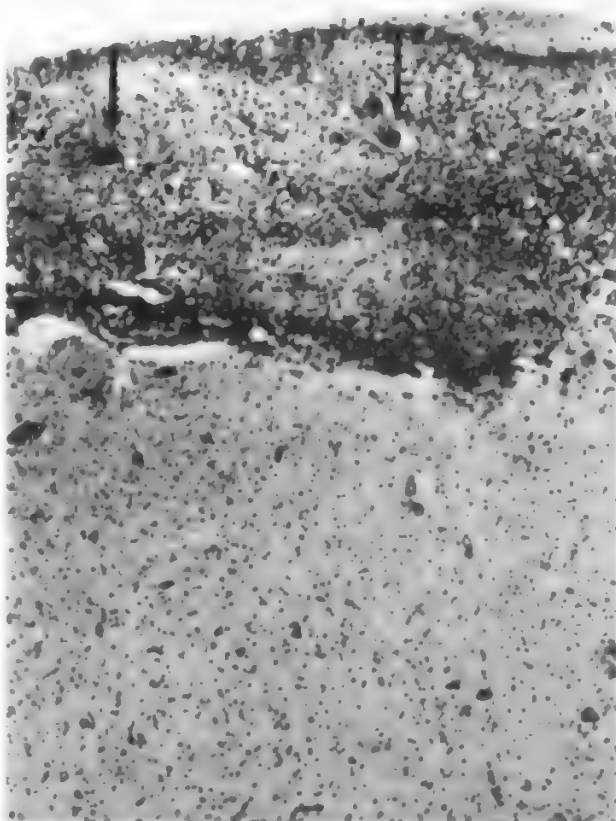



Fig. 14. Sezione di meninge e diencefalo in m. tubercolare. Le frecce indicano due cellule giganti (35 ×). (*Osservazione Ascenzi*).

teinorrachia (0,20 g ‰) non ci garantisce infatti una vera guarigione del processo meningitico, mentre l'arresto della terapia in fase di liquor ancora patologico costituisce la trappola in cui sono caduti molti clinici all'inizio della terapia antibiotica di questa m. Si è così assistito a riprese febbrili, alla comparsa di blocchi liquorali a livello spinale (con la caratteristica sindrome di Froin: iperalbuminorrachia elevata, xantocromia, coagulazione massiva del liquor per iperfibrinogenorrachia) così da rendere impossibile l'arrivo dei farmaci, introdotti per via lombare, alle sedi liquorali più alte (cisterne, ventricoli). Tali blocchi possono realizzarsi a livello cisternale (come dimostrato con la cisternografia secondo Belloni) o a livello ventricolare per la ostruzione dei forami di Monro, dell'acquedotto di Silvio, dei fori di Magendie e di Luschka (verificabili con la pneumoencefalografia, e oggi ancora meglio e in modo meno aggressivo con la T.A.C.), con la conseguente idrocefalia da spinta estrinseca del liquor contenuto nei ventricoli verso la sostanza cerebrale che li contiene, usura della stessa sostanza nobile, manifestazioni neurologiche di vario tipo a seconda delle strutture più colpite (disturbi visivi sino all'amaurosi, in parte regredibile; paralisi spastiche; oligofrenia; disturbi diencefalo-ipofisari, quali cachessia, nanismo, diabete insipido).

Tali disturbi sono in parte ovviabili e in parte ricuperabili con le moderne tecniche neurochirurgiche (derivazione esterna ventricolare, unica o duplice; derivazioni interne ventricolo-atriale o ventricolo-peritoneale); ma solo in parte, in quanto l'anatomia patologica dei casi venuti all'esito letale in queste condizioni dimostrano, oltre alla coartazione dell'essudato della base, che assume carattere fibroplastico e ricopre irregolarmente, a placche, le formazioni della base encefalica, anche fenomeni malacici conseguenti a lesioni vasculitiche (endoarterite obliterante, periarterite granulomatosa delle arterie di medio e grosso calibro).

La terapia della m. tubercolare, oggi, si deve avvalere di almeno 3 o 4 farmaci antitubercolari, accuratamente impiegati:

1) la *streptomicina*, usata sin dall'inizio della malattia, a dosi non superiori a 1 g al giorno nell'adulto, in due somministrazioni a distanza di 12 h, per via intramuscolare (va ricordato che la streptomicina non si assorbe per via intestinale), e di 20-25 mg/kg/*die* nel bambino; usata inoltre anche per via intratecale (dato che non è in grado di passare la barriera ematoliquorale in dosi sufficienti ad esplicare sul bacillo di Koch l'azione battericida) a dosi non superiori a 50 mg/*die* nell'adulto, di 1-2 mg/kg/*die* nel bambino; con i periodi di 25 giorni al mese, seguiti da 5 giorni di pausa, onde evitare disturbi cocleari, e possibilmente per non più di 3 mesi consecutivi (andrebbero consigliati esami audiometrici mensili);

2) l'*isoniazide*, con somministrazione orale (o, ma solo nel caso di vomito o intolleranza gastrica, intramuscolare) a dose di 10 mg/kg/*die* nell'adulto, a dosi di 20 mg/kg/*die* nel bambino, possibilmente associata alla Vit. B_6, onde evitarne possibili carenze, con monitoraggio periodico (mensile) delle transaminasi sieriche, data la possibilità di transitori danni epatici. L'isoniazide non necessita dell'introduzione intratecale, attraversando essa agevolmente la barriera;

3) la *rifampicina*, pure a somministrazione orale, e sul cui passaggio ematoliquorale le opinioni sono ancora divergenti, alla dose di 600-900 mg nell'adulto, e 20 mg/kg/*die* nel bambino, in 3 somministrazioni giornaliere.

Va ricordata la necessità di monitorare in modo più frequente soggetti che facciano uso contemporaneo di isoniazide e di rifampicina, in quanto quest'ultima possiede anche un effetto di induzione enzimatica a livello dei microsomi epatici, facilitando così il catabolismo dell'isoniazide, e appare presumibile che il danno epatico da isoniazide (di tipo simil-epatitico) sia dovuto più ai cataboliti del farmaco che al chemioterapico stesso.

Mentre per l'isoniazide sono consigliabili pause terapeutiche di 5 giorni al mese, come per la streptomicina (ovviamente sfasate l'una dall'altra), tali pause non sono indicate per la rifampicina. Essa non va inoltre somministrata nei primissimi mesi di vita (in cui peraltro la m. tubercolare è rarissima) per un effetto competitivo che può svolgere a livello epatico nei confronti della bilirubina. La necessità di un trattamento continuativo viene dalla nozione di una possibile sensibilizzazione allergica nei trattamenti intermittenti;

4) l'*etambutolo* va somministrato per via orale (o intramuscolare in caso di vomito) a dosi di 15-25 mg/kg/*die* sia nell'adulto sia nel bambino; non passa la barriera ematoliquorale, donde la necessità della sua introduzione per via tecale alla dose di 1 mg/kg/*die* (dose massima nell'adulto: 50 mg);

5) l'*acido p-aminosalicilico* (PAS) rappresenta un chemioterapico antitubercolare di minore importanza; può venire somministrato per via orale (peraltro con disturbi gastrici) a dosi di 150-200 mg/kg/*die*, meglio per fleboclisi.

Non vengono qui ricordati altri farmaci antitubercolari, quali cicloserina, pirazinamide, viomicina, etionamide, capreomicina, in quanto si tratta di antitubercolari minori, che non vengono abitualmente impiegati in condizioni così impegnative quali la m. tubercolare.

Va peraltro ancora ricordato che, come del resto in altre m. capaci di provocare sinechie fibrose e processi cicatriziali capaci di originare un'idrocefalia, è da alcuni indicata anche nella m. tubercolare l'associazione di *cortisonici* sia per via generale (prednisone o prednisolone), a dosi di 0,5-1 mg/kg/*die*, sia per via tecale (10 mg/*die* di preparati idrosolubilizzati).

Va infine ricordato che le dosi indicate per l'introduzione per via lombare dei vari farmaci vanno ridotte alla metà, se l'introduzione viene fatta per via ventricolare (attraverso il pozzetto di Rickham).

La terapia della m. tubercolare, con 3-4 dei farmaci maggiori (escludendo quello che abbia eventualmente determinato effetti tossici) va continuata almeno per 6 mesi, e sino a liquor del tutto normalizzato, mentre appare consigliabile la continuazione della terapia con 1-2 farmaci anche in seguito (per un anno), scegliendo quelli che il laboratorio avrà dimostrato più attivi sul micobatterio.

Meningite luetica

La m. conseguente all'infezione da *Treponema pallidum* si può manifestare sia nella forma connatale sia in quella acquisita, generalmente in forma inapparente (come m. minima caratterizzata da modeste alterazioni liquorali quali pleiocitosi ed iperalbuminorrachia), più raramente in forma manifesta, con tensione della fontanella bregmatica nel neonato e segni neurologici più importanti nell'adulto (dalla paralisi progressiva alla tabe dorsale).

In genere la diagnosi di lue connatale è facile, per la presenza della caratteristica rinite, del penfigo palmoplantare, delle alterazioni ossee che possono essere causa (più tardiva) della pseudoparalisi di Parrot. Un esame del liquor, anche in assenza di sintomatologia specifica, appare peraltro indicato.

La terapia oggi consigliata è quella con penicillina G, da iniziare con dosi molto basse, ad evitare il fenomeno di Herxheimer, e dosi progressivamente crescenti, continuando la terapia per almeno 3 mesi e controllando la negativizzazione delle reazioni specifiche (VDRL, Nelson, etc.).

Meningite da Enterovirus
Tutti gli *Enterovirus* sono in grado di determinare delle m. sierose benigne, a evoluzione spontanea verso la guarigione; sono peraltro in grado di determinare (accanto a manifestazioni a carico di altri apparati) anche lesioni encefalomielitiche più o meno importanti, tali da far pensare ad una m. a *tergo*, secondaria cioè ad un processo nevrassitico più o meno importante.

In particolare, può essere utile ricordare che i *virus poliomielitici* possono causare, accanto alle più note paralisi flaccide, spesso irreversibili, anche forme meningitiche pure, un tempo riconosciute nella loro etiologia solo in base a criteri epidemiologici (ad es., due fratelli colpiti l'uno da paralisi e l'altro da m. sierosa), oggi meglio documentabili con la dimostrazione del virus nelle feci e la sieroconversione anticorpale. Dette forme non comportano alcuna terapia, ove si eccettui l'eventuale puntura lombare evacuativa in presenza di segni di ipertensione.

Anche i virus *Coxsackie* possono determinare, oltre all'angina erpetica (tipica dei virus del gruppo A) e alla mialgia epidemica (malattia di Bornholm, tipica dei virus del gruppo B), delle forme di m. sierosa. Il riscontro di una sindrome meningea, pertanto, se accompagnata a mialgie (m. mialgica), può facilmente indirizzare il sospetto verso l'infezione da *Coxsackie* B (da verificare naturalmente con il riscontro della sieroconversione anticorpale).

Forse più frequenti tuttavia sono veri fenomeni encefalitici o anche poliradicoloneuriti. Epidemie di m. sierosa da *Echovirus* sono state descritte, dapprima in America del Nord, quindi anche in Europa. Si tratta sempre di m. sierose, prevalentemente linfocitarie, ad esito sempre favorevole se non accompagnate da sintomi neurologici che più intensamente interessano il nevrasse. La terapia di queste forme è pertanto puramente sintomatica.

Meningite da parotite epidemica
La m. determinata dal *Mixovirus parotitidis* può essere una «m. minima», non apprezzabile clinicamente (senza quindi ipertensione liquorale), abbastanza frequente soprattutto alla fine del periodo d'incubazione della malattia (come da taluni è stato dimostrato con la puntura lombare effettuata sistematicamente in comunità chiuse, nelle quali si era manifestata un'endemia di parotite). Detto fenomeno ha scarsa importanza sul piano pratico, e sta semplicemente a indicare come sia verosimilmente frequente, durante l'incubazione della parotite epidemica, una fase in cui il virus viene albergato nel nevrasse, da cui deriva per l'appunto tale «m. minima».

Ma il virus parotitico determina anche, in un numero imprecisato di casi (non potendo la casistica ospedaliera essere espressione fedele della sua incidenza, poiché negli ospedali e nelle cliniche vengono ricoverati di regola solo i casi complicati) una m. sierosa benigna, linfocitaria, con ipertensione liquorale e con tutti i sintomi della sindrome meningea conclamata, senza peraltro (generalmente) compromissione nevrassitica. Tale manifestazione si può avere prima della stessa localizzazione parotitica, contemporaneamente ad essa, più spesso successivamente (con nuovo rialzo febbrile) o anche, ma raramente, come manifestazione isolata, senza la localizzazione salivare del virus, e sono questi evidentemente i casi di più difficile diagnosi, identificabili solo con l'isolamento del virus dal liquor, o con il riscontro di sieroconversione (titolo in ascesa di almeno 4 diluizioni nel corso di 15 giorni).

Il liquor della m. parotitica dimostra una discreta pleiocitosi (alcune centinaia di cellule, quasi tutte rappresentate da linfociti), una modesta iperalbuminorrachia (0,50 g ‰ o poco più) e una glicorrachia nella norma o subnormale.

Per quanto la malattia sia benigna, essa richiede a volte molti giorni (sino a parecchie settimane) per la scomparsa della sindrome meningea e soprattutto per la normalizzazione del liquor.

È opportuno provvedere ad una terapia antiflogistica che, nei casi più lievi, potrà essere limitata agli antinfiammatori minori (ossibutazolidina, benzidamina), mentre nei casi più gravi potrà utilmente giovarsi dell'impiego di prednisone.

Coriomeningite linfocitaria
Questa m. sierosa benigna, causata dal *virus di Armstrong* (un *Arenavirus*) rientra tra le nevrassiti da secreti; viene infatti trasmessa all'uomo dalle secrezioni del topino, nel quale il virus stesso non determina generalmente malattia.

La malattia umana si manifesta in forma di febbre difasica o polifasica, con sintomi respiratori nelle prime fasi, e soltanto nell'ultima fase febbrile comparsa della sindrome meningea.

Il liquor appare leggermente torbido, in quanto, a differenza dalle altre m. sierose, la pleiocitosi è più marcata, potendo raggiungere valori di 1000-1500 cellule per mm^3, rappresentate peraltro in grande prevalenza da linfociti, ciò che permette di differenziarla rapidamente da una m. purulenta; l'albuminorrachia e la glicorrachia non si discostano molto dalla norma.

La malattia ha un decorso favorevole e non necessita di terapie particolari (inutile essendo ogni terapia etiologica).

Meningite da mononucleosi infettiva
La mononucleosi infettiva (v.) è oggi riconosciuta come una malattia dei linfociti B, dovuta al *virus di Epstein-Barr* (un *Herpesvirus* responsabile anche del linfoma di Burkitt africano e del carcinoma nasofaringeo), malattia notoriamente caratterizzata da febbre, angina, linfadenopatia, epatosplenomegalia, a volte ittero, a volte eruzioni esantematiche. La m. da mononucleosi infettiva rappresenta una delle possibili complicanze neurologiche della malattia (altre complicanze neurologiche essendo rappresentate da una poliradicoloneurite, o da nevriti isolate con paralisi di alcuni nervi cranici).

La m., come del resto la malattia stessa, non desta preoccupazioni, in quanto si tratta di una forma sierosa benigna, le cui caratteristiche particolari possono essere riassunte nel fatto che le cellule responsabili della pleiocitosi sono rappresentate da linfociti «attivati», simili a quelli che si ritrovano nel sangue periferico a determinare il «quadro variopinto».

L'impiego di cortisonici non trova indicazione specifica nella m. in corso di mononucleosi, mentre la può trovare in altre manifestazioni della malattia (ostruzione faringea da linfopatia cospicua, splenomegalia ingravescente che può portare in singoli casi alla rottura della milza).

Meningite da leptospire

Esistono numerosi tipi di leptospire sierologicamente distinti e capaci di determinare danni di diverso tipo (il danno più grave è la malattia di Weil o leptospirosi ittero-emorragica, con compromissione epato-renale spesso letale). In tutte le leptospirosi esiste peraltro, nella prima fase febbrile, batteriemica, un possibile risentimento meningeo, del tipo meningismo, mentre nella seconda fase di piressia, che corrisponde alla localizzazione tessutale (tutte le leptospirosi hanno questo andamento difasico della febbre) si può avere una vera m. sierosa, linfocitaria, benigna, con modica pleiocitosi, modesta iperalbuminorrachia e normoglicorrachia, con risoluzione spontanea, senza necessità di terapie particolari (si ricordi che la penicillina a dosi elevate e precocemente somministrata ha generalmente ragione di tutta la sintomatologia delle leptospirosi, fatta eccezione per i casi gravi, fulminanti, della malattia di Weil).

Tra le leptospirosi esiste una malattia che più frequentemente delle altre determina in modo caratteristico una tipica m., con quadri clinici anche molto evidenti: è la cosiddetta m. dei porcai (*méningite des jeunes porchers*), determinata da *L. pomonae* o *L. mitis*, con una caratteristica febbre difasica e una costante m. sierosa nella seconda fase febbrile, senza interessamento di altri organi.

La diagnosi di m. da leptospire si può sospettare in base a criteri epidemiologici (bagni nei fiumi), clinici (andamento difasico della febbre) e di laboratorio (isolamento delle leptospire dalle urine, a mezzo di inoculazione in cavia e ricerca degli anticorpi specifici nel siero).

Meningite da amebe

Le m. purulente determinate da alcune specie di amebe apparentemente saprofite, viventi generalmente nell'acqua di piscine e di fiumi, rappresentano un fenomeno raro, ma inesorabilmente fatale, e di scoperta relativamente recente.

Casi di m. purulenta, dai quali non era stato possibile isolare un batterio in coltura, sono stati descritti dapprima in Australia nel 1965, quindi nell'anno successivo negli U.S.A., infine anche in Europa (in Boemia, nel 1970, da Jirovec, l'A. che aveva scoperto anche l'etiologia della polmonite interstiziale da *Pneumocystis carinii*). Tali amebe sono state oggetto di particolare studio da parte di numerosi AA., che ne hanno riferito al XIX Congresso nazionale della società italiana per lo Studio delle malattie infettive e parassitarie, a Pavia, nel 1977 (*Giorn. Mal. Inf. Parass.*, 1977, **643**, 29) a cui si rinvia per maggiori particolari.

Naegleria fowleri è l'ameba che è stata isolata dal cervello e dal liquido cefalorachidiano di soggetti venuti a morte per questa amebiasi cerebromeningea contratta generalmente in piscine riscaldate, con tuffi che hanno permesso l'ingresso delle amebe nelle cavità nasali, e da qui, per via perinervosa, alle meningi e all'encefalo (tale via è oggi ammessa solo per questo tipo di m.). Questa m., che non presenta rischio di contagi interumani, si manifesta con casi isolati o con piccole epidemie in soggetti che hanno tutti fatto il bagno in piscine, o specchi d'acqua dolce (il cloruro di sodio contenuto nell'acqua marina impedisce lo sviluppo di *Naegleria*).

La malattia è quasi sempre mortale: s'inizia con una violenta cefalea, febbre elevata, anoressia, nausea, vomito e disturbi neurologici di tipo motorio e sensoriale (in particolare a carico dell'olfatto, dato che la propagazione dell'infezione avviene per questa via). Il reperto liquorale appare indistinguibile da quello di altre m. purulente, salvo il fatto di una possibile componente emorragica, dell'assenza di batteri e della presenza (se accuratamente indagata) delle amebe (strisci del liquor colorati con il metodo di Giemsa sembrano rappresentare il metodo migliore per la dimostrazione della presenza delle amebe). La morte sopravviene, in stato di coma, entro 1-6 giorni dall'inizio della malattia.

Tentativi terapeutici effettuati con sulfamidici, antibiotici diversi, metronidazolo, clorochina, ematina, sono risultati tutti inefficaci. Qualche risultato positivo si è avuto con alte dosi di anfotericina B somministrata per via sistemica e per via ventricolare.

Un'altra m. amebica, verificantesi in soggetti immunodepressi, e che sembra non essere in relazione col bagno in acque stagnanti, è la forma cronica, ma pure inesorabilmente fatale, determinata da varie specie del genere *Acanthamoeba* (pure ritrovabili nelle acque di piscine, ma anche, persino, nell'acqua potabile e nelle acque minerali imbottigliate). Esse possono, a maggior ragione di *Naegleria*, venire considerate opportunistiche, per il fatto che la m. che determinano colpisce solo soggetti immunodepressi.

Tale m., osservata tanto in soggetti di età pediatrica, che in adulti (dai 7 ai 59 anni), si svolge in forma cronica, con cefalea, febbre non elevata, rigidità nucale, stato di sonnolenza, confusione mentale; in alcuni casi si verificano fenomeni di atassia, seguiti spesso da coma e da morte, in un lasso di tempo che varia dai 5 ai 50 e più giorni dall'inizio della malattia.

Il liquor si presenta generalmente torbido-emorragico, con presenza di eritrociti in numero variabile da 3 a 850 per mm³, e leucociti (in prevalenza mononucleati) in numero variabile da 36 a oltre 900 per mm³; la proteinorrachia è modicamente aumentata, come nelle m. sierose (da 0,35 a 1,5 g/l) e la glicorrachia può essere normale o diminuita. Rari sono i casi di guarigione, data l'esistenza anche di una malattia primaria (diabete, cirrosi epatica, morbo di Hodgkin) che spesso rappresenta la causa prima dell'infezione.

Meningite da toxoplasmi

Sia la toxoplasmosi connatale, sia la toxoplasmosi acquisita (quest'ultima molto più rara), possono essere responsabili di manifestazioni neurologiche del più diverso tipo, rese possibili in virtù del fatto che, allorquando il *Toxoplasma gondii* è riuscito a penetrare a livello del nevrasse, rimane al riparo dall'azione litica degli anticorpi (che raggiungono il liquido cefalorachidiano nelle proporzioni di 1:300 rispetto al siero di sangue). Inoltre, il toxoplasma può nell'encefalo, così come ad altri livelli, incistarsi, realizzando quel «compromesso biologico» tra parassita e organismo parassitato che permette di raggiungere un equilibrio, a tipo di infezione latente.

La *componente meningitica* delle nevrassiti toxoplasmiche è peraltro sempre secondaria e subordinata alla nevrassite stessa: nella forma connatale essa può esprimersi senza la sindrome meningea, con alterazioni liquorali peraltro discrete, liquor spesso xantocromico, lieve pleiocitosi, notevole iperalbuminorrachia, e con possibilità di formazione di blocchi a vari livelli, la cui conseguenza può facilmente essere l'idrocefalia, a volte totale, a volte asimmetrica (per l'ostruzione di un foro di Monro); frequente è anche l'idrocefalo passivo, *ex vacuo*, per l'encefalomalacia capace di distruggere quasi totalmente l'encefalo (cosiddetti casi bruciati).

Nella forma di nevrassite acquisita, secondo la nostra esperienza, riguardante oltre una diecina di casi (di cui

uno solo secondario a linfoma di Hodgkin, mentre la casistica generale dimostra una prevalenza di casi secondari ad altre malattie linfoproliferative), è sempre esistita solo una m. minima, con lievissima pleiocitosi e iperproteinorrachia e normale glicorrachia, senza aumento della pressione liquorale, e quindi senza la sindrome meningitica.

Meningite da malaria

Nella malaria perniciosa da *Plasmodium falciparum* esiste la possibilità delle cosiddette forme comitate, coinvolgenti i più diversi organi, con sindromi riferibili a numerose altre malattie (forma tifoide, forma dissenterica, forma epatitica, etc.) e, tra esse, anche forme neurologiche, determinate dal riempimento dei capillari e delle venule cerebrali da parte di eritrociti parassitati, con la conseguenza di edema cerebrale, di emorragie perivenose seguite da necrosi. Queste forme, riscontrabili in soggetti adulti che per la prima volta si rechino in zone malariche senza seguire le norme profilattiche (ma che si verificano anche in bambini indigeni di quelle zone al loro primo contatto con il *P. falciparum*), possono determinare, oltre a confusione mentale, deterioramento psichico e altri sintomi neurologici, anche alterazioni liquorali (che passano generalmente in secondo piano) quali una pressione liquorale elevata (con i sintomi della sindrome meningea), un'elevata proteinorrachia, raramente accompagnata da modesta pleiocitosi.

Il trattamento non differisce da quello generale della malaria. Sono tuttavia possibili esiti letali per i pazienti non trattati in maniera sufficientemente tempestiva, e sono possibili sequele.

Meningite da Candida

Le infezioni superficiali, cutanee e mucose, da *Candida albicans* e specie affini sono facilmente dominabili con l'impiego della nistatina, che peraltro non si assorbe e non è utilizzabile per via parenterale, essendo tossica. Le micosi profonde da *Candida*, favorite dal dismicrobismo da uso incongruo e protratto di antibiotici, da condizioni defedate del paziente, da immunodepressione, comprendono anche la m., per quanto rara (ne sono pubblicate poche diecine di casi nella letteratura medica mondiale).

Caratteristiche delle m. da *Candida* sono la scarsità della sintomatologia clinica, l'esistenza di una pleiocitosi liquorale non elevata, ma costituita da polinucleati neutrofili e non da mononucleati, l'iperalbuminorrachia e la ipoglicorrachia, con la presenza abbastanza facilmente riscontrabile di *Candida* nel liquor stesso all'esame microscopico o colturale (in terreno di Sabouraud). Si può quindi considerare la m. da *Candida* una forma «sierosa maligna», dato l'esito sfavorevole del decorso, se non adeguatamente trattata, con facile esito in idrocefalia per formazione di essudato fibrinoso alla base cranica, a livello cisternale (come avviene nella m. tubercolare) e granulomi che presentano al centro degli ammassi di miceti, con filamenti fungini.

La letalità della forma non curata è di ca. il 50% dei casi. Il trattamento terapeutico si avvale oggi dell'anfotericina B (Fungizone®) infusa per via venosa in fleboclisi lenta, a dosi che possono andare da 0,1 sino a 1 mg/kg/*die* (dosaggi progressivi), con possibilità peraltro di fenomeni secondari di tipo tossico, quali febbre, *rashes* cutanei, ma soprattutto danni renali. Per questo motivo si dà oggi la preferenza all'impiego della 5-fluorocitosina (Ancotil®) a dosi orali di 100-150 mg/kg/*die* (il farmaco passa anche la barriera ematoliquorale e quindi non ha necessità di essere introdotto per via tecale, ciò che invece appare necessario per l'anfotericina B). Il trattamento va ovviamente continuato sino alla normalizzazione e sterilizzazione del liquor.

Meningite da Criptococcus neoformans

Il micete *Criptococcus neoformans* (o *Torulopsis neoformans* o *Torula hystolitica*) è dotato di una particolare affinità per il sistema nervoso, anche se recenti ricerche hanno dimostrato che la sua primitiva localizzazione, di solito inapparente, è quella polmonare o linfonodale (come è per la tbc, della quale, come si vedrà, esso segue, in parte, la patogenesi).

La malattia da esso determinata si manifesterebbe quindi nell'80% dei casi ca. in forma di m. di tipo sieroso maligno, ad andamento subacuto o cronico, con possibile esito letale, specie in assenza di trattamento specifico.

Il micete è presente nel suolo (ubiquitariamente) e ne sono ricche le feci di piccione, che contribuiscono quindi alla diffusione dell'infezione. La penetrazione del micete avviene quindi per via aerea; esso si fissa primitivamente a livello polmonare, ove determina per lo più lesioni impercettibili o comunque scarsamente appariscenti; da lì, per via ematica, arriva ai plessi corioidei ad infettare le meningi, oppure va a determinare lesioni granulomatose pseudotumorali encefaliche, cui segue la m.

La flogosi meningea è, sul piano anatomopatologico, spesso un'aracnoidite adesiva con formazione di granulomi di 1-3 mm di diametro, a volte confluenti, sì da dare l'impressione di una «lesione occupante spazio»: all'esame istologico tali granulomi contengono numerose cellule giganti plurinucleate (ciò che avviene del resto anche nella linfadenite periferica da criptococco) e spore del micete; ai granulomi che possono accompagnare, specie alla base cranica, gli spazi perivascolari, non si associa un'endoarterite.

L'esordio clinico della malattia è generalmente lento, con cefalea persistente o discontinua, con rachialgia progressiva e con l'instaurarsi lento di tutti i sintomi della sindrome meningitica, con febbre di entità variabile, anoressia, cachessia (come nella forma tubercolare da cui dovrà essere sempre differenziata la malattia) a volte con segni d'ipertensione intracranica grave (papilla da stasi all'esame oftalmoscopico) tali da far sospettare l'esistenza di una neoplasia intracranica.

Anche il liquor ha caratteristiche simili a quelle della m. tubercolare, con pleiocitosi sino a 500 cellule per mm^3, di tipo misto, ma prevalentemente linfocitario, modesta iperproteinorrachia, costante ipoglicorrachia.

Il decorso è però decisamente più lento di quello della m. tubercolare non trattata e vi possono essere anche dei periodi di remissione, alternati a periodi di riesacerbazione clinica. Non sono ovviamente ritrovabili bacilli di Koch nel centrifugato (come nella tubercolare), e vi si possono invece trovare le spore del criptococco, facilmente confondibili con linfociti o con cellule tumorali: la colorazione a fresco con inchiostro di China mette tuttavia in evidenza la capsula che circonda le spore e la coltura in terreno di Sabouraud porta alla dimostrazione della crescita di colonie piccole, lisce, giallastre del micete nel corso di pochi giorni. A questo punto è necessario iniziare subito una terapia specifica antifungina, con anfotericina B (Fungizone®) o con 5-fluorocitosina (Ancotil®), eventualmente anche associati, data la dimostrazione di un sinergismo d'azione.

Vanno ancora ricordati i possibili inconvenienti dell'impiego dell'anfotericina: febbre e *rashes* cutanei, vo-

mito e diarrea, algie addominali, collasso, quali inconvenienti precoci, spesso prevenibili e curabili con l'impiego associato di antistaminici e cortisonici; possibile trombosi venosa nella sede delle fleboclisi e sintomi epato- e nefrotossici quali inconvenienti tardivi. Per quanto concerne invece la 5-fluorocitosina, vanno ricordati alcuni possibili fenomeni mielotossici (agranulocitosi, piastrinopenia).

Altre forme di meningite

Altre forme di m., di molto rara evenienza, che possono accompagnare le più evidenti encefaliti e encefalomieliti, si possono osservare nel corso di malattie batteriche, virali, protozoarie e persino metazoarie (da elminti).

Tra quelle da infezioni batteriche va ricordata la cosiddetta *m. puriforme asettica,* nella quale, accanto ai sintomi tipici della sindrome meningea, si osserva un liquor purulento (con centinaia o migliaia di polimorfonucleati per mm^3, aumento modesto della proteinorrachia e glicorrachia normale), con assenza di batteri all'esame microscopico del centrifugato e alle colture; non si tratta in questo caso di forme cosiddette decapitate, in cui il germe causa della m. è stato ucciso ed è scomparso dal liquor a seguito di una terapia che ha preceduto la puntura lombare (evenienza ritenuta da molti AA. possibile soprattutto per quanto riguarda le m. meningococciche), bensì dell'esistenza di una lesione infiammatoria batterica in sede extrameningea (otite, otomastoidite, ascesso cerebrale) alla quale il liquor reagisce (a causa delle tossine prodotte dai batteri o per altro meccanismo) con la formazione di una m. purulenta abatterica. È evidente che appare necessario, in questi casi, provvedere alla terapia della lesione infiammatoria primaria, alla quale soltanto potrà seguire la normalizzazione del liquor.

Tra le rare m. secondarie a encefalite o encefalomielite virale vanno invece ricordate quelle da *virus dell'herpes simplex,* che possono accompagnare le più ampie lesioni tipicamente necrotizzanti del virus. Ciò può verificarsi sia nella meningoencefalite che si può accompagnare alla «poliviscerite maligna del neonato» da virus tipo 2 (tipo genitale: di tale virus il neonato si contagia durante il parto, se l'ostetrico non ha l'avvertenza — riconosciuta la vulvovaginite erpetica della donna — di praticare il parto cesareo) sia nella forma acquisita, causata più facilmente dal virus tipo 1 (orale).

Molto più rara ancora è la componente meningea che può accompagnare encefaliti da *Arbovirus* (encefalite pressoché sconosciuta in Italia, se si eccettua qualche caso di encefalite da zecche del tipo centro-europeo).

Lo stesso vale per malattie protozoarie esotiche, quale la tripanosomiasi africana (da *Tripanosoma gambiense* o *T. rhodesiense*) in cui la temibile encefalite, causa della cosiddetta malattia del sonno, trasmessa da varie specie di *Glossina,* può essere accompagnata da alterazioni liquorali, che passano peraltro sempre in secondo piano, rispetto alle lesioni encefaliche.

Per quanto concerne infine le m. che possono accompagnare infestazioni da metazoi (*cisticercosi, trichinosi,* e anche *ascaridiasi*), anche in questi casi la manifestazione principale è encefalitica, e il reperto liquorale risulta occasionale, anche se può essere suggestiva la presenza nel liquor di una certa quota di eosinofili.

Rimane da ricordare solo l'esistenza di una possibile componente meningitica nelle *nevrassiti postinfettive* e *postvaccinali* e nella cosiddetta *m. multiricorrente benigna di Mollaret.* Per quanto riguarda le prime, che possono seguire, con una frequenza dell'1‰, o anche minore, il morbillo, la rubeola, la varicella, il vaiolo e le vaccinazioni antivaiolosa o antirabbica, la rara componente meningitica che accompagna l'encefalite (convulsivante o comatosa in quella postmorbillosa, atassica in quella postvaricellosa, a tipo anche di mielite trasversa in altre forme) rappresenta in genere un segno prognostico favorevole, specialmente se essa predomina sulla restante sintomatologia.

Per quanto attiene alla m. di Mollaret, la cui etiologia è tuttora oscura, si tratta di una forma di m. sierosa ricorrente con crisi periodiche della durata di pochi giorni, intervallate da periodi di settimane o mesi di apiressia e di assenza di qualsiasi sintomo, evolventi per un periodo complessivo di 3-4 anni. Il liquor presenta una modesta pleiocitosi, caratterizzata, oltreché dalla presenza di linfociti, anche dalla presenza di cellule endoteliali. Di tale forma sono descritti rarissimi casi nella letteratura medica mondiale.

Bibliografia

AA. vari, *Maladies infectieuses et parasitaires,* I, II, in *Encyclopedie médico-chirurgicale,* Ed. Techniques, Paris.

Gsell O., Mohr W., *Infektionskrankheiten,* IV, 1967, Springer, Berlin.

Hoeprich P. D., *Infectious Diseases,* 1977, Harper & Row, Hagerstown.

McGee A. M., Kaiser A. B., *Acute Meningitis,* in Mandell G. L., Douglas R. G. jr., Bennett J. E., *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 1979, Wiley, New York.

Modai J., *Nouv. Presse Méd.,* 1980, **9**, 3615.

Tolentino P., *Meningiti,* in Fazio C., Loeb C., *Neurologia,* 1977, Universo, Roma.

PAOLO TOLENTINO

MENINGOCELE

F. *méningocèle.* - I. *meningocele.* - T. *Meningozele.* - S. *meningocele.*

Il meningocele è una protrusione che si forma lungo i punti di saldatura delle ossa del cranio e del canale vertebrale, costituita dalla dura madre o dalla pia o da tutte e due insieme e da liquor, e ricoperta o meno dai piani cutaneo e sottocutaneo.

È una condizione malformativa che in genere è presente fin dalla nascita e si ritrova in pazienti affetti da spina bifida (v.) e da cranio bifido (v. CRANIO).

V. anche: DISRAFIE (V, 390); NERVOSO SISTEMA, *malformazioni*; MIDOLLO SPINALE.

RED.

MENINGOCOCCO: V. MENINGITI; NEISSERIA GENERE; SETTICEMIE; WATERHOUSE-FRIDERICHSEN, SINDROME DI.

MENINGOENCEFALITI

F. *méningoencéphalites.* - I. *meningoencephalitides.* - T. *Meningoenzephalitiden.* - S. *meningoencefalitis.*

Definizione

Il termine meningoencefalite denota un'affezione nella quale il processo istologico che demarca l'infiammazione è simultaneamente localizzato alle meningi e al tessuto nervoso. In senso lato, il termine m. può abbracciare tutta la patologia infiammatoria del sistema nervoso. I rapporti di contiguità fra meningi e parenchima encefalomidollare sono infatti tali da non consentire una compromissione esclusiva dell'uno o dell'altro versante, se non in fase iniziale. Tuttavia, in senso più ristretto, il termine va limitato a quelle affezioni neurologiche infiammatorie nelle quali la sintomatologia clinica è a un tempo encefalica e meningea. Il termine m. va quindi usato in un contesto clinico e non anatomopatologico.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE MENINGOENCEFALITI

Forme a partenza encefalica

da virus
- arbovirus:
  - encefalite giapponese tipo B
  - encefalite di St. Louis
  - encefaliti equine americane
  - encefalite trasmessa da zecche
- enterovirus:
  - poliomielite
- herpesvirus:
  - encefalite da *herpes simplex*
- rabdovirus:
  - rabbia

da batteri
- ascesso cerebrale:
  - da stafilococco
  - da streptococco
  - da pneumococco
  - da *Proteus*

da protozoi
- amebe:
  - da *Entamoeba histolytica*
- plasmodi:
  - da *Plasmodium falciparum*
- tripanosomi:
  - da *Tripanosoma gambiense*
  - da *T. cruzi*

Forme a partenza meningea

da virus
- enterovirus:
  - coxsackie
  - ECHO

da batteri
- meningite cerebrospinale acuta:
  - da meningococco
  - da pneumococco
  - da *Haemophilus*
  - da stafilococco
  - da streptococco
  - da *Listeria*

da spirochete
- leptospirosi:
  - da *Leptospira pomonae* (malattia dei porcai)

da protozoi
- amebe:
  - da *Naegleria gruberi*

Forme inizialmente meningoencefaliche

da batteri
- meningoencefalite tubercolare
- neurobrucellosi

da spirochete
- meningoencefalite luetica

da funghi
- criptococcosi
- mucormicosi
- cladosporidiosi
- nocardiosi
- coccidioidomicosi
- istoplasmosi
- blastomicosi
- moniliasi
- actinomicosi

Classificazione

L'associazione di segni infiammatori encefalici e meningei può divenire clinicamente rilevante in affezioni infiammatorie a localizzazione inizialmente encefalica o a localizzazione inizialmente meningea. In alcuni casi il processo infiammatorio sembra colpire simultaneamente ambedue i versanti. Una classificazione di queste forme viene riassunta in tab. I.

Sintomatologia generale

I sintomi delle m. sono raggruppabili in tre categorie sindromiche.

Sindrome infettiva generale

È costituita da febbre, astenia, anoressia, modificazioni del quadro sieroproteico con aumento della VES, modificazioni del tasso leucocitario.

Sindrome encefalitica

È l'espressione della localizzazione parenchimale dell'infiammazione. I sintomi possono denotare una *sofferenza diffusa* o molto estesa dell'encefalo (disturbi dello stato di coscienza, che possono andare dal semplice obnubilamento del sensorio al coma profondo; sindromi psicorganiche, come stati di eccitamento, sindromi allucinatorie, sindromi deliranti, disturbi del comportamento, in genere a coscienza confusa e con disorientamento temporo-spaziale); oppure essere l'espressione di una *sofferenza focale* di alcune zone dell'encefalo, variabili in rapporto al tropismo dell'agente patogeno e alla sua via di penetrazione, e quindi in rapporto alla localizzazione prevalente del processo infiammatorio. I sintomi più frequenti sono disturbi della motilità di tipo piramidale, lateralizzati o confinati ad un arto; sintomi extrapiramidali sia di tipo acinetico-ipertonico sia di tipo ipercinetico (movimenti involontari soprattutto mioclonici); disturbi della serie afasico-aprassico-agnosica; sintomi cerebellari; deficit dei nervi cranici; sintomi di lesione midollare nelle forme a distribuzione ubiquitaria.

Un cenno a parte per la loro frequenza meritano le crisi epilettiche, che possono essere generalizzate *d'emblée* ma più spesso hanno un inizio focale polimorfo, per diventare in seguito generalizzate.

Sindrome meningea

È l'espressione della distribuzione del processo infiammatorio alle leptomeningi. I sintomi sono legati all'ipertensione endocranica, e all'irritazione delle sierose meningee e delle radici spinali nel loro transito intratecale. Sono costituiti da cefalea, vomito, aumento di tensione della fontanella bregmatica (nel lattante), e dai segni ipertonico-antalgici (rigidità nucale, resistenza ai movimenti di flessione del tronco, opistotono, atteggiamento a «cane di fucile», segno di Kernig, segni di Brudzinski).

Esami collaterali

Gli esami collaterali più importanti sono l'EEG e la T.A.C. per quanto riguarda la compromissione encefalica, e l'esame del liquor per quanto riguarda la compromissione meningea.

L'*EEG* è sempre alterato in presenza di un processo encefalitico; talora le alterazioni elettriche possono essere il primo segno di sofferenza cerebrale. Controlli ripetuti sono utili per valutare obiettivamente il decorso della malattia e l'evoluzione degli esiti del processo infiammatorio, in particolare dei focolai epilettogeni residui. Inoltre, essendo l'attività elettrica espres-

sione del livello funzionale della corteccia, l'EEG dà una misura del grado di compromissione della vigilanza.

Il tracciato può mettere in evidenza alterazioni diffuse, costituite da attività lente della banda theta (5-7 cpsec) e delta (1-3 cpsec); o segni di sofferenza focale, costituiti da focolai di onde puntute e/o onde lente.

La *T.A.C.* mette in rilievo zone ipodense di necrosi tessutale, focolai infiammatori che divengono iperdensi dopo somministrazione endovenosa di mezzi di contrasto iodati, o zone reattive di riparazione come la capsula che circonda un focolaio suppurativo.

L'*esame del liquor* (v.) mostra costantemente dati patologici, costituiti da aumento delle cellule, aumento delle proteine, e aumento delle immunoglobuline di provenienza tessutale.

Decorso

Si possono riconoscere tre modalità fondamentali di decorso. Nelle m. *acute* (tipiche, ad es., delle forme virali e della m. batterica) l'esordio è improvviso, con febbre, cefalea, vomito e compromissione precoce del livello di coscienza, e con crisi convulsive. Nelle *forme subacute* (caratteristiche, ad es., della forma tubercolare) l'esordio è più subdolo, con segni di compromissione encefalica e meningea che si sviluppano nel giro di giorni o di settimane. Alcune volte la localizzazione del processo infiammatorio dà un'impronta chiaramente focale, di tipo pseudotumorale, come nelle forme necrosanti temporobasali, tipiche delle infezioni cerebrali da virus dell'*herpes simplex*. Nelle m. *croniche* (caratteristiche, ad es., delle infezioni micotiche) i sintomi esordiscono lentamente, nel giro di settimane o mesi, e assumono l'aspetto di una m. con importanti segni a focolaio (paralisi dei nervi cranici, crisi epilettiche a partenza focale).

Esiti

Anche nelle forme curabili con terapie specifiche non sempre si ha la *restitutio ad integrum*. Gli esiti sono sia encefalici che meningei. Fra i primi sono frequenti i focolai epilettogeni, che divengono fonte di crisi comiziali ricorrenti; e i disturbi psichici sotto forma di decadimento mentale o, nel bambino, di arresto e ritardo dello sviluppo psichico. Fra i secondi spiccano le ostruzioni delle vie di deflusso del liquor o l'ostacolo al riassorbimento del liquor, che diventano cause di idrocefalo.

Per quanto riguarda la via di penetrazione degli agenti infettivi, il processo anatomopatologico che sottende l'infiammazione, i sintomi specifici delle varie forme etiologiche e la loro terapia, si rimanda alle voci MENINGITI, ENCEFALITI e alle rispettive etiologie.

Bibliografia

Bartorelli C., Berengo A., *La toxoplasmosi*, 1964, Pozzi, Roma.
Bonnal J., Desouns P., Duplay J., *Les abscès encephaliques à l'ère des antibiotiques*, 1960, Masson, Paris.
Cairns H., Smith N. V., *J.A.M.A.*, 1950, **144**, 92.
Edwards Y. E., Sutherland J. M., Tyrer J. H., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1970, **33**, 415.
Manfredi M., *Encefaliti*, in *Neurologia*, 1977, Universo, Roma, p. 607.
McKendrik G. D. W., *Lancet*, 1954, **2**, 510.
Tolentino P., *Meningiti*, in Fazio C., Loeb C., *Neurologia*, 1977, Universo, Roma, p. 578.

MARIO MANFREDI

MENISCHI: v. ARTICOLAZIONI (II, 1038; 1067); GINOCCHIO (VII, 222; 242); SPORT, MEDICINA DELLO.

MENKES, MALATTIA DI

Descritta per la prima volta da Menkes, nel 1962, con il nome di malattia da malassorbimento del rame legata al cromosoma sessuale X, fu successivamente riportata da vari AA. sotto dizioni diverse, quali tricopolidistrofia, malattia di Menkes, malattia dei capelli secchi o malattia dei capelli nodosi (*kinky hair syndrome*).

È una malattia recessiva legata al cromosoma sessuale X, che ha un'incidenza di 1:35.000 neonati ed è dovuta a un'alterazione del metabolismo del rame; si manifesta con un'ipocupremia dovuta ad un difettoso trasporto del rame a livello gastrointestinale. La prima fase, l'assorbimento nella cellula intestinale, non appare alterata, mentre sembrano essere bloccati sia il trasporto intracellulare che il trasporto dalla cellula intestinale. La ceruloplasmina plasmatica appare diminuita. La malattia colpisce soggetti maschi presentanti, alla nascita, una notevole incidenza di prematurità e una certa iposomia. Dopo qualche settimana, compare il peculiare sintomo a carico dei capelli che appaiono secchi, depigmentati, grossi o riuniti a ciuffi; possono associarsi malformazioni ossee, quali sterno carenato, piede talo equino varo e malformazioni a carico delle dita.

La malattia esordisce con crisi convulsive, generalizzate o focali, o crisi miocloniche, che difficilmente cedono agli anticonvulsivanti, difficoltà all'alimentazione, caratterizzata da frequenti gastroenteriti cui segue un progressivo deterioramento psicomotorio.

Le alterazioni del S.N.C. sono rare e caratterizzate prevalentemente da spasticità iniziale seguita da ipotonia.

Frequenti sono le fratture delle metafisi ossee dovute al disordine del metabolismo del rame.

La morte interviene per malattie intercorrenti in età prescolare. L'EEG mostra alterazioni di tipo epilettico sia focali che plurifocali e, raramente, il quadro della ipsaritmia.

L'angiografia cerebrale mette in evidenza arterie tortuose, soprannumerarie, e con decorso anomalo; analoghe anomalie vascolari intervengono a livello viscerale e a carico delle arterie terminali.

La pneumoencefalografia evidenzia un'atrofia generalizzata. La T.A.C., oltre l'atrofia cerebrale e la dilatazione ventricolare, mostra in alcuni casi la raccolta a livello subdurale di liquor e aree multifocali d'infarto ischemico secondarie all'anomalia vascolare.

La somministrazione di solfato di rame endovena determina un miglioramento solo transitorio della malattia.

Bibliografia

Bernstein P., Byers P. H., *Disorders of Collagen Metabolism*, in Bondy P. K., Rosemberg L. E. eds., *Metabolic Control and Disease*, 1980, Saunders, Philadelphia, p. 1124.
French J. H., in Vinken P. J., Bruyn G. W. eds., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 29, 1977, North-Holland, Amsterdam, p. 279.
Menkes J. H. *et al.*, *Pediatrics*, 1962, **29**, 764.
Seay A. R. *et al.*, *Neurology*, 1979, **29**, 304.

PINA PAOLELLA

MENOMETRORRAGIA

F. *ménométrorragie*. - I. *menometrorrhagia*. - T. *Menometrorrhagie*. - S. *menometrorragia*.

Con questo termine viene indicata una perdita ematica, a provenienza uterina, superiore alla norma per quantità e per durata, che si presenta in corrispondenza del flusso mestruale e si continua e si ripete nell'intermestruo. Come dice il termine, si tratta dell'associazione di una menorragia con una metrorragia.

V. METRORRAGIA.

RED.

MENOPAUSA

F. *ménopause.* - I. *menopause.* - T. *Menopause.* - S. *menopausia*; *menopausis.*

SOMMARIO

Definizione e generalità

Con il termine menopausa si intende l'arresto definitivo delle mestruazioni dovuto ad esaurimento della funzione ovulatoria. Come tale, ove si prendesse in senso letterale, esso dovrebbe essere riferito all'ultimo ciclo mestruale, in contrapposizione al menarca (v.); la m. è parte del climaterio femminile, periodo assai più lungo volto ad indicare la transizione fra l'età in cui l'ovulazione è ancora possibile e quella in cui non è più possibile (v. CLIMATERIO).

In realtà, nell'accezione più comune, adottata sia dalle donne che dai medici, il termine m. viene impropriamente confuso con quello di climaterio; si ricorda invece che mentre il termine m. indica la perdita irreversibile e definitiva della possibilità di ovulare (e di concepire), il termine climaterio (v.) sta ad indicare quel complesso di trasformazioni anatomofunzionali e cliniche che corrispondono alla fisiologica involuzione delle ovaie e di cui la cessazione delle mestruazioni e della funzione riproduttiva (la m. appunto) non rappresenta che un evento.

Assai spesso, riferendosi alla m., si è soliti sottolineare, più che la specifica perdita di potenzialità ovulatoria, la perdita definitiva delle capacità riproduttive. Da questo continuo insistere sull'incapacità riproduttiva deriva la errata convinzione, di molte donne, che la m. possa anche essere provocata dall'asportazione dell'utero.

Per la m. determinata da interventi terapeutici (castrazione radiologica, farmacologica e chirurgica), v. CASTRAZIONE (III, 1119).

Fisiologia

I meccanismi che regolano l'inizio della m., ossia la rapida involuzione dell'apparato follicolare dell'ovaio, sono ancora poco chiari. Probabilmente, al pari della pubertà, questo processo di involuzione inizia lontano nel tempo, qualche anno prima della cessazione dei flussi, in un periodo che può anche essere di più anni, indicato genericamente con il nome di «perimenopausa» o «premenopausa» e che fa parte più propriamente del climaterio. La riduzione più o meno graduale dell'attività follicolare rappresenta probabilmente il fattore principale: la ridotta sensibilità follicolare agli stimoli gonadotropi e la diminuita produzione di estradiolo rimuovono l'inibizione esercitata sul sistema diencefalo-ipofisario. Ciò si estrinseca in una più elevata produzione di gonadotropine, soprattutto e più precocemente di FSH (ormone follicolostimolante). Quando la m. venga indotta chirurgicamente, a seguito di ovariectomia, l'incremento delle gonadotropine è generalmente apprezzabile già dopo 10-15 giorni. Tale incremento è espressione di una maggiore produzione di FSH e LH dal momento che la clearance metabolica rimane invariata.

I livelli di gonadotropine, una volta elevati, rimarranno tali per tutto il resto della vita, a documentare l'irreversibile scomparsa della funzione follicolare.

L'incremento di attività gonadotropino-secernente, con prevalente produzione di FSH, determina un rapporto FSH/LH superiore ad 1, con fluttuazioni estremamente elevate di entrambe le gonadotropine e con picchi non necessariamente coincidenti di FSH e di LH, succedentisi ad intervalli di ca. 20 min. La risposta ipofisaria, sollecitata dal fattore ipotalamico che regola la secrezione di gonadotropine (Gn-RF: *Gonadotropin Releasing Factor*) è elevata, sia in termini assoluti sia come incremento percentuale rispetto agli elevati valori basali (v. IPOTALAMICI FATTORI).

A livello dell'ovaio il processo involutivo si esprime in una graduale riduzione di tutte le sue dimensioni. L'aspetto diventa quello di un tessuto duro, fibroso, scarsamente lucente, bozzoluto, privo di segni recenti di cicatrici follicolari o luteiniche. A livello microscopico la nota dominante è data dall'atresia follicolare, fibrosa e cistica.

A queste modificazioni anatomiche fanno seguito profonde modificazioni della funzione endocrina dell'ovaio: la produzione ovarica di estrogeni si riduce notevolmente, tanto che i tassi circolanti non vengono ulteriormente ridotti dalla ovariectomia. Ciò nonostante, quando si dosino gli estrogeni nelle urine e nel plasma di donne in m., se ne ritrovano sempre quantità significative, spesso non inferiori a quelle presenti nella prima parte del ciclo ovulatorio. La spiegazione del persistere di questa estrogenemia, nonostante la scarsa secrezione ovarica, è da ricondurre a una produzione extragonadica, evidenziata da Siiteri e MacDonald, realizzata per conversione (aromatizzazione) degli androgeni in estrogeni: ossia sostanze principalmente prodotte dai surreni, quali l'androstenedione, verrebbero metabolizzate in tessuti non ghiandolari, quali quello adiposo, o nel fegato o in alcuni nuclei ipotalamici, e forse ubiquitariamente, con una produzione soprattutto di E_1(estrone) e in parte di E_2(estradiolo). Fattori capaci di influenzare questo processo sembrano essere l'età, il peso, l'atteggiamento costituzionale.

L'ovaio tuttavia manterrebbe, anche dopo la m., una sia pur modesta capacità endocrina, espressa dalla sintesi di testosterone e androstenedione, sostenuta dalle cellule dello stroma ovarico, iperplastico nel 75% di donne in m., e dalle cellule dell'ilo, equivalenti, per molti versi alle cellule leydigiane.

Modificazioni fisiopatologiche associate alla menopausa

Apparato genitale

Tutte le modificazioni manifestantesi nell'apparato genitale sono quasi esclusivamente dipendenti dalla ridotta produzione di estradiolo. Spesso tuttavia, in quel periodo indefinito di premenopausa, alla irregolare produzione estrogenica conseguono segni diversi, che impongono una differenziazione. Nell'*utero* la presenza di *poussées* estrogeniche, non associate a secrezione ottimale di progesterone, induce frequentemente iperplasie glandulocistiche, con ispessimento della mucosa e dell'organo *in toto.* Di ciò si ha evidenza nel ricorrente manifestarsi di flussi pseudomestruali, atipici per entità, frequenza e durata. Quando invece la situazione endocrina si sia stabilizzata l'utero risente della ridotta produzione di estradiolo riducendosi in tutti i suoi diametri, mentre l'endometrio va incontro a progressiva atrofia assottigliandosi e divenendo sempre più povero di ghiandole interposte nello strato epiteliale ridotto.

Analoghi segni di involuzione si realizzano nella vagina e nella vulva. Il ridotto trofismo vaginale e la minore acidità, spesso favoriscono flogosi microbiche persistenti che

aggravano i segni distrofici, producendo fastidiose vaginiti. I reperti colposcopici generalmente evidenziano una pressoché assente secrezione da parte delle ghiandole cervicali, e atrofia delle cellule epiteliali della *portio*.

Sistema endocrino

Nella m., oltre alla involuzione dell'ovaio e alla ridotta produzione di estrogeni, si notano: *a*) integra funzione del sistema ipotalamo-ipofisario, associata però alla già descritta iperincrezione gonadotropa; *b*) iperplasia della ghiandola surrenale, soprattutto a carico della zona fascicolata della corteccia; *c*) iperfunzione della tiroide, anche se a volte si hanno quadri di ipotiroidismo.

Cute

La cute presenta le caratteristiche non solo dell'ipoestrogenismo (cloasma, etc.), ma anche segni di irsutismo: Muslick rileva presenza di peluria sul labbro superiore e sul mento in ca. il 75% di donne dopo la m.

Apparato urinario

Una discreta e progressiva atrofia della muscolatura uretrale e la scomparsa del connettivo periuretrale di sostegno producono generalmente una minore efficacia dei sistemi di continenza, che si può evidenziare anche con tecniche manometriche. Analoghi processi di atrofia, a carico della muscolatura vescicale, comportano un maggiore ristagno dell'urina, elemento predisponente alle infezioni microbiche.

Sistema osseo

Dopo la m. le donne vanno incontro, frequentemente, ad *osteoporosi*: è ancora motivo di dibattito, tuttavia, se questa sia un effetto della carenza estrogenica o sia soltanto legata alla senescenza. Di per sé l'osteoporosi deriva non tanto da una ridotta formazione di tessuto osseo, bensì da un accresciuto riassorbimento osseo, *forse dovuto ad un prolungato metabolismo negativo del calcio.*

In accordo con ciò, nelle donne in m., specie dopo m. artificiale, si osserva un incremento della calcemia e della calciuria, e dell'eliminazione del fosforo e della idrossiprolina, tutti espressione del *turnover* del collagene, in generale, e del riassorbimento osseo in particolare.

Altri fattori, oltre agli estrogeni, possono essere coinvolti nell'entità e rapidità delle manifestazioni osteoporotiche: da quelli razziali al contenuto di fluoruro nell'acqua. È possibile anche che l'azione degli ormoni sessuali possa esprimersi con osteoporosi solo quando ad un loro deficit si associ un difetto intrinseco delle cellule ossee e una disregolazione dipendente dalle paratiroidi. In tal senso alcuni AA. fanno notare come non vi siano apprezzabili differenze nella estrogenemia di donne in m. con e senza segni di osteoporosi.

Gli studi di Laitinen sembrano suggerire che le modificazioni indotte dall'età nella matrice del collagene possano, almeno parzialmente, essere responsabili di molte alterazioni osteoporotiche.

Apparato cardiovascolare

Il disordine circolatorio che più frequentemente si ha nella m. è costituito dalle cosiddette «vampate di calore» e dalle sudorazioni notturne; non sono rari il cardiopalmo e le extrasistoli.

Molte incertezze sussistono sul ruolo della carenza di estrogeni nel determinismo dell'infarto del miocardio e nella genesi dell'aterosclerosi. Per quanto diverse statistiche evidenzino una maggiore incidenza di questi due processi morbosi in donne dopo la m., specie se artificiale e prematura, la scarsa conoscenza di precisi meccanismi patogenetici, la poca disponibilità di precoci indici diagnostici lasciano aperte diverse ipotesi interpretative.

Sistema nervoso

Oltre ai disturbi neurovegetativi che determinano le vampate e le sudorazioni profuse, la m. si accompagna spesso a instabilità emotiva, irritabilità, stati d'ansia, insonnia, cefalea, vertigini. Sono poi note le psicosi maniacodepressive e paranoidi, cosiddette *climateriche*, quando la loro insorgenza abbia luogo solo in occasione del climaterio; come è ovvio in m. possono aversi più facilmente, in donne già colpite dalla malattia, ricadute di psicosi maniacodepressive e schizofreniche.

Menopausa e tumori della mammella

Per quanto concerne i tumori della mammella in m., la loro prognosi più favorevole e il trattamento diversificato da quelli in età feconda, v. MAMMELLA.

Diagnosi

Quando una donna di 45-50 anni, che presentava flussi mestruali sempre regolari, riferisce la scompara delle mestruazioni e l'apparire di un corteo di sintomi vasomotori, consistente in improvvise vampate succedentesi più volte ed a brevi intervalli, e/o in profuse sudorazioni notturne, l'ipotesi che si tratti di m. è talmente immediata che in genere è la stessa paziente a formularsi la diagnosi.

Ciononostante non sempre il quadro clinico è di tale evidenza. A volte l'incompletezza dei sintomi, o l'età inappropriata, o il rilievo anamnestico di interventi chirurgici non ben definiti sull'ovaio, o ancora la presenza, da tempo, di alcuni periodi di amenorrea, possono suscitare una serie di incertezze diagnostiche, tali da confondere quadri patogenetici diversi, o da prolungare il rischio di gravidanze indesiderate o da rendere meno pronta l'attuazione di eventuali provvedimenti terapeutici di supporto. Ciò perché non sempre esaurimento dei follicoli ovarici e cessazione dei flussi mestruali sono strettamente correlati, così come lo stato di amenorrea che consegue alla m. è tutt'altro che esclusivo di questa condizione.

Si è detto prima come, malgrado l'ovaio riduca quasi a zero la produzione di estrogeni, possa lo stesso esservi una estrogenemia significativa (non diversa da quella presente in fase follicolare di un ciclo ovulatorio), risultante da processi di conversione che si verificano in sede extraovarica. Ciò fa si che non solo i dosaggi ormonali di estrogeni risultino poco discriminanti, ma che lo stesso endometrio possa ancora essere stimolato, e mestruare, producendo flussi atipici e irregolari, capaci di mascherare la scomparsa di follicoli.

Da tutto ciò deriva la necessità, in moltissimi casi, di poter porre diagnosi di m. prescindendo dalle ricorrenze mestruali e dall'età, ma tenendo presente che caratteristicamente, allorquando l'ovaio venga asportato e vada incontro a profonda involuzione, nel termine di 15-30 giorni, l'ipofisi reagisce aumentando la dismissione di gonadotropine, soprattutto di FSH. Pertanto il riscontro, in *dosaggi ripetuti due o tre volte delle gonadotropine ipofisarie*, di valori elevati (per i valori delle gonadotropine cfr. tab. X della voce GONADOTROPI ORMONI, VII, 571-572), con un *rapporto FSH/LH superiore ad 1*, può sempre essere assunto quale prova di grave insufficienza ovarica primitiva, generalmente irreversibile.

Solo nel caso di *ovaio resistente*, di disgenesie ovariche, l'indagine diagnostica dovrà anche avvalersi di una biop-

sia ovarica che escluda l'eventuale presenza di follicoli, più o meno refrattari agli alti livelli circolanti di gonadotropine endogene.

Terapia estrogenica in menopausa: bilancio clinico e socioculturale

In teoria una somministrazione di estrogeni che avesse una funzione suppletiva dovrebbe essere rivolta unicamente a prevenire o correggere i sintomi specificamente dovuti ad un *patologico deficit estrogenico*. Tali sintomi si manifestano in condizioni diverse dalla m., ad es. nelle disgenesie ovariche; nei casi di amenorrea primaria o con precoce e grave insufficienza ovarica, spontanea o provocata. Questi casi, tuttavia, rappresentano soltanto un piccolo gruppo di pazienti, che generalmente si rammaricano più per la sterilità che caratterizza il gruppo, piuttosto che per i sintomi da deficit ormonale.

L'altro gruppo, invece, assai più cospicuo, è rappresentato da donne che sollecitano una terapia endocrina volta a compensare la seppur *fisiologica riduzione dei livelli ormonali* che si verifica in m.

L'assunto, però, per cui un evento fisiologico, come la m., necessiti sempre di provvedimenti terapeutici, appare viziato da una serie di equivoci che ne costituiscono la premessa e da una sopravvalutazione dei risultati ottenuti con la terapia estrogenica. La perdita di ogni potenzialità riproduttiva, palesemente documentata dalla scomparsa dei flussi mestruali, costituisce un punto di riferimento così importante per la donna da essere considerata come *causa* di una serie di disturbi propri della cosiddetta «età critica». Ciò fa trascurare altri fattori etiologici forse meno evidenti, ma di eguale se non di maggiore importanza, quali l'età più avanzata, i possibili squilibri affettivi che si producono nel contesto familiare, le abitudini alimentari improprie, l'esagerata riduzione dell'attività fisica, talora le ridotte gratificazioni nei sentimenti e nel lavoro. A questa erronea e automatica indentificazione fra m. e «malanni della terza età», si è aggiunta la mistificazione dello slogan «donna per sempre», quasi un'eterna giovinezza, proposto negli anni '60, per tutte le donne che assumevano estrogeni dopo la m. Sicché, mentre da un canto veniva avvalorata la dipendenza dalla m. di tutti i malanni dell'età evolutiva, dall'altro gli estrogeni venivano propagandati come una sorta di panacea a portata di mano.

A venti anni di distanza molti degli effetti, reclamizzati, degli estrogeni sono stati ridimensionati, evidenziando spessissimo la natura *placebo* di tali farmaci. Si è visto cioè come manchi qualsiasi evidenza di reali benefici sul trofismo della cute, dei capelli, delle unghie, sulla cefalea o sulla artrite, o ancora contro la riduzione della *libido*.

Analogamente, la speranza riposta negli stessi ormoni per prevenire o correggere l'atrofia del seno o per modificare la distribuzione del tessuto adiposo o minimizzare alcuni danni estetici, appare del tutto ingiustificata. Ciò perché gran parte di questi sintomi sono legati al processo di invecchiamento e pertanto scarsamente o per nulla reversibili con l'uso di estrogeni. È molto più facile che una buona attività fisica, un buon livello di vita, regolari e appropriati regimi dietetici, ottimali condizioni climatiche e moderazione nel fumo, assieme a riuscite attività lavorative e ricreative, possano modificare alcuni dei sintomi indesiderati, agendo in maniera assai più efficace e salutare.

Le principali indicazioni ad un trattamento con estrogeni sono costituite dai sintomi ormai classici, quasi patognomonici, del climaterio: segni di instabilità vasomotoria, quali le cosiddette *vampate* (spesso da 10 a 20

TAB. I. PRINCIPALI PREPARATI A BASE DI ESTROGENI IMPIEGATI NELLA MENOPAUSA IN ITALIA

Estrogeni «naturali» ottenuti per estrazione		
Estrone solfato sodico		
	Premarin® (Ayerst)	Compresse 0,3-0,625-1,25-2,5 mg; crema vaginale 62,5%; compresse vaginali 1,25 mg
	Emopremarin® (Ayerst)	Fiale intramuscolo 20 mg/5 ml
	Equormon® (Ion)	Confetti 1,5 mg
Estrogeni «naturali» ottenuti per sintesi		
Estradiolo		
Benzoato di estradiolo	Benztrone® (Samil)	Fiale intramuscolo 5 mg
Benzoato di estradiolo	Progynon B oleoso® (Schering)	Fiale intramuscolo 5 mg
Estradiolo	Progynon Balsamo® (Schering)	Pomata 0,01%
Estradiolo valerato	Progynova® (Schering)	Confetti 1-2 mg; gocce 4 mg/ml
Estrone		
Estrone	Cristallovar® (Ibi)	Gocce 1 ml = 300 U.I.
Estrone solfato	Ladiben® (Serono)	Capsule 0,625-1,25-2,5 mg
Estriolo		
Estriolo	Ovestin® (Ravasini)	Compresse 1 mg; fiale intramuscolo 1 mg
Quinestradolo (3-ciclopentiletere di estriolo)	Colpovis® (Vister)	Capsule 0,25 mg
Quinestradolo (3-ciclopentiletere di estriolo)	Colpovis forte® (Vister)	Capsule 1 mg
Preparati «sintetici» ad azione e struttura estrogeniche		
Etinil-estradiolo		
Etinil-estradiolo	Etinil-estradiolo Pabyrn® (Samil)	Compresse 0,01-0,05-0,1-1 mg
Quinestrolo (3-ciclopentiletere di etinil-estradiolo)	Estrovis® (Vister)	Capsule 25 µg

per ora !), le profuse sudorazioni notturne, e i segni da atrofia del tratto urogenitale, assai spesso evidenti sotto forma di dispareunia o di disturbi vescicali. Verso tali sintomi la somministrazione di estrogeni appare molto efficace.

L'*osteoporosi* oggi rappresenta un importante problema sanitario, con una elevata morbilità dovuta alle frequenti fratture, con un costo di spese sanitarie che, negli U.S.A. ammonta a ca. 1000 miliardi/anno. La sua maggiore incidenza negli anni successivi alla m. ha rappresentato una delle indicazioni più importanti e dibattute della terapia estrogenica. Allo stato attuale l'effetto degli estrogeni sembrerebbe essere quello di inibire aspecificamente l'attività delle paratiroidi, prevenendo il riassorbimento osseo. Pertanto la terapia estrogenica più che rimpiazzare le strutture ossee già riassorbite mirerebbe soltanto ad un'azione preventiva. Una volta sospesa si avrebbe una accelerata perdita ossea, tanto che le condizioni eguaglierebbero quelle di donne che non sono state sottoposte a terapia. Pertanto, affinché la terapia produca una reale prevenzione dell'osteoporosi, è necessario che essa venga instaurata precocemente ed effettuata per lunghi periodi.

Quando si reputi opportuno instaurare una terapia estrogenica, occorre ricordare che la scelta fra i diversi composti ormonali non è priva di controversie. Una prima difficoltà emerge nella scelta fra *composti sintetici* e *composti naturali* (tab. I).

La mancanza di un dosaggio equivalente, che consenta una valida comparazione, e di parametri biologici, che permettano un efficace paragone, rendono estremamente difficile una scelta clinica fra le due classi di composti. Allo stato attuale gran parte della sperimentazione, basata su test *in vitro* della coagulazione, lascia preferire i composti naturali, il cui consumo rappresenta ca. l'85% di tutte le preparazioni estrogeniche impiegate nel 1977.

La durata, il dosaggio e la via di somministrazione del trattamento con estrogeni dipendono dagli obiettivi che il medico e la paziente vogliono raggiungere. Quando la maggiore preoccupazione è rappresentata dalle cosiddette vampate, allora la terapia può essere di durata relativamente breve. Tuttavia dal momento che i sintomi vasomotori non sembrano strettamente correlati con i livelli di estrogeni circolanti può essere *difficile indicare un dosaggio che si adatti a qualsiasi donna in m.* Secondo alcuni AA. il trattamento dovrebbe essere proporzionale all'efficacia terapeutica, fino alla minima dose che produca scomparsa delle «vampate». Altri AA., tuttavia, fanno notare che, proprio per la scarsa correlazione fra dose di estrogeni ed effetto vasomotorio, è possibile che, così facendo, si superino abbondantemente i limiti di un trattamento suppletivo, e si passi nell'ambito di una pesante terapia farmacologica, con diversi e possibili effetti collaterali (tab. II).

Nell'atrofia genitale e nella dispareunia, il trattamento può agevolmente essere effettuato per via locale, con applicazione di creme vaginali, con durata regolabile in base alla scomparsa dei sintomi. Questa via di somministrazione, pur non essendo del tutto innocua, stante la possibilità di un significativo assorbimento sistemico, presenta alcuni vantaggi sulla somministrazione orale. Questa infatti, per essere attiva, rende necessaria una A-alchilazione che, se da un canto stabilizza i composti aumentandone l'efficacia, dall'altro produce una serie di effetti sistemici, non esclusi quelli indesiderati sulla coagulazione.

Il problema è più rilevante nel caso della prevenzione della *osteoporosi* (v.), condizione in cui, come si è detto, la terapia necessita, per essere efficace, di essere instaurata *precocemente* e mantenuta *per tempi lunghi.* Va subito notato che l'impiego di dosi elevate, propagandato con il termine di terapia sostitutiva, e sostenuto come capace di assicurare una continua giovinezza, pare oggi, alla luce dei fatti, ambizioso e deludente. Nelle casistiche controllate criticamente si sono osservati rari miglioramenti, ed a volte peggioramenti, specie quando esisteva il rischio di complicanze tromboemboliche. Inoltre si è registrata, con un'incidenza piuttosto elevata, la comparsa di spiacevoli e non lievi sintomi collaterali, dalla fastidiosa tensione al seno, alla nausea e vomito, fino alla ritenzione idrica o alla possibilità di frequenti metrorragie con il rischio di una iperstimolazione endometriale.

Sicché, allo stato attuale, sembrerebbe assai più utile mantenersi su dosi basse, senza mai superare gli 0,3-0,625 mg/*die* di estrogeni coniugati, o 0,01-0,02 di etinilestradiolo (tab. I). Malgrado spesso vengano considerati livelli insufficienti per essere efficaci, anche questi sembrano essere troppo elevati per poterli definire come dosaggi «fisiologici». Infatti dosando i livelli della proteina vettrice, la SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*), si è visto che anche con dosi di 0,625 mg di estrogeni coniugati, si hanno livelli più elevati di SHBG di quanto osservabile in donne con normali ovulazioni, segno indiretto che, con quel regime terapeutico, si raggiungono livelli superiori alla norma.

Malgrado alcuni indubbi benefici, la percentuale di

TAB. II. PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI E PROBABILI CONSEGUENZE CLINICHE DELL'USO DEGLI ESTROPROGESTINICI

Principali effetti collaterali	Probabili conseguenze cliniche
Metabolismo lipidico	
Aumento del contenuto epatico del colesterolo associato a riduzione del tasso sierico (*)	colelitiasi
Aumento dei trigliceridi plasmatici (*)	malattie cardiovascolari
Metabolismo glicidico	
Ridotta tolleranza al glicoso (*)	alterazione della curva glicemica; moniliasi vaginale
Coagulazione del sangue	
Aumento dei fattori VI, VIII, IX, X e fibrinogeno (*)	tromboflebiti
Diminuzione del fattore antitrombina III (*)	tromboembolie
Cute	
Stimolazione della produzione di melanosomi (*) (**)	cloasma
Ricambio idro-salino	
Aumento del riassorbimento di sodio (*) (**)	edema; aumento della pressione arteriosa; aumento di peso
Aumento dell'eliminazione di potassio (*) (**)	crampi muscolari
Riduzione della sintesi di Vit. B_6 (*)	sindrome depressiva

(*) = effetto estrogenico
(**) = effetto progestinico

TAB. III. SCHEMA DI TRATTAMENTO SEQUENZIALE ESTROPROGESTINICO
(da Campbell *et al.*)

Per 21 giorni consecutivi *:
Estrogeni naturali (0,625-1,25 mg), oppure
Estradiolo valerato (1-2 mg), oppure
Etinil-estradiolo (0,01 mg)

Dal 10° al 21° giorno di tale ciclo di terapia si associa un progestinico.

* La dose dell'estrogeno è variabile in relazione alla sintomatologia da menopausa.

donne che trae beneficio sicuro da un trattamento con estrogeni è difficile da valutare.

Il trattamento con estrogeni può anche risultare dannoso, aumentando il rischio di neoplasie, accidenti cardiovascolari e di altra patologia. Anche per quanto concerne l'osteoporosi, malgrado siano evidenti alcuni benefici sul metabolismo osseo, l'incidenza delle fratture non mostra ancora sensibili miglioramenti. Ciò in parte perché le fratture sono spesso in rapporto con il tipo di vita, più o meno dinamica, in parte perché è difficile valutare, su larga scala, gli effetti di una terapia preventiva.

Ma è soprattutto importante la possibilità che il trattamento cronico con estrogeni possa aumentare il *rischio di neoplasie*. In uno studio condotto su donne isterectomizzate trattate con estrogeni non si è dimostrata alcuna maggior incidenza di tumori. Tuttavia, in donne che conservano l'utero, la somministrazione continua di estrogeni si mostra associata, dopo circa sette mesi, ad iperplasia ghiandolare cistica, o ad iperplasia atipica. Queste osservazioni implicano la necessità di effettuare il trattamento in forma ciclica (tab. III) più che continua, consentendo periodi di regressione che limitano il rischio di iperplasia. A tal fine viene da molti suggerito l'impiego del progesterone (ad es. noretisterone 2,5 mg/*die*), volto a favorire la desquamazione dell'endometrio, e rivelatosi efficace nel prevenire l'iperplasia.

Questa strategia viene da alcuni AA. considerata più fisiologica, capace cioè di mimare in qualche modo ciò che normalmente si verifica nel corso del periodo riproduttivo. In tal senso è interessante notare che l'effetto protettivo dei progestinici si esplicherebbe soltanto se la somministrazione si prolunga almeno per 12 giorni, in analogia alla durata della normale fase luteinica. Malgrado un maggiore e ben documentato effetto desquamante, l'utilizzazione di questo trattamento ciclico è ancora in fase troppo iniziale perché si possa trascurare il periodico controllo istologico dell'endometrio, da effettuare in ogni donna in m. sotto trattamento ormonale.

La possibilità che il trattamento con estrogeni produca un maggior sviluppo di neoplasie trova supporto nell'incidenza del *cancro dell'endometrio*, significativamente aumentata negli ultimi 10 anni negli U.S.A.

Tuttavia, malgrado questi indici di maggior frequenza, il tasso di mortalità per neoplasie endometriali non sembra essere per nulla aumentato, suggerendo che, al di là di diagnosi più precoci, vi possa essere qualche errore negli studi retrospettivi, o nelle valutazioni istologiche, responsabili di una sovrastima del numero dei casi di cancro dell'endometrio. Tale ipotesi è tutt'altro che remota considerando che una diagnosi differenziale tra iperplasia atipica e carcinoma endometriale spesso necessita di ripetuti prelievi endometriali, intervallati dalla somministrazione di progesterone: in tali condizioni è possibile vedere che mentre nella iperplasia atipica l'endometrio assume l'aspetto secretivo, ciò non succede nel caso di carcinoma.

Tutti quanti si è naturalmente d'accordo sul fatto che, durante il trattamento, le donne dovrebbero essere in qualche modo monitorizzate. Tuttavia le opinioni sono completamente contrastanti su quanto si deve fare, che tipo di controllo effettuare e con quale frequenza. Senza dubbio, poiché ca. l'1% delle pazienti con iperplasia semplice e ben il 40% di quelle con iperplasia atipica, svilupperanno una degenerazione neoplastica, sembra abbastanza importante che, prima di ogni trattamento, si giunga ad un efficace riconoscimento di questi casi di iperplasia. In questo contesto è utile ricordare che le perdite ematiche, cicliche o irregolari, hanno scarsissimo valore diagnostico. Condizioni di normalità o di iperplasia endometriale sono state trovate indifferentemente associate sia con perdite, cicliche o irregolari, che con assenze mestruali. Pertanto, l'unica misura diagnostica preventiva sembra fondarsi sul prelievo ripetuto, ad intervalli regolari, di frammenti endometriali. Con ciò si terrà conto del fatto che lo sviluppo *ex novo* di una iperplasia richiede in genere due anni, e che una forma iperplastica può anche ricomparire dopo regressione ottenuta con progesterone.

Qualche rilievo merita di essere fatto sull'efficacia dei sistemi di prelievo endometriale. Quando la biopsia venga effettuata con cannula ad aspirazione, tecnica molto impiegata su donne visitate in ambulatorio, è possibile che il prelievo interessi parti molto circoscritte dell'endometrio, producendo errori diagnostici per sottostima. A tale riguardo vale forse la pena ricordare che una sottostima è anche possibile impiegando il più tradizionale raschiamento, poiché mediamente, con questa tecnica, si rimuove non più del 50% del tessuto endometriale, con il rischio di non «vedere» alcuni tipi di lesioni, specie se *circoscritte* come quelle a focolaio.

La presenza, nel contesto del tessuto mammario di cellule bersaglio per gli estrogeni, e il riscontro di adenopatie fibrose in casi di iperestrogenismo con deficit di progesterone, hanno fatto ipotizzare una maggiore incidenza del *carcinoma della mammella* in donne a lungo trattate con soli estrogeni. In realtà nessuno dei ca. 30 studi epidemiologici ha finora potuto evidenziare un significativo incremento delle neoplasie mammarie, paragonabile con quello che si riscontra per l'endometrio. Ciò in parte può essere riferito al fatto che il tessuto mammario non è soltanto sotto il controllo ormonale degli estrogeni, bensì anche del GH (ormone della crescita), della tiroxina e della prolattina. Negli studi epidemiologici, secondo alcuni AA. vi sarebbe addirittura una riduzione del rischio, mentre secondo altri il rischio aumenterebbe quando la somministrazione si protragga per più di 15 anni. Allo stato attuale, pertanto, il rischio si può considerare ipotetico e comunque tanto ridotto da poter essere ancora minimizzato selezionando le donne da trattare e comunque controllandole a regolari intervalli di tempo.

Un altro motivo di rischio è sembrato risiedere, sulla base della esperienza fatta con i contraccettivi ormonali, nella possibilità di *accidenti cardiovascolari*. Anche in questo caso, tuttavia, la estrapolazione di una condizione di rischio appare forse eccessiva e comunque non provata da verifiche epidemiologiche. L'utilizzazione di composti naturali, pur producendo chiare variazioni nei processi di coagulazione studiati *in vitro*, sembra produrre un minor effetto trombogenico, probabilmente da riferire alla scarsa azione inibente esercitata dai composti naturali

sull'antitrombina III. Inoltre anche i dosaggi più modesti e la non necessaria somministrazione per via orale, possono ulteriormente giustificare la modesta incidenza del rischio, controllabile anche mediante accurata selezione delle donne ossia escludendo quelle con precedenti anamnestici e/o familiari e quelle che presentano vene varicose, etc. In accordo con dati derivati dall'esperienza contraccettiva è possibile che gli estrogeni o i progestinici possano essere correlati con complicazioni di tipo vasculopatico, anche se mancano dimostrazioni di ciò con i dosaggi che generalmente vengono impiegati nella terapia dei disturbi della m. Pertanto, allo stato attuale, è da concludere che gli studi epidemiologici, pur con una serie di imprecisioni metodologiche, non evidenziano un incremento di rischio di incidenti cardiovascolari nelle donne in m. che siano sottoposte a terapia estrogenica.

Vi è un solo studio epidemiologico in cui viene avanzata l'ipotesi che le *colecistopatie* aumentino di ca. 2,5 volte nelle donne in m. trattate con estrogeni. Allo stato attuale delle ricerche, il dato merita ulteriori conferme.

In conclusione sembra doversi riconoscere che la terapia con estrogeni rappresenta comunque un rimedio palliativo e costoso, in termini di salute della donna, i cui disturbi, pur essendo sociali e culturali in origine, diventano, una volta portati all'interno di uno studio medico, materia di discutibili trattamenti farmacologici. Ai medici in genere sarà sempre più di frequente richiesto di effettuare questi trattamenti ormonali. Tuttavia, almeno fino a quando i problemi più importanti non saranno risolti, e fino a che non si abbiano precise guide nel trattamento e nei controlli di monitoraggio, sarebbe bene considerare ogni trattamento come potenzialmente pericoloso. In tali condizioni i medici saranno tenuti a giudicare della priorità fra rischi e desideri delle pazienti, cercando di utilizzare nel migliore dei modi provvedimenti terapeutici che, allo stato attuale, rimangono insufficienti e parziali.

Aspetti sociali

Gran parte dei problemi che oggi si pongono per le donne in m. deriva dal fatto che mentre nel XIX sec. solo il 28% delle donne arrivava alla m., oggi il 95% la supera. Per effetto di tale allungamento della vita media e delle probabilità di vita, si calcola che nel nostro paese, fra soli 5 anni si potranno avere ca. 11 milioni e mezzo di donne in età superiore ai 45 anni, una cifra pari a poco meno del 40% di tutte le donne.

Di fronte a questi indici demografici, il nostro atteggiamento comune rivela pesanti errori culturali. Basti pensare ad es. al concetto di anziano, di cui non solo manca una univoca definizione, ma soprattutto una valutazione omogenea nei due sessi.

Abituati come siamo a ragionare in termini di riproduttività, riteniamo una donna anziana quando si riducono le sue possibilità di gravidanza, ossia intorno ai 45 anni. Per un uomo, invece, sembrerebbe improprio se non temerario, definirlo anziano prima dei 55 anni, considerando che in genere raggiunge la sua massima attività intorno ai 40-45 anni, ed il suo massimo prestigio tra i 45 ed i 65 anni. Sulla base di queste considerazioni, largamente entrate nell'uso comune, e per effetto della diversa vita media: 76 anni per la donna e 68,2 per l'uomo, si giunge ad etichettare «anziana» la donna già 30 anni prima della sua media età di morte, mentre all'uomo si riconosce tale condizione solo 10-15 anni prima.

La cessazione della capacità riproduttiva sembra conservare, oggi come ieri, il ruolo di un preciso riferimento biologico. È probabile tuttavia che, a differenza dal passato, questo riferimento oggi sia meno biologico e sempre più culturale. Fino a soli due secoli fa, per la scarsa conoscenza dei mezzi contraccettivi, per le diverse esigenze sociali, e per una più breve vita media la funzione riproduttiva della donna dominava più della metà della sua esistenza. Oggi al contrario, con le gravidanze ridotte nel numero e mediamente realizzate nei primi 5 o 6 anni di matrimonio, la funzione riproduttiva viene ad esplicarsi in un periodo non superiore al 7-8% di tutta la vita.

Ciononostante la presenza o meno di potenzialità riproduttiva continua ad essere punto di riferimento, elemento discriminante che ci influenza tutti, medici e pazienti.

Il periodo della m. frequentemente coincide con un incremento di interventi chirurgici per asportazione di organi le cui passate funzioni riproduttive li rendono emblematici della stessa femminilità. Da ciò la necessità di tenere conto del ruolo invalidante che interventi quali le ovariectomie o isterectomie possono assumere, tanto da minacciare a volte l'equilibrio esistenziale della donna, indipendentemente dal carattere benigno o maligno delle affezioni.

I problemi del sesso, una volta esaurita la potenzialità riproduttiva, vengono sempre più trascurati dalla società. Sicché le donne in m., quando ne parlano, lo fanno quasi con un senso di colpa testimoniando l'esistenza di un ghetto culturale ignorato anche dal femminismo. Sono problemi spesso importanti capaci di turbare profondamente l'armonia della coppia, e che soprattutto meritano risposte precise e sicure. Lo stimolo sessuale, in quanto emozione, ci accompagna dalla prima infanzia alla estrema vecchiezza, al pari degli altri stati emotivi. Quella che si modifica è la capacità di risposta agli stimoli, ostacolata da processi di atrofia, ma quasi sempre proporzionata e sufficiente ove non la si esasperi concettualmente in confronto con altri modelli spesso falsi e mitizzati. Assai spesso nel malcontento, nella perdita di ruoli gratificanti e nelle frustrazioni sessuali rimangono nascoste le motivazioni psicosomatiche di invincibili pruriti vulvari, di una fastidiosa atrofia vaginale, o i segni di mal celata aggressività.

Bibliografia

Abe T., Furuhashi M. *et al.*, *Tohoku J. Exp. Med.*, 1976, **119**, 197.
Avioli L. V., *Am. J. Med.*, 1978, **65**, 881.
Aylward M., *Postgrad. Med. J.*, 1978, **54**, Suppl. 2, 7.
Burch J. C., Byrd B. F., Vaugham M. K., *Front. Horm. Res.*, 1975, **3**, 208.
Bye P. G. T., *Postgrad. Med. J.*, 1978, **54**, Suppl. 2, 7.
Campbell S. *et al.*, *Postgrad. Med. J.*, 1978, **54**, Suppl. 2, 59.
Campbell S., in van Klep P. A., Serr D. M., Greenblatt R. G. eds., *Female and Male Climacteric*, 1978, MTP Press, Lancaster.
Chakravarti S., Collins W. P. *et al.*, *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, **84**, 769.
Detre T., Hatashi T. T., Archer D. F., *Ann. Intern. Med.*, 1978, **88**, 373.
Elliot J., *J.A.M.A.*, 1979, **242**, 1951.
Flint M. P., in Hospels A. A., Musaph H. eds., *Psychosomatics in Peri-Menopause*, 1979, MTP Press, Lancaster.
George G. C. W., Uriam W. H. *et al.*, *S. Afr. Med. J.*, 1973, **47**, 2387.
Greenblatt R. B., in Beard R. J. ed., *The Menopause*, 1976, MTP Press, Lancaster.
Pogmore J. R., Jequier A. M., *Clin. Endocrinol.*, 1979, **86**, 568.
Riggs B. L., *Endocrinol. Jpn.*, 1979, **1**, 31.
Utian W. H., *S. Afr. Med. J.*, 1972, **46**, 732.
Utian W. H., *Acta Endocrinol. (Kbh.)*, 1980, Suppl. 233, 51.
Whitehead M. I., Minardi J. *et al.*, *Postgrad. Med. J.*, 1978, **54**, Suppl. 2, 69.

GIOVAN BATTISTA SERRA, MARIA PAOLA RISI E GIOVANNI LAFUENTI

MENORRAGIA

F. *ménorragie.* - I. *menorrhagia.* - T. *Menorrhagie.* - S. *menorragia.*

Si intende con questo termine la manifestazione morbosa caratterizzata dall'aumento del flusso mestruale, che assume il carattere di una emorragia: aumenta la quantità di sangue e rimane normale la durata della mestruazione. Quando invece alla menorragia si associ anche una perdita ematica intermestruale, o quando la m. si continui insensibilmente nell'intermestruo, si parla di menometrorragia.

V. METRORRAGIA.

RED.

MENTALE AUTOMATISMO

F. *automatisme mental.* - I. *mental automatism.* - T. *geistiges Automatismus.* - S. *automatismo mental.*

Gran parte della vita psichica, se non la più importante e la più qualificante dell'essenza umana, si svolge indipendentemente dalla volontà e dalle capacità di direzionalità e di controllo proprie dell'io psichico cosciente. Basti pensare, al di là della vita psichica inconscia in senso prettamente psicoanalitico, all'entità, alla profondità e alla penetranza di tutta la dimensione endotimica della psiche per comprendere come e in che misura l'esistenza umana si declini al di là e al di fuori delle dimensioni noetiche e delle scelte decisionali. Tutta la sfera dei sentimenti vitali e delle pulsioni istintuali, nel senso di Max Scheler, è mossa, si realizza e si dispiega lungo un arco di svolgimento che, come nel sorgere, come nel raggiungimento dell'apice attuativo, e quindi nel suo esaurirsi, risponde eminentemente a motivazioni e persegue finalità che sono del tutto indipendenti, o solo scarsamente influenzate, dalle direttive noetiche e dalle possibilità critiche e volizionali della coscienza chiarificante e valutante. In altre parole, questo settore basale della vita psichica dell'uomo si realizza e diviene in maniera autoctona, e quindi anche *automatica*, rispetto ai settori psichici superiori, spesso influenzandoli in modo decisivo o quanto meno condizionandoli nelle scelte operative e finanche nelle preferenze e nelle qualità di realizzazione secondo questo o quello strumento culturale e intellettuale.

Egualmente le *rêveries* fantastiche cui ci lasciamo andare da svegli, in momenti di stanchezza o di rilassamento della tensione psicologica, allorché per l'economia della nostra vita psichica risulta di significato vitale liberare questi «automatismi» psicologici di più facile utilizzazione e di più pronta efficacia per il riequilibrio di una situazione esistenziale giunta al limite della tollerabilità, ubbidiscono a leggi che scivolano a *latere* della coscienza chiara e riflessa, imponendosi nella loro qualità precipua di automaticità e di autoctonicità. Nella stessa misura anche il sogno del dormiente si dispiega nella sua essenza come momento del tutto avulso dalle capacità di controllo e di scelta, e quindi si propone e si impone al soggetto in maniera automatica, seppure rispondente a necessità e ineluttabilità creaturali che emergono dal profondo di ogni singola esistenza.

D'altro canto il linguaggio comune usa qualificare come spontanei, irriflessi, inavvertiti, non consaputi e quindi anche automatici, atteggiamenti, gesti, comportamenti, modi di esprimersi verbalmente e pantomimicamente della nostra vita privata e pubblica, allorché il nostro fisiognomizzarci o il nostro relazionarci scorre e si concretizza in forme deconcentrate, irriflesse, subitanee e repentine; e ciò indipendentemente dal fatto che queste forme portino il contrassegno dell'inatteso e dell'imprevedibile, e quindi del personale che qualifica e diversifica, ovvero dell'atteso e del prevedibile con la stigmatizzazione del quotidiano, del routinario, dello scontato, del «conforme». Tutto questo ampio e polimorfo contingente dello psichismo è proprio di ogni vita psichica, sia essa «normale» che «patologica».

Nell'ambito, però, della psicopatologia, per automatismo mentale, in senso stretto, intendiamo qualcosa di completamente diverso sia nelle sue qualità formali che nella sua essenzialità costitutiva, in cui emergono, come aspetti fondanti e differenzianti, da un lato la specificità dell'*estraneo* e dello *xenopatico* rispetto all'io, e dall'altro la pesante caratterizzazione della *paticità* in rapporto al sentimento «cenestesico» del proprio esistere.

I fenomeni di a. m. che si presentano in molteplici situazioni psicopatologiche, pur caratterizzati tutti dagli aspetti di estraneità e di paticità, si differenziano ulteriormente sia dal punto di vista tematico che strutturale a seconda dell'evenienza psicopatologica in cui emergono e da cui sono circostanziati.

De Clérambault descrisse, in più lavori monografici, tra il 1925 e il 1927, una sindrome di a. m. che avrebbe costituito, secondo la sua impostazione teorica, il nucleo fondamentale, il cosiddetto disturbo generatore, dei vari deliri di influenza presenti nelle psicosi allucinatorie croniche. Più dettagliatamente questo geniale clinico francese distinse, nell'ambito dei sintomi della sindrome di a. m., un gruppo che configurava la *grande sindrome di a. m.* in senso più proprio, da un gruppo costituente invece la cosiddetta *piccola sindrome di a. m.*

Alla prima categoria appartengono le tipiche esperienze di depersonalizzazione schizofrenica, le idee di influenzamento e di subduzione del pensiero, i sentimenti di espropriazione dei propri atti di coscienza, l'eco e il furto del pensiero, le allucinazioni imperative, le realizzazioni ingiuntive di atteggiamenti e comportamenti vissuti dal soggetto come «imposti» dall'esterno.

Nella seconda categoria si annoveravano quei disturbi psicopatologici in cui si assiste ad una generica caduta di tensione psicologica in rapporto ad una condizione di degradazione della lucidità del «sensorio», degradazione a sua volta riconducibile ai più vari meccanismi patogenetici: dalle *rêveries* ideico-comportamentali della coscienza ipnoide isterica (tutte mimetizzazioni teatrali di condizioni conflittuali profonde), alle produzioni verbali e comportamentali, ai disturbi dispercettivo-illusionali della coscienza «ottenebrata» (*benommene Bewusstheit* degli AA. tedeschi) delle varie forme di reazione esogena acuta nelle psicosi organiche (tossiche, tossinfettive, voluttuarie, traumatiche, etc.), da certe monotipie verbali e ideiche caratteristiche di alcune «aure» epilettiche, agli automatismi psicomotori più semplici o più complessi delle forme psichiche dell'epilessia rinencefalica.

Tuttavia, se l'intuizione clinica del De Clérambault è valsa a dare una sistemazione nosografica ad una serie di disturbi inerenti prevalentemente alla cosiddetta «coscienza dell'io», il suo tentativo di fornire un'interpretazione teoretica univoca — la ricerca della turba generatrice legata sempre a lesività di determinate zone del cervello — per la sindrome di a. m., e di distinguere i vari sintomi di questa solo in base a gradi diversi di inferenza del «disturbo generatore fondamentale», mostrano oggi un'ingenuità dottrinaria sconcertante, una fragilità epistemologica e un'incoerenza metodologica inaccettabili.

Più prudentemente e con maggiore aderenza e rispetto per il dato di fatto che emerge nelle varie condizioni psicopatologiche in cui si delineano i sintomi dell'a. m., preferiamo oggi limitarci a descrivere e circoscrivere le qualità formali e gli aspetti struttural-genetici di questi in rapporto a situazioni nosografiche ben delineabili nella loro circostanzialità. Nell'a. m. schizofrenico (dall'ingiunzione comportamentale, alle allucinazioni imperative, dalla subduzione ideica e dall'atteggiamento al furto e all'eco del pensiero, dagli automatismi a comando catatonici alle più svariate esperienze di espropriazione della propria attività coscienziale) ci troviamo sempre di fronte ai più tipici e caratterizzanti disturbi della *coscienza dell'io* secondo Jaspers. Pertanto, in queste emergenze psicopatologiche, assistiamo ad un coinvolgimento, in senso turbativo, della coscienza di attività, del sentimento di appartentività, del «me-concernente» e delle qualità di direzionalità delle esperienze che il soggetto va facendo. In questo caso, più che agente egli si avverte succubo ed estraneo alla sua vita psichica. Il disturbo è qui *Ich-nahe* (vicino all'io): l'atto di coscienza che ne scaturisce è vissuto come *non proveniente dall'io, non direzionabile,* non riannettibile e riattualizzabile per l'io e quindi *estraneo, xenopatico, altro da sé*; l'espropriazione della propria ipseità è profonda e radicale.

In tutta quella serie di comportamenti verbali e non verbali che si delineano nelle molteplici esperienze psicopatologiche della coscienza ipnoide isterica e della coscienza ottenebrata delle diverse forme di psicosi organiche acute, l'automatismo psichico scaturisce da un disturbo di lucidità del sensorio (sia pure a diversa e differenziabile patogenesi!) e perciò non investe primariamente la centralità egoica, che permane ancora unitaria e compatta, bensì soltanto le capacità di autocontrollo e di discriminazione; il disturbo si colloca su falde sostanzialmente extra-egoiche: è pertanto *Ich-fern* (lontano dall'io).

Gli automatismi psicomotori epilettici (dai più complessi alle espressioni più povere delle monotipie verbali e comportamentali) sono la risultante diretta del tipo e della sede della lesività epilettogena e quindi si collocano in una dimensione di mera naturalità che non investe l'io, bensì lo pone solo transitoriamente tra parentesi, non lo include nel prescinderlo e nel raggirarlo: il disturbo è anche qui *Ich-fern*.

Da ultimo dobbiamo ricordare come certi anancasmi ideici e rappresentativi, certi rituali compulsivi delle gravi forme di nevrosi fobico-ossessiva possano essere vissuti dal soggetto come estranei all'io, con una qualità aggiuntiva di paticità cogente e radicale. L'esperienza di estraneità nasce qui dall'assurdità del contenuto dell'anancasmo e del comportamento compulsivo di cui il soggetto è vittima, ma conserva qualitativamente sempre la caratterizzazione del proveniente dall'io, dello scaturente dalla sua ipseità anche se, in profondo contrasto con la griglia dei valori e dei criteri di riferimento del soggetto, viene da questo secondariamente ripudiata. Il fobico-ossessivo non può riannettersi, non può riattualizzarsi nell'emergenza compulsivo-anancastica, che tuttavia è pur sempre fatta dal proprio io: il disturbo è ancora, sul piano delle qualità formali, *Ich-fern*, anche se la risonanza timica dell'*Erlebnis* è paticamente *Ich-nahe*.

Bibliografia

Castellani A., Tagliacozzo F., *Riv. Neurol.*, 1963, **33**.
De Clérambault G., *Ann Méd. Psychol.*, 1927, 12 marzo.
Minkowski E., *Ann. Méd. Psychol.*, 1927, 12 gennaio.

ANTONIO CASTELLANI

MENTALE IGIENE

F. *hygiène mentale*. - I. *mental health*. - T. *Geisteshygiene*. - S. *higiene mental*.

In senso generale si intende per *igiene mentale* l'insieme delle attività e dei metodi, interdisciplinari e interprofessionali, volti alla promozione e al recupero della salute mentale dell'individuo nella collettività.

Gli esperti di i. m. tendono a vedere la salute mentale come un processo funzionale da rapportare a valori multipli e al contesto sociale, riferibile al senso di benessere personale, alla relativa assenza di sintomi psichiatrici, alla capacità di *performance* effettivamente e operativamente adeguata nell'ambito dei ruoli sociali di ciascun individuo.

Sul piano operativo, i programmi di intervento nell'area di competenza dell'i. m. sono strettamente connessi, sia all'impostazione teorica degli operatori rispetto alla salute e al disturbo mentale, sia al contesto culturale e sociopolitico in cui si realizzano; al di là delle differenze, però, le tendenze attualmente dominanti a livello internazionale sono: *a*) di riferire i programmi, non agli individui considerati singolarmente, ma in quanto partecipi di un sistema sociale complesso e diversificato; *b*) di finalizzarli, non soltanto alla prevenzione (primaria, secondaria, terziaria) del disturbo psichico e alla lotta contro ogni forma di emarginazione e di esclusione dei cosiddetti devianti (v. DEVIANZA), ma anche allo sviluppo della creatività, della realizzazione personale, della capacità di rapportarsi agli altri, in tutti i membri della comunità.

Questi programmi non sono più di ordine esclusivamente medico, ma anche economico, sociale, politico, per cui è necessaria la partecipazione ad essi di operatori con competenze diverse e della comunità nel suo complesso.

Alla base di ogni intervento è la rilevazione dei bisogni degli utenti e delle loro priorità, sia allo scopo di organizzare e coordinare i servizi di i. m., sia per promuovere una presa di coscienza collettiva rispetto ai fattori che determinano il «rischio psicopatologico».

V. PSICHIATRIA.

RED.

MENTA PIPERITA

F. *menthe poivréé; menthe anglaise*. - I. *peppermint*. - T. *Pfefferminze*. - S. *hierba buena; menta piperita*.

Il nome specifico della menta piperita deriva dal lat. *piperitis*, che è dal gr. *peperĩtis*, connesso con *pèperi* 'pepe', per il sapore pungente. *Mentha piperita* L. (famiglia delle Labiate, con ca. 15 specie) è un'erba perenne, con fusto peloso, alto fino a 1 m, foglie opposte ovate, fiori a gruppetti, ascellari, bianchi o violacei; di origine incerta, cresce spontanea nei luoghi umidi delle regioni temperate; è coltivata anche in Italia ma specialmente in Inghilterra per l'estrazione dell'essenza.

Si distinguono due forme: menta bianca e menta nera; la prima, con steli verdicci, produce un'essenza più delicata e più pregiata; la seconda, con steli color rosso-porpora, è più ricca di essenza.

La menta deve le sue proprietà officinali all'olio etereo che contiene e che è costituito principalmente dal mentolo nella proporzione dello 0,25%. L'infuso o l'alcolato viene usato come veicolo dei collutori e come correttivo del sapore negli sciroppi.

È citata nella F. U. VIII edizione.

EMANUELA ORTOLANI

MENTOLO

Sin.: canfora di menta. - F. *menthol*. - I. *menthol*. - T. *Menthol*. - S. *mentol*.

Il mentolo è un alcol della serie del cicloesano; si estrae dall'essenza di menta del Giappone (*Mentha arvensis* L. var. *piperascens*), in cui si trova particolarmente abbondante, e da altre essenze di menta (v. MENTA PIPERITA); se n'è inoltre ottenuta la preparazione per via sintetica.

Il m. possiede proprietà deodoranti, antisettiche, decongestionanti e anestetiche locali. Applicato sulla cute determina senso di freddo, al quale, dopo un certo tempo, segue anestesia. S'impiega, per applicazioni locali, in alcune affezioni del naso (coriza, ozena), della bocca (stomatite aftosa), della faringe, della laringe e, in genere, delle prime vie respiratorie. Per le sue proprietà deodoranti è pure impiegato nelle alitosi sostenute da qualsiasi etiologia. Sotto forma di talco mentolato è usato per attenuare il prurito in alcune dermatiti, nel prurito vulvare e nelle malattie esantematiche dell'infanzia.

In passato, il m. si prescriveva come antiemetico, antigastralgico e come antisettico gastrointestinale; oggi è praticamente abbandonato.

È citato nella F. U. VIII edizione.

EMANUELA ORTOLANI

MEPACRINA: v. ANTIMALARICI SINTETICI (II, 335); MALARIA.

MEPARTRICINA

F. *méparthricine*. - I. *meparthricine*. - T. *Meparthrizin*. - S. *mepartricina*.

La mepartricina (Tricandil*) è un antibiotico semisintetico appartenente al gruppo delle sostanze polieniche.

Il prodotto è stato ottenuto in Italia nel 1970 (Bruzzese e coll.), isolando, dapprima, la partricina da colture di *Streptomyces aureofaciens* e preparandone quindi il corrispondente estere metilico per via sintetica.

La struttura della m. non è ancora stata completamente delucidata. È essenzialmente costituita da un nucleo macrolidico poli-insaturo che ne permette l'assegnazione al gruppo degli eptaeni. La sostanza contiene l'aminozucchero micosamina, come rivelato dall'idrolisi acida, mentre, per idrolisi basica, si isola il *p*-amino- e il *p*-metilamino-acetofenone, ciò che ne permette la classificazione nel sottogruppo degli eptaeni aromatici.

La m. è una polvere giallo-bruna, poco solubile in acqua e nella maggior parte dei solventi organici; è solubile, invece, in dimetilsolfossido e in dimetilformamide.

La m. possiede un'elevata attività su lieviti e miceti, ed è efficace anche su alcuni protozoi. In particolare, sono risultati sensibili al farmaco le specie del genere *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Torulopsis glabrata*; fra i protozoi, è molto attiva su *Leishmania donovani*, e su varie specie del genere *Trichomonas*, tra cui *T. vaginalis*, *T. foetus* e *Pentatrichomonas hominis*: l'azione della m. su di essi si esplica già a dosi non elevate, e la CMI (concentrazione minima inibente) è risultata, soprattutto su miceti e lieviti, assai bassa. Nessun effetto battericida e batteriostatico significativo si è, invece, registrato nei confronti dei germi grampositivi e gramnegativi.

La microscopia elettronica ha dimostrato che, per il *T. vaginalis*, le modificazioni più evidenti sono state osservate a livello del contenuto di glicogeno, abbondantemente presente nei somi protozoari non trattati. Infatti, i granuli polisaccaridici sono completamente dissolti nel *T. vaginalis* trattato con m. e il citoplasma stesso è risultato elettrontrasparente.

In relazione al meccanismo d'azione sulle strutture micotiche, i primi segni di alterazione, dopo contatto con m., sono rappresentati dalla riduzione fino alla completa scomparsa dello strato esterno della parete cellulare.

L'inizio del trattamento determina in tale strato piccole lacune elettrontrasparenti, che divengono progressivamente più numerose e portano ad una abolizione pressoché totale dello strato stesso. L'ulteriore evoluzione dell'azione nociva dell'antibiotico sull'elemento fungino si esplica nel contesto del citoplasma, essendosi ormai, evidentemente, create le basi strutturali di un'alterazione della permeabilità transmembranaria.

Ricerche *in vitro* hanno evidenziato che la m. esplica attività citolesiva anche verso alcuni micoplasmi, in particolare verso quelli aventi il colesterolo come costituente di membrana.

La m. è usata in terapia sotto forma di candelette o tavolette vaginali, di crema dermatologica, compresse e granulato, per il trattamento topico di candidosi e/o trichomoniasi a diversa localizzazione.

Dopo trattamento con 2 parti in peso di sodio laurilsolfato in mezzo acquoso, è possibile isolare un complesso idrosolubile che viene usato in terapia sotto forma di compresse gastroresistenti per il trattamento sistemico delle infezioni da *Candida albicans*.

Sul piano generale non sono mai stati rilevati fenomeni di sensibilizzazione o reazioni di tipo allergico-iperergico.

Sul piano locale, la tollerabilità si è sempre rivelata ottima, risultando scarsissime le segnalazioni riferibili a modeste e transitorie accentuazioni della sintomatologia flogistica.

Le *candelette*, le *tavolette* e la *crema vaginale* sono indicate nel trattamento dei processi flogistici del tratto cervico-vaginale ad etiologia micotica e/o protozoaria.

La *crema dermatologica* è usata nelle candidosi cutaneo-mucose a diversa localizzazione e la *sospensione orale* nel trattamento delle micosi del cavo orale specie in neonatologia e pediatria.

La posologia media consigliata nelle vulvovaginiti è di 1 candeletta (o 1 tavoletta o 1 applicazione intravaginale di crema) per un ciclo di 15 giorni consecutivi.

In dermatologia, 1 o 2 applicazioni giornaliere di crema per un periodo di 10-15 giorni si rivelano normalmente sufficienti.

La sospensione orale viene impiegata a dosi di 1 ml (pari a 10.000 U.) ogni 6 h per cicli di 4-7 giorni.

Bibliografia

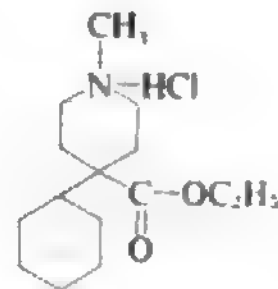
Bruzzese T., Binda I. *et al.*, *Experientia*, 1972, **28**, 1515.
Meloni G. A., Busolo F. *et al.*, *Farmaco (Sci.)*, 1979, **33**, 123.
Ritzerfeld W. Z., *Farmaco (Sci.)*, 1972, **27**, 235.
Ruozi P., Siccardi A. G., *Farmaco (Sci.)*, 1978, **33**, 21.
Ruozi P., Zara C., Pellegrini R., *Ter. Antib. Chemioter.*, 1974, **24**, 14.

PIERO RUOZI

MEPERIDINA

Sin.: petidina (DCI). - F. *mépéridine*. - I. *meperidine*. - T. *Meperidin*. - S. *meperidina*.

La meperidina o petidina (N.R.: Dolantin; Mefedina; Demerol; Dolisina) è il cloridrato dell'estere etilico dell'ac. N-metil-piperidin-fenil-carbonico, e corrisponde alla seguente formula di struttura:

CH_3
N·HCl
$C-OC_2H_5$
O

Fu ottenuta per sintesi da Eisleb e Schaumann nel 1939.

La m. (p. m. 283,793; p. f. + 186 ÷ 189 °C) si presenta come una polvere cristallina, bianca con lieve odore aromatico e sapore amarognolo, solubile in acqua (1:0,40), con reazione leggermente acida, in alcol, acetone, glicerina, acetato di etile; insolubile in etere e in benzolo. Precipita con i reattivi generali degli alcaloidi (v.) e, in soluzione acquosa, dà con nitrato di Ag un precipitato bianco caseoso, solubile in eccesso di ammoniaca.

La m. è un analgesico e in tale uso può efficacemente sostituire la morfina (v.). Nei confronti di questa, però, è meno potente. Possiede, inoltre, un'azione *spasmolitica*, *anestetica locale* (lieve), *antistaminica* e *parasimpaticolitica*, che integra le sue proprietà analgesiche. La m. può anche causare liberazione di istamina e spasmo delle muscolature lisce. Come la codeina, è meno costipante della morfina. Per questo la m. è indicata in ogni forma di contrattura spastica degli organi a muscolatura liscia (intestino, vie biliari, vie urinarie, bronchi, vasi arteriosi, etc.).

La m., per l'azione deprimente che esplica sulla sensibilità somatica in genere e sulle attività psichiche, è stata anche consigliata come farmaco di preparazione alle anestesie generali e locali, come pure a scopo analgesico durante il travaglio del parto. In questi impieghi la sua utilità ed efficacia trova ulteriore conferma dalle seguenti constatazioni:

1) le anestesie locali e generali sono sensibilmente potenziate dalla prenarcosi meperidinica; 2) i riflessi nervosi a partenza dalle vie respiratorie, e dalla sede dell'intervento (i quali possono provocare collasso cardiovascolare e paralisi respiratoria), sono notevolmente depressi dall'azione della m.; 3) la m. non esplica, nelle dosi terapeutiche, azioni secondarie dannose; 4) la m. non deprime le contrazioni uterine, anzi le favorisce, e non danneggia il centro respiratorio del feto.

La m. viene assorbita rapidamente per tutte le vie di somministrazione. Nell'organismo in parte è trasformata dal fegato e da altri tessuti, in parte eliminata come tale attraverso il rene (4 ÷ 30%) e il tubo digerente (saliva, succo gastrico, succo intestinale). L'eliminazione urinaria è massima nelle prime 24 h, e si protrae per 4-5 giorni. L'eliminazione urinaria dipende dal pH delle urine; m. e normeperidina sono eliminate nelle urine acide; nelle urine alcaline si trovano l'ac. meperidinico e l'ac. normeperidinico sotto forma libera o coniugata. Il metabolismo della m. è ridotto nei neonati, durante la gravidanza e nelle donne che prendono anticoncezionali.

La m. viene di solito somministrata per via *sottocutanea* o *intramuscolare* (25 ÷ 100 mg *pro dose*, 2 o 3 volte nelle 24 h), ma anche per *via orale* (25 ÷ 150 mg/*die*, in compresse o in soluzione al 10%), più di rado per via *rettale* (supposte da 0,1 g), eccezionalmente per via *endovenosa* (25 ÷ 50 mg).

La m., di solito, è abbastanza ben tollerata; non sono, tuttavia, rari i casi, per particolare sensibilità individuale, di nausea, vomito, ambascia respiratoria, vertigine e, più di rado, ipotensione posturale, tachicardia sinusale, midriasi, euforia, stipsi e ritenzione urinaria. È consigliabile evitare il suo uso nei pazienti anziani e nei cardiopatici.

L'azione della m. è aumentata dagli inibitori delle monoaminossidasi (come pargilina e fenelzina) e anche dai fenotiazinici. La somministrazione di uno di questi farmaci insieme alla m. può portare a stato di agitazione motoria, a stato confusionale e ad insufficienza circolatoria.

La m. ha *azione stupefacente* e può dar luogo a gravi forme di tossicomania. La brusca soppressione del farmaco, una volta stabilitasi la dipendenza, genera fenomeni di astinenza. La tossicomania da m. porta ad un'intossicazione cronica a decorso, sembra, più grave di quello che si osserva nel morfinismo e con rapida comparsa di uno stato cachettico. La m. è compresa nella tabella I della legge sulle sostanze stupefacenti e psicotrope (n. 685, 1975).

Non esistono oggi in Italia specialità medicinali a base di m., che tuttavia è inclusa nel Formulario Nazionale (per via parenterale).

Bibliografia

Aiazzi Mancini M., Donatelli L., *Trattato di farmacologia*, 1969, Vallardi, Milano.
Donatelli L., Marmo E., *Manuale di farmacologia*, 1981, UTET, Torino.

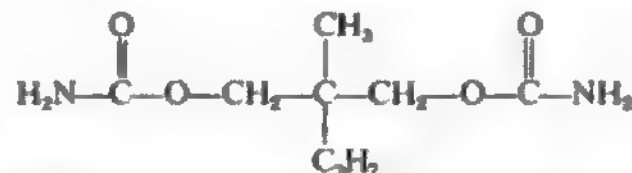
LEONARDO DONATELLI ED EMILIO MARMO

MEPIVACAINA: v. COCAINA E SUCCEDANEI SINTETICI (IV, 278).

MEPROBAMATO

F. *méprobamate*. - I. *meprobamate*. - T. *Meprobamate*. - S. *meprobamato*.

Il meprobamato (N.R.: Equanil; Miltown; Oasil; Perequil) è il dicarbamato del 2-metil-2-*n*-propil-1,3-propandiolo; la sua sintesi chimica è stata realizzata da Berger nel 1954. Il composto ha la seguente formula di struttura:

$$H_2N-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-O-CH_2-\underset{\displaystyle C_3H_7}{\underset{|}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}}}-CH_2-O-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-NH_2$$

La richiesta di sostanze ad azione sedativa e miorilassante che avveniva nel decennio tra il '50 e il '60 portò alla sintesi di numerosissimi composti, tra cui alcuni derivati dalla mefenesina, che può essere considerata il prototipo dei farmaci miorilassanti ad azione centrale (v. MIORILASSANTI FARMACI). La mefenesina, tuttavia, aveva l'inconveniente di possedere un'azione transitoria, per cui si pensò di bloccare il gruppo ossidrilico primario della mefenesina, al fine di impedire quella rapida ossidazione riconosciuta come responsabile della brevità di azione del farmaco. Le indagini farmacologiche e cliniche confermarono l'esattezza dell'ipotesi e il prodotto fu introdotto in commercio col nome di m.

Le prove sull'uomo (Selling, 1955), eseguite col m., misero in evidenza, oltre a una buona attività miorilassante, un effetto sedativo e ipnoinducente, che fu poi quello su cui puntò un'abile propaganda, che tra l'altro coniò per questo farmaco il termine suggestivo di *tranquillante*. In effetti il m. si rivelò particolarmente utile nella terapia della patologia psichiatrica minore (ansia, nevrosi), per la quale il medico fino ad allora aveva avuto a disposizione farmaci scarsamente specifici e con rilevanti effetti collaterali (barbiturici, bromuri, cloralio).

L'enorme successo commerciale che ebbe il m. negli anni successivi alla sua introduzione in clinica portò alla sintesi di un gran numero di sostanze correlate (carisoprodolo, tibamato) e non correlate (benzodiazepine) chimicamente al capostipite (v. ANSIOLITICI FARMACI). Agli entusiasmi iniziali seguirono valutazioni cliniche molto più caute o, addirittura, del tutto negative: in alcune indagini eseguite in doppio cieco l'attività tranquillante e ipnoinducente del m. risultò scarsamente distinguibile da quella di un *placebo* (Domino, 1962). È indiscutibile tuttavia l'importanza che il farmaco ha avuto nello sviluppo della chemioterapia delle malattie mentali. Il m. è stato infatti il capostipite dei farmaci tranquillanti e ansiolitici che, soprattutto con le benzodiazepine, hanno portato un valido contributo alla terapia di alcune sindromi psichiatriche.

Azione farmacologica

Il m. è dotato di scarsa tossicità. Nel ratto la DL_{50} per via endovenosa è di 545 mg/kg e *per os* di 1600 mg/kg. Prove di tossicità cronica eseguite sul cane, al quale venne somministrato per un anno 1 g di prodotto al giorno, non hanno messo in evidenza effetti lesivi per l'organismo. Gli effetti farmacologici del m. riguardano soprattutto il sistema motore. Negli animali di laboratorio si ha scomparsa dei riflessi polisinaptici, seguita da paralisi flaccida, che peraltro si risolve spontaneamente in 5-6 h senza aver interessato il diaframma. Il m. è inoltre dotato di una leggera azione anticonvulsivante e prolunga il sonno barbiturico nel topino. Insignificanti sono i suoi effetti sul sistema neurovegetativo.

Il luogo e il meccanismo di azione del m. non sono conosciuti; tuttavia è stata avanzata l'ipotesi che esso agisca sul S.N.C. inibendo la trasmissione degli impulsi a livello delle sinapsi interposte tra il tratto afferente e il tratto efferente degli archi riflessi multineuronali. Le indagini elettroencefalografiche hanno messo in evidenza un'azione selettiva del m. a livello del sistema limbico, dove il farmaco sopprime le attività abnormi e riduce significativamente le scariche convulsive provocate dalla stimolazione elettrica della zona.

Assorbimento, metabolismo ed eliminazione

Il m. è ben assorbito dal tratto intestinale e raggiunge il livello massimo nel sangue in 2-3 h. Esso agisce come induttore enzimatico interagendo con altri farmaci. Studi di farmacocinetica hanno messo in evidenza una uniforme distribuzione del m. nell'organismo.

La sua escrezione avviene con le urine sia sotto forma di idrossimeprobamato che di composto glicuronato. Il 10% è eliminato immodificato.

Impiego terapeutico

Introdotto in clinica negli anni sessanta, dopo un largo e a volte indiscriminato impiego, il m. è oggi scarsamente prescritto, essendo stato sostituito dai vari derivati benzodiazepinici ad azione ansiolitica e ipnoinducente. Le sue indicazioni terapeutiche sono le nevrosi, soprattutto quelle con componente eretistico-ansiosa, le insonnie, e le miopatie spastiche (neurogene, traumatiche, reumatiche). Si somministra per via orale alla dose di 200-400 mg fino a 3 volte al giorno.

Effetti secondari

Il largo uso che se n'è fatto in passato ha messo in evidenza la comparsa di numerosi effetti secondari, soprattutto la sua capacità di provocare tolleranza e dipendenza con comparsa di disturbi da astinenza in caso di brusca sospensione. La sindrome di astinenza non ha presentato, se non in rari casi di pazienti che prendevano dosi di gran lunga superiori a quelle terapeutiche (4-5 g al giorno), la gravità di quella osservata per i barbiturici (delirio, convulsioni). Sono state segnalate inoltre reazioni allergiche con orticaria, *rash* edematoso, porpora non citopenica, angioedemi e più raramente agranulocitosi, leucopenia e trombocitopenia. Tentativi di suicidio sono stati segnalati con dosi intorno ai 40 g. Le manifestazioni in questi casi sono state: coma profondo, ipotensione, edema polmonare e depressione del respiro. La terapia che viene suggerita è la stessa usata nell'intossicazione da barbiturici.

Il m. è iscritto nella tabella VI del D.M. 29 dicembre 1975, che attua l'art. 11 della Legge 22 dicembre 1975, n. 685, con la quale lo Stato italiano recepisce il testo della Convenzione sulle sostanze psicotrope, stipulata a Vienna il 21 febbraio 1971. Tutte le specialità contenenti m. sono pertanto soggette a ricetta medica ripetibile e la loro produzione, distribuzione e consumo sono sottoposti a controllo.

Bibliografia

Berger F. M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1954, **112**, 413.
Domino E. F., *Clin. Pharmacol.*, 1962, **3**, 559.
Fassina G., *Clin. Ter.*, 1959, **17**, 117.
Ludwig B. J., Potterfield J. R., *Adv. Pharmacol. Chemother.*, 1971, **9**, 173.
Meprobamate and Other Agents Used in Mental Disturbances, in *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **67**, 746.
Selling L. S., *J.A.M.A.*, 1955, **157**, 1594.

GIAN LUIGI GATTI

MERALGIA PARESTESICA DI ROTH: v. LOMBOSACRALE PLESSO (VIII, 2367).

MERCAPTANI

F. *mercaptans*. - I. *mercaptans*. - T. *Merkaptane*. - S. *mercaptanos*.

Nella tavola periodica degli elementi il solfo occupa lo stesso gruppo dell'ossigeno e perciò forma composti analoghi. L'analogo dell'acqua, H_2O, è l'idrogeno solforato, H_2S. Dall'acqua deriva la classe degli alcoli, contenenti il gruppo caratteristico —OH; dall'idrogeno solforato derivano in maniera analoga i *mercaptani*, contenenti il gruppo caratteristico —SH. Questo gruppo è detto tiolico o solfidrilico, per cui i m. sono detti anche *tioli* o *composti solfidrilici*.

L'analogia fra alcoli e m. non è però assoluta, perché vi sono fra i due gruppi notevoli differenze fisiche e chimiche, che riflettono le differenze fra solfo e ossigeno. Il solfo è meno elettronegativo dell'ossigeno, e quindi ha meno tendenza a formare legami a idrogeno. Per questo i m. sono meno solubili in acqua degli alcoli corrispondenti; inoltre sono anche meno associati fra loro in soluzione, per cui hanno punti di ebollizione molto più bassi degli alcoli analoghi. Ad es., l'alcol etilico bolle a 78,5 °C, mentre l'etanotiolo, o mercaptoetanolo, bolle a 35 °C. Quest'ultima caratteristica spiega anche perché i m. sono sostanze molto volatili. Essi sono inoltre caratterizzati da un odore estremamente sgradevole che è precisamente l'odore emanato dalla secrezione delle puzzole, dalle cipolle e dall'aglio, appunto dovuto a m. come il mercaptobutanolo o il mercaptopropanolo.

Rispetto agli alcoli corrispondenti, i m. hanno un'acidità considerevole, che riflette la maggiore acidità dell'idrogeno solforato rispetto all'acqua. Ad es., la costante di dissociazione del mercaptoetanolo è 10^{-11}, mentre quella dell'alcol etilico è solo 10^{-17}. A questa maggiore acidità si deve il carattere anidridico degli esteri formati dai m. con gli acidi carbossilici, che li rende composti *ricchi di energia* dal punto di vista metabolico. Al loro carattere acido i m. devono anche la capacità di formare sali con i metalli, che sono assai più stabili degli alcolati. Fra questi sali, detti mercaptidi o mercapturi, sono particolarmente interessanti quelli con i metalli pesanti, perché, per la loro scarsa solubilità in acqua e il loro colore, sono molto adatti per il riconoscimento e il dosaggio dei metalli pesanti stessi. Dalla particolare affinità dei m. per il mercurio deriva il loro stesso nome: *mercurium captans* ('che capta il mercurio').

La differenza più importante fra alcoli e m., che è anche la causa principale del loro diverso ruolo biochimico, risiede nel loro comportamento nelle reazioni di ossidoriduzione. Infatti mentre negli alcoli è sempre più facile l'ossidazione dell'atomo di carbonio, con formazione di carbonili invece di perossidi, nei m. è il solfo che passa a un numero di ossidazione più alto con molta facilità. Per questo è sufficiente la presenza di ossidanti anche molto deboli, come l'ossigeno atmosferico, e di piccole quantità di catalizzatori inorganici, come gli ioni rameici, per ossidare i m. a disolfuri, tramite la formazione di radicali liberi

$$2RSH + O_2 \xrightarrow{Cu^{2+}} 2RS\cdot + H_2O_2$$
$$2RS\cdot \longrightarrow RSSR$$

Le proprietà chimiche dei m. conferiscono a queste sostanze un ruolo preminente nei sistemi biologici. I più importanti m. d'interesse biologico sono l'aminoacido *cisteina* HS—CH_2—$CH(NH_2)COOH$, il suo disolfuro *cistina* e la sua amina *cisteamina*.

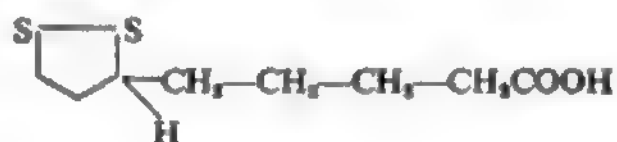
L'importanza del sistema biochimico che fa capo alla cisteina deriva dal fatto che essa trasferisce alle proteine,

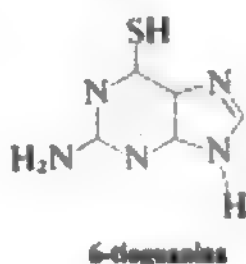
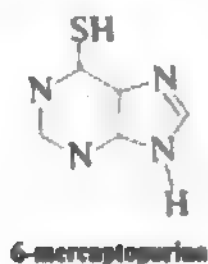
di cui fa parte come aminoacido costituente, o a cui si lega come componente di gruppi prostetici, le proprietà funzionali fondamentali dei m. La prima di esse è il potere riducente del gruppo —SH, che è utilizzato in numerosi processi biochimici. Come esempio si può ricordare la trasformazione in desossiribonucleotidi dei ribonucleotidi, che avviene ad opera dei gruppi tiolici di una piccola proteina, la *tioredossina*. La seconda proprietà è quella di coordinare fortemente i metalli, per cui la cisteina è spesso l'aminoacido determinante per la costituzione del *sito attivo* di metalloenzimi. È questo il caso della *rubredossina* e della *ferredossina*, proteine trasportatrici di elettroni, in cui il ferro, essenziale per questa funzione, è legato alla parte proteica tramite il gruppo tiolico di residui cisteinici. La terza proprietà è la reattività nucleofilica del gruppo —SH, che perciò è spesso implicato nella costituzione del centro attivo di enzimi, come la *papaina* o la *triosofosfatodeidrogenasi*, il cui meccanismo catalitico procede attraverso composti intermedi formatisi con reazioni nucleofiliche. Il gruppo —SH della cisteina è inoltre la parte funzionalmente attiva di alcuni coenzimi, come il *CoA* e il *glutatione*.

La cistina ha invece un ruolo prevalentemente strutturale, in quanto spesso, nelle proteine, catene polipeptidiche indipendenti, o parti diverse di una stessa catena, sono tenute vicine da un ponte —S—S— derivante dall'ossidazione a cistina di due residui di cisteina.

Nel metabolismo la cisteina deriva dalla serina e dall'omocisteina, a sua volta derivante dalla metionina, attraverso la formazione dell'intermedio cistationina. Il catabolismo della cisteina è molto complicato e può seguire diverse vie, ma si può riassumere ricordando che la parte carboniosa diventa ac. piruvico mentre il solfo è ossidato a tiosolfato o a solfito e quindi a solfato.

Un altro m. metabolicamente importante è l'*ac. diidrolipoico*, che interviene nella decarbossilazione degli α-chetoacidi come tioestere *ricco di energia*. Esso si forma per riduzione del proprio disolfuro, l'*ac. lipoico*, che ha la seguente formula:

$$\text{(S—S ciclo)}\,CH—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2COOH$$

Ricordiamo infine, tra i m. d'importanza biologica, la *6-mercaptopurina* e la *6-tioguanina*.

6-mercaptopurina   6-tioguanina

Sono composti purinici che non si incontrano nel metabolismo, ma che hanno effetti inibitori su determinati processi metabolici e per questo hanno avuto applicazioni farmacologiche. La 6-mercaptopurina forma un ribonucleotide che inibisce la sintesi del nucleotide naturale ac. adenilico e quindi degli acidi nucleici. La 6-tioguanina, invece viene incorporata negli acidi nucleici alla pari delle basi naturali, ma poi l'ac. nucleico che la contiene non è capace di operare la sintesi proteica. Ambedue sono usate come antiblastici nella terapia antitumorale.

Bibliografia

Jocelyn P. C., *Biochemistry of the SH Group*, 1972, Academic Press, New York.
Metzler D. E., *Biochemistry*, 1977, Academic Press, New York.
Roberts J. W., Caserio M. C., *Basic Principles of Organic Chemistry*, 1965, Benjamin, New York.

GIUSEPPE ROTILIO

MERCAPTOPURINE

F. *mercaptopurines*. - I. *mercaptopurines*. - T. *Merkaptopurine*. - S. *mercaptopurinas*.

Analoghi sintetici delle purine fisiologiche adenina e ipoxantina, numerose molecole mercaptopuriniche sono dotate di attività antitumorale nell'animale, ma solo la 6-mercaptopurina (6MP) ha acquisito un ruolo importante sia nella chemioterapia antiblastica che nella terapia delle leucemie immunodepressive (per la formula di struttura della 6MP, v. MERCAPTANI)

La 6MP è un antimetabolita antagonista purinico il cui meccanismo d'azione si basa sulla trasformazione intracellulare in ribonucleoside monofosfato (6MPRP) ad opera dell'ipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasi: il 6MPRP e la 6MP antagonizzano il metabolismo purinico inibendo numerosi enzimi coinvolti nella regolazione della sintesi purinica e impedendo quindi la formazione degli acidi nucleici. La 6MP è inoltre un potente farmaco immunodepressore che inibisce principalmente l'immunità primaria attraverso la soppressione selettiva della risposta immunologica umorale e con un'azione minore a livello dell'immunità cellulare. Il suo assorbimento esterno è variabile (50% ca. della dose somministrata); quello interno è migliore, con un ottimo volume di distribuzione: la 6MP è rapidamente metabolizzata dalle xantinossidasi epatiche, trasformata in ac. 6-tiourico ed escreta nelle urine sia come farmaco integro che sotto forma di metaboliti. Altre degradazioni metaboliche possono essere la desolforilazione, con successiva escrezione di solfati inorganici, o una metilazione del gruppo sulfidrilico seguita da ossidazione.

La 6MP viene usata in vari schemi polichemioterapici principalmente nel trattamento delle leucemie acute (v. LEUCEMIE): il suo impiego attuale è soprattutto nella terapia di mantenimento, dopo l'induzione della remissione con altri farmaci, della leucemia linfoblastica acuta infantile. È un farmaco meno efficace nella leucemia mieloblastica acuta o in quella mielocitica cronica in cui è considerato di seconda scelta nei pazienti diventati resistenti al busulfano. Come immunodepressore, nonostante la mancanza di studi clinici controllati, viene impiegato insieme ai corticosteroidi per prevenire il rigetto dei trapianti e nella terapia di molte malattie autoimmuni come ad es. il lupus eritematoso sistemico, l'artrite reumatoide e la polineurite acuta idiopatica.

Il più importante effetto collaterale della 6MP è la tossicità sul midollo osseo emopoietico: leucopenia, anemia e piastrinopenia s'instaurano abbastanza precocemente nei pazienti che ricevono un dosaggio giornaliero pari o superiore a 2,5 mg/kg. Fortemente condizionante il basso indice terapeutico di questo farmaco è inoltre la sua epatotossicità, che si manifesta in genere dopo i primi due mesi di trattamento nel 10-40% dei casi. Come conseguenza diretta del massiccio catabolismo purinico associato alla rapida distruzione cellulare, si può manifestare nei pazienti leucemici, durante il trattamento, iperuricemia: l'oliguria, l'ematuria e la cristalluria che ne derivano possono essere comunque prevenute con un'adeguata idratazione del paziente, alcalinizzazione delle urine ed eventuale somministrazione di allopurinolo. In quest'ultimo caso la dose della 6MP deve essere ridotta di ca. il 30%, poiché l'allopurinolo, inibendone il meta-

bolismo ossidativo da parte della xantinossidasi, ne potenzia la tossicità e in particolare quella sul midollo osseo. La dose iniziale di 6MP, durante la «fase di induzione della remissione» della leucemia linfatica acuta, è nell'adulto di 170-300 mg/m²/*die, per os*, per 5 giorni, per 4-6 cicli, generalmente in associazione con altri farmaci (vincristina, metotrexate, prednisone: cosiddetto *protocollo POMP*); nella fase di mantenimento, in corso di leucemia linfatica acuta, la dose di 6MP è nell'adulto di 90 mg/m²/*die* associata, 1 volta alla settimana, a metotrexate. Il dosaggio quale monochemioterapico, raramente usato nelle leucemie, è di 80-100 mg/m²/*die, per os*.

Nella leucemia linfatica acuta del bambino, la 6MP è impiegata soprattutto nella fase di mantenimento alla dose di 50 mg/m²/*die, per os*.

V. LEUCEMIE (VIII, 1548; 1551; 1564; 1612; 1618).

Bibliografia

Breter H. J., *Anal. Biochem.*, 1977, **80**, 9.
Mercaptopurine, in *American Hospital Formulary Service*, I, 1978, American Society of Hospital Pharmacists, Washington.

TERESITA MAZZEI

MERCURIO

F. *mercure*. - I. *mercury*. - T. *Quecksilber*. - S. *mercurio*.

SOMMARIO

Chimica e generalità

Il mercurio appartiene al gruppo II B del sistema periodico degli elementi. Simbolo Hg; p. a. 200,6; n. a. 80; valenza 1,2. È il solo metallo liquido a 25 °C e i suoi vapori, a questa temperatura, sono monoatomici. Solubilità in acqua (25 °C) = 6×10^{-6} g/100 g, e in n-esano (40 °C) = $2,7 \times 10^{-7}$ g/100 g. Il m. naturale risulta composto di 7 isotopi nelle seguenti proporzioni: ^{196}Hg (0,15%), ^{198}Hg (10,1%), ^{199}Hg (17%), ^{200}Hg (23,3%), ^{201}Hg (13,2%), ^{202}Hg (29,6%), ^{204}Hg (6,7%). Del Hg sono stati ottenuti gli isotopi artificiali radioattivi ^{197}Hg e ^{203}Hg.

Il Hg ha p. f. a —38,87 °C; p. e. a 356,72 °C; *d* (25 °C) = 13,534.

Alcuni metalli (oro, argento, zinco, stagno, cadmio, piombo e bismuto) e in minor misura altri (rame, antimonio, etc.) sono solubili nel Hg. Da ciò la possibilità di formazione di molte amalgame. Il ferro è insolubile, per cui il metallo viene abitualmente conservato in bottiglie di ferro. A seconda della valenza i composti inorganici del Hg si distinguono in mercurosi (Hg^+) e in mercurici (Hg^{2+}). Ricordiamo, tra i mercurosi, l'ossido (Hg_2O), il cloruro o calomelano (Hg_2Cl_2), il bromuro (Hg_2Br_2), lo ioduro (Hg_2I_2) e il nitrato ($Hg_2[NO_3]_2$). Tra i mercurici: l'ossido (HgO), il cloruro o sublimato ($HgCl_2$), il solfuro (HgS), etc. I sali bivalenti sono molto più solubili in acqua di quelli monovalenti. I composti organici del Hg sono quelli nei quali il Hg è direttamente legato ad un atomo di carbonio. Questi sono molto più solubili nei lipidi che non in acqua (ad es., il metilmercurio è 100 volte più solubile nei lipidi che in acqua) ed hanno caratteristiche farmacologiche molto diverse. Inoltre i composti organici del Hg del tipo difenilmercurio o merbromin (Mercurocromo®) si diversificano molto dal punto di vista farmacologico dagli alchilmercuriali (ad es., CH_3Hg^+—). Mentre questi ultimi hanno una notevole stabilità metabolica, i primi vengono rapidamente trasformati a Hg inorganico e ne consegue che gli effetti di questi composti «labili» del Hg sono generalmente simili a quelli del Hg inorganico.

Il Hg si trova libero in natura, ma la sua principale sorgente è il solfuro di Hg o cinabro (HgS), dal quale può essere estratto mediante forte riscaldamento in corrente d'aria: in tal modo il minerale viene arrostito con conseguente formazione di SO_2 e di Hg che distilla.

Biochimica

In generale il grado di affinità del Hg per i gruppi reattivi d'importanza fisiologica è nell'ordine seguente: SH > $CONH_2$ > NH_2 > COOH > PO_4. L'affinità per i gruppi tiolici spiega le interferenze con le funzioni e il metabolismo cellulare; quanto i legami con gli altri gruppi contribuiscano agli effetti tossici non è noto. Inoltre l'affinità di questo metallo per i gruppi tiolici spiega l'uso terapeutico del dimercaprolo e della penicillamina nell'intossicazione da Hg (v. sotto).

Al Hg non è stato ancora riconosciuto un preciso ruolo fisiologico e le caratteristiche che ne determinano la biochimica sono: *a*) sia Hg^{2+} che RHg^+ (R = alchil, aril) mostrano una eccezionale affinità per i gruppi tiolici; *b*) natura covalente dei composti del Hg; *c*) alta stabilità del legame Hg-carbonio; *d*) resistenza del Hg ad adottare numeri di coordinazione maggiori di 2.

Queste caratteristiche chimiche dell'Hg, se da un lato hanno facilitato la comprensione delle sue reazioni con proteine, enzimi, acidi nucleici, dall'altro non spiegano le complesse alterazioni caratteristiche delle intossicazioni. Anche per il metilmercurio, che è stato oggetto di numerose ricerche biologiche, chimiche e tossicologiche, non è stato ancora possibile correlare il legame con specifici siti aminoacidici in specifiche proteine del cervello o con specifiche funzioni fisiologiche: se ciò fosse avvenuto, avrebbe permesso di comprendere il significato delle complesse alterazioni neurologiche in caso di intossicazione.

Farmacologia

Azione ed impieghi

Numerosi composti di Hg sono stati impiegati nel passato in medicina come farmaci antisifilitici, diuretici e antisettici. I composti del Hg erano farmaci di prima scelta nella terapia della sifilide, ma ora sono stati abbandonati per lasciare il posto agli antibiotici. Così anche il loro uso come diuretici è stato abbandonato in seguito alla scoperta di diuretici più potenti e meno tossici. Attualmente non esistono più in Italia formulazioni commerciali del Hg con tali indicazioni terapeutiche. Rimangono alcuni composti organici del Hg usati come antisettici, meno tossici dei sali inorganici di Hg, anch'essi usati in passato a tali scopi. Tra i composti impiegati citiamo il tiomersale o timerosal (Merthiolate®), usato per disinfettare cute e strumenti chirurgici, ma sostanzialmente inefficace (il tiomersale però, alla concentrazione di 1:10.000, trova largo impiego come preservativo di sieri immuni, vaccini e altri prodotti biologici), e il merbromin (Mercurocromo®) il cui uso è da sconsigliare e «la salute pubblica avrebbe maggior beneficio se questo farmaco venisse tolto dal mercato» (Goodman e Gilman). La loro azione è esclusivamente batteriostatica, e legata alla loro capacità di inibire enzimi contenenti gruppi sulfidrilici. Tale inibizione, però, può essere reversibile con l'aggiunta di gruppi SH, per cui l'introduzione nell'organismo di batteri inibiti dal Hg può portare al ripristino dell'attività batterica, data l'alta disponibilità di gruppi SH.

Il Hg e i suoi composti sono largamente impiegati nell'industria e in agricoltura, ove rappresentano un rischio prevalente di *intossicazione cronica* (v. IDRARGIRISMO).

Assorbimento, distribuzione ed eliminazione

La farmacocinetica dei vapori di Hg, dei sali inorganici come il $HgCl_2$, dei sali organici come il CH_3HgCl e degli

altri mercuriali organici come il difenilmercurio differiscono notevolmente. L'assorbimento gastrointestinale del Hg metallico è nell'uomo modesto e una notevole quantità viene trattenuta nella mucosa intestinale. I composti mercurosi (Hg^{+}) sono anch'essi poco assorbibili ma possono venir ossidati ad Hg^{2+} e quindi assorbiti. Il metilmercurio viene invece completamente assorbito (95% della dose).

L'assorbimento cutaneo del Hg metallico, dei sali di Hg^{2+} e del CH_3Hg^{+} è rapido; come pure quello dei composti organici del Hg contenuti nei disinfettanti. L'assorbimento per via inalatoria di vapori di Hg è rapido e la sua pronta ossidazione ne assicura un'alta percentuale di ritenzione. Veicolato nel sangue, il Hg metallico viene ossidato, mentre è anche presente una quota di Hg elementare sotto forma atomica (Hg^{0}), altamente diffusibile e che si accumula con facilità nel cervello. Questo spiega la maggior tossicità del Hg inalato rispetto ad una eguale dose di sali di Hg. L'organo nel quale si accumula preferenzialmente il Hg inorganico è il rene, seguito da fegato, cervello, muscoli, pelle, mentre il Hg organico si accumula preferenzialmente nel tessuto nervoso, negli eritrociti e nel fegato. La cinetica di eliminazione dal sangue del Hg inalato è complessa. Studi su volontari hanno dimostrato una clearance molto rapida dei vapori di Hg assorbiti in epoca recente nel circolo ematico: l'emivita era di 2-3 giorni. Esisterebbe però una componente più lenta, di ca. 30 giorni. L'emivita plasmatica (ematica) del metilmercurio è invece molto più lunga. Il metilmercurio viene trasformato molto lentamente, nell'uomo, a Hg metallico, ad una velocità inferiore all'1% al giorno, che corrisponde alla sua velocità di eliminazione dal sangue (60-70 giorni in ca. il 90% della popolazione e fino a 120 giorni nel restante 10%). Pertanto la sua conversione a Hg metallico non sembra essere fattore determinante la tossicità. Ne consegue che l'emivita ematica corrisponde con buona approssimazione all'eliminazione del metilmercurio dall'intero organismo, e quindi il dosaggio del Hg ematico riflette abbastanza precisamente la sua concentrazione negli organi bersaglio.

L'escrezione del Hg avviene attraverso le feci, le urine, il sudore, la saliva, il latte. L'escrezione di sali di Hg^{2+} ingeriti è prevalentemente fecale, quella di CH_3Hg^{+} prevalentemente renale (il metilmercurio escreto per via biliare viene completamente riassorbito nel tratto gastrointestinale).

Tossicologia

Intossicazione da mercurio elementare

L'intossicazione da Hg metallico avviene principalmente per l'inalazione di vapori, poiché il suo assorbimento per le vie intestinale e cutanea è poco rilevante nell'uomo. In realtà il Hg elementare, come detto, può essere assorbito anche dalla cute: è difficile però quantificare tale assorbimento e non è da escludere una concomitante inalazione di vapori.

L'inalazione di vapori di Hg ad una concentrazione di 1,2-8 mg di Hg/m³ causa intossicazione acuta nell'uomo, caratterizzata da lesioni del S.N.C. a causa del rapido assorbimento cerebrale del Hg atomico. Accanto alla sintomatologia neurologica, possono essere presenti anche gli altri segni del mercurialismo (v. sotto). Qualora avvenga, in circostanze del tutto eccezionali, un'inalazione massiccia di vapori di Hg, si può sviluppare il quadro dell'edema polmonare acuto ad insorgenza subdola, come del resto nella maggior parte dei casi di edema polmonare tossico.

L'esposizione al Hg può non essere avvertita in quanto i vapori di Hg non hanno colore od odore e l'unico avvertimento può essere solo una sensazione di sapore metallico in bocca. In quest'ultima forma di intossicazione l'interessamento del S.N.C. e dei reni è abitualmente assente. Il quadro polmonare può portare a morte il paziente o evolvere verso la fibrosi polmonare.

Intossicazione da mercurio inorganico

Uno dei più comuni tossici tra i sali di Hg è il sublimato corrosivo ($HgCl_2$). La dose letale minima è di 0,5 g per bocca, sebbene la dose letale media possa essere calcolata nell'adulto tra 1 e 4 g. Poiché l'assorbimento gastrointestinale è molto rapido, il decorso clinico e la prognosi dipendono quasi esclusivamente dalla precocità dell'intervento terapeutico. La sintomatologia può manifestarsi in due fasi. La prima fase (v. sotto) può non essere manifesta in caso di composti del Hg a bassa capacità irritativa o con vie di assorbimento diverse da quella orale. In questi casi l'evidenza clinica dell'intossicazione può comparire con la sintomatologia della seconda fase.

Prima fase: i sintomi immediati da ingestione sono riferibili alla necrosi dell'epitelio delle prime vie dell'apparato digerente. Quindi dolori violenti, vomito, diarrea; ed eventualmente morte del paziente per perdita di liquidi e di elettroliti. Qualora il paziente sopravviva, compaiono i sintomi della *seconda fase*: la gastroduodenite primaria abitualmente recede mentre compaiono, come risposte secondarie, stomatite, colite membranosa e il quadro clinico della necrosi tubulare. Questa tossicità selettiva riflette l'accumulo di Hg negli organi ove avviene la sua lenta eliminazione (ghiandole salivari, mucosa gastrointestinale, reni). La morte, a questo stadio, avviene per insufficienza renale. In queste forme acute, a differenza di quelle croniche, i segni di compromissione del sistema nervoso non sono evidenti.

Trattamento: come si è detto, la velocità con la quale si instaurano i seguenti presidi terapeutici è di cruciale importanza.

1) Induzione del vomito e/o lavanda gastrica per limitare l'assorbimento del composto. La somministrazione di proteine ricche di gruppi SH (latte, chiara d'uovo, etc.), seguita da una lavanda gastrica, può rimuovere dallo stomaco notevoli quantità di Hg. La somministrazione di 250 ml di sulfossilato di sodio al 5% riduce lo ione mercurico al meno solubile ione mercuroso e quindi ne limita l'assorbimento.

2) Somministrazione dell'antidoto specifico: dimercaprolo o BAL ([v.], *British Anti Lewisite*). Per iniezione intramuscolare, soluzione al 5%. La dose può raggiungere nelle prime 24 h di trattamento anche i 5 mg/kg ogni 6 h. La somministrazione di BAL entro 3 h dall'intossicazione previene la maggior parte dei danni renali; tutti i pazienti trattati entro 4-5 h dovrebbero sopravvivere indipendentemente dalla dose assunta.

3) La somministrazione di analgesici può essere indicata, come pure l'apporto di liquidi e sali, specie in caso di grave colite.

4) Terapia dello shock e dell'insufficienza renale se presenti.

Gli effetti tossici del BAL vanno tenuti in considerazione in caso di trattamento dell'intossicazione acuta da Hg. Essi sono comuni soprattutto se il BAL viene somministrato in alte dosi. I sintomi sono nausea, vomito, lacrimazione e salivazione, parestesie e dolori muscolari, *rashes* cutanei, tachicardia e ipertensione. Se il dosaggio è ancora maggiore, iperpnea, tremori muscolari, convul-

sioni e coma. La somministrazione di efedrina o di un antistaminico 30 min prima della somministrazione del BAL, può ridurre gli effetti collaterali.

Intossicazione da alchilmercurio

Uno dei preparati di alchilmercurio più diffuso per vari impieghi (come fungicida, disinfestante, etc.) è il metilmercurio, la cui azione tossica si traduce in lesioni focali atrofiche del sistema nervoso (*sindrome di Hunter-Russel*). I sintomi più frequenti sono: costrizione concentrica del *visus*, disturbi sensitivi profondi e superficiali tipo parestesie agli arti e attorno alla bocca, atassia e tremori, disartria, sordità e lievi disturbi mentali. Tali effetti sono, nell'uomo, correlati alla dose in maniera estremamente critica. Con un carico totale nell'organismo inferiore a 40 mg di Hg (stimato sulla base della sua concentrazione ematica) nessuna sintomatologia è evidente, mentre la morte sopravviene per un carico totale attorno ai 200 mg di metilmercurio.

Qualora il metilmercurio venga assunto da donne gravide, possono nascere figli con gravi lesioni cerebrali, anche quando la madre rimanga asintomatica durante la gravidanza. Nei pazienti sopravvissuti la sintomatologia può lentamente regredire.

Terapia: il dimercaprolo ha un'utilità molto limitata e può anche esacerbare i sintomi neurologici. Nel 1972, in Iraq (v. sotto) furono usati D-penicillamina (2 *g/die*), N-acetil-DL-penicillamina e resine tioliche (8 *g/die*). I risultati furono molto diversi: cadute drammatiche dei livelli di Hg ematico si verificarono in alcuni pazienti, mentre in altri la terapia si dimostrò molto meno efficace.

Bibliografia

Casarett L. J., Doull J., *Toxicology. The Basic Science of Poisons*, 1975, Macmillan, New York.
Clarkson T. W., *Rev. Pharmacol.*, 1972, **12**, 375.
Friberg L. T., Vostal J. J., *Mercury in the Environment*, 1972, CRC Press, Cleveland.
Goodman Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1980, Macmillan, New York.
Nriagu J. O., *The Biogeochemistry of Mercury in the Environment*, 1979, Elsevier-North Holland, Amsterdam.

MARCELLO LOTTI

Inquinamento da mercurio

Il crescente diffondersi dell'impiego del Hg (nella costruzione di barometri, termometri, interruttori elettrici, batterie a lunga durata per apparecchi acustici, lampade a vapori di Hg, nella polarografia per l'elettrodo a goccia di Hg, nei composti organici impiegati in agricoltura come fungicidi, nei derivati organomercuriali d'interesse farmaceutico, nel processo elettrolitico per la produzione industriale del cloro) ha aumentato i livelli di Hg nell'ambiente, soprattutto a causa dell'inadeguata eliminazione dei rifiuti industriali.

Il Hg quale fonte di grave inquinamento ambientale è scoperta che risale a studi fatti negli anni '50 in Svezia, dove si verificò un'estesa contaminazione in uccelli che avevano mangiato semi trattati con fungicidi per uso agricolo a base di Hg. Poco dopo fu scoperta una contaminazione su larga scala in pesci di corsi d'acqua a valle di scarichi provenienti da lavorazioni industriali che implicavano l'uso del Hg (celle elettrolitiche per l'elettrolisi del cloruro di sodio), o prodotti a base di Hg (trattamento della polpa di legno con fungicidi a base di Hg).

Soprattutto attirarono l'attenzione mondiale sul problema dell'inquinamento da Hg e della tossicologia dell'alchilmercurio due episodi disastrosi di avvelenamento collettivo in Giappone e in Iraq.

Il primo (1953-1960), che va sotto il nome di «Minamata Disease» (dall'area nella quale si verificò), fu causato dallo scarico di Hg industriale in una delimitata zona di mare. L'ingestione di notevoli quantità di pesci tra gli abitanti della zona causò l'avvelenamento di centinaia di persone. Ancora più catastrofico l'incidente in Iraq (1972), dove centinaia di persone morirono per aver mangiato pane ottenuto da farina contaminata da metilmercurio usato come fungicida per le sementi.

Fu poi constatato che anche nei pesci che vivevano nelle acque circostanti i depositi di scarico di m., il Hg si trovava sotto forma di monometilmercurio (CH_3-Hg^+), radicale estremamente tossico. Studi fatti da Jensen e Jerenelqv hanno provato che alcuni microrganismi nei sedimenti del fondo delle acque sono capaci di trasformare il Hg inorganico in monometilmercurio. Il pesce accumula Hg monometile dall'acqua e dal cibo. L'efficienza dell'estrazione del Hg monometile dall'acqua e dal cibo è generalmente sconosciuta per molte specie, ma nei pochi studi fatti l'estrazione dall'acqua è stata veloce ed efficiente. L'estrazione dal cibo è molto meno efficiente. In generale i pesci più vecchi, più grandi e predatori denunciano un livello più alto di monometilmercurio rispetto a pesci più giovani e più piccoli. La concentrazione di Hg è stata messa in rapporto con le abitudini alimentari e con la selezione dell'habitat, in quegli organismi che, vivendo nei sedimenti del fondo o uniti alla vegetazione litorale o alla superficie dell'acqua, accumulano una maggiore concentrazione di Hg rispetto agli organismi che vivono e/o mangiano nella colonna d'acqua intermedia.

Studi fatti in Svezia e in Canada hanno mostrato che il pesce elimina il Hg molto lentamente dal proprio corpo. Ad es. è stato dimostrato che il tempo di dimezzamento (tempo necessario per eliminare una metà del peso totale del carico) del Hg monometile nel luccio è approssimativamente di 2 anni.

I sedimenti dei bacini dove confluiscono le acque di scarico di insediamenti industriali simili a quelli sopra ricordati contengono grandi quantità di Hg. Sino a non molto tempo fa, si supponeva che tale Hg sarebbe rimasto nei sedimenti, sarebbe stato trasportato nel mare e alla fine sarebbe stato reincorporato nella litosfera. Analisi di campioni di acqua a valle di tali depositi mostravano quantità molto basse di Hg, confermando questa teoria. La scoperta di un'estesa contaminazione di Hg nei pesci viventi in tali acque rivelò falsa questa convinzione.

Gli studi compiuti a valle, dopo che gli impianti contaminanti avevano cessato lo scarico di Hg al bacino, hanno mostrato che i sedimenti ricchi di Hg negli strati inferiori dell'acqua possono continuare a contaminare gravemente i pesci per anni. È essenziale, perciò, che non solo gli scarichi di Hg nell'acqua vengano a cessare, ma si usino metodi sicuri per inattivare i sedimenti che contengono Hg.

Fino ad oggi nessun metodo pratico è stato sviluppato oltre alla semplice rimozione dei suddetti sedimenti. Sfortunatamente la rimozione dei soli sedimenti altamente contaminati non influisce sui livelli iniziali del post-drenaggio, poiché i sedimenti meno contaminati sono i siti più attivi della formazione del metilmercurio.

Una varietà di prodotti chimici sono stati proposti come agenti per inattivare questi letti. È stato suggerito il trattamento di tali sedimenti per trasformare tutto il mercurio in solfuro di mercurio molto insolubile, ma gli studi hanno dimostrato che anche questo materiale estremamente insolubile può essere prontamente trasformato. È stata anche suggerita la copertura dei letti sedimentari per renderli biologicamente inerti e studi pilota, con crete inerti e silice di recente macinata, stanno dimostrando la praticabilità di questa via.

Bibliografia

Fagerstrom T., Jerenelov A., *Water Res.*, 1972, **6**, 1193.
Gavis J., Ferguson J. F., *Water Res.*, 1972, **6**, 989.
Jensen S., Jerenelov A., *Nature*, 1964, **225**, 753.

RED.

MERICISMO: v. RUMINAZIONE.

MESCALINA

F. *mescaline*. - I. *mescaline*. - T. *Mescalin*. - S. *mescalina*.

Alcaloide estratto dal *peyotl*, cactacea del Messico e dell'America centrale, dotato di proprietà disforizzanti e al-

TAB. I. ALCALOIDI ISOLATI DAL CACTUS PEYOTL. LE PROPRIETÀ ALLUCINOGENE SONO PRESENTI SOLO NELLA MESCALINA

Feniletilamine	Isochinoline		
H_3CO, CH_2CH_2NHR, H_3CO, OCH_3	H_3CO, H_3CO, NR_1, O, R	H_3CO, H_3CO, NR_1, O, R, CH_3	H_3CO, NR, O, H_2C—O, CH_3
R = H: mescalina R = CH_3: N-metil mescalina R = CO-CH_3: N-acetil mescalina	R = H, R_1 = H } analamina R = CH_3, R_1 = H } analinina R = H, R_1 = CH_3 } analidina	R = H, R_1 = H } analonidina R = CH_3, R_1 = H } o-metil-d-analonidina R = H, R_1 = CH_3 } pellotina	R = H: analonina R = CH_3: lofoforina

lucinogene, la mescalina si presenta come un olio incolore, di reazione alcalina; la sua formula bruta è C_{11} H_{17} NO_3, p. e. 180-185 °C. Forma sali (solfato, cloridrato) che cristallizzano facilmente. La m. è inclusa, insieme al *peyotl*, nella tab. I della legge italiana sugli stupefacenti (n. 685, 1975). Essa è tuttavia di difficile reperibilità e da molti anni non vengono segnalati casi di uso illecito. Ciò è dovuto molto probabilmente al fatto che le dosi di m. necessarie per un «viaggio» sono molto elevate (ca. 0,5 g) rispetto a quelle degli altri allucinogeni (v.).

Peyotl. – Gli abitanti della regione del Rio Grande (America centrale) chiamano col nome di *peyotl* o *peyote* un cactus, conosciuto da tempi antichissimi, che cresce sugli altipiani rocciosi e aridi di quella zona. La pianta, in genere di modeste dimensioni, ha una forma che rassomiglia ad un dente molare, con una corona e una radice polifittonata. La corona, di colore verde chiaro, è emisferica, con varie incisure dritte o sinuose che partono dal centro, dove crescono dei peli fitti e sottili, di colore

Fig. 1. Cactus *peyotl*, fotografati nell'Orto Botanico di Città del Messico.

Fig. 2. Acquerello eseguito da un pittore professionista 24 ore dopo una intossicazione con m. Il quadro rappresenta la visione in rilievo dei colori di una calza (in realtà a strisce verdi e grigie) di uno dei medici che assistevano all'esperienza. Nel corso dell'intossicazione il soggetto raccomandava al medico di non muovere la gamba, per evitare la caduta degli anelli. (*Delay et al., 1949*).

bianco o giallognolo (fig. 1). Questi peli, particolarmente evidenti nella pianta secca, hanno dato il nome alla droga (*peyotl* infatti significa 'fiocco bianco'). La sua denominazione botanica è molteplice, poiché la pianta è stata battezzata e ribattezzata parecchie volte: i nomi più comuni sono *Anhalonium Lewini* o *A. Williamsi*, oppure *Lophophora Lewini* o *L. Williamsi*.

Le popolazioni indigene messicane e varie tribù pellirosse degli U.S.A. adoperavano, e adoperano tuttora, le parti aeree tagliate e seccate del cactus per le loro cerimonie religiose. Il nome dato dai commercianti del luogo alla droga è *mescal buttons* o anche, impropriamente, *mescal beans*; nella letteratura classica viene anche menzionato il nome di *dry whisky*. Rouhier (1927) riporta che la droga secca costava nel 1914 dollari 0,65 al kg; nel 1932 Beccari denuncia un prezzo di 3 dollari al kg; almeno fino a poco tempo fa, alcune ditte di floricultori del Texas offrivano piantine di *peyotl* in ragione di 8 cents al pezzo.

Le prime ricerche sui principi attivi del cactus furono intraprese alla fine del secolo scorso da farmacologi tedeschi. Lewin, in occasione di un suo viaggio negli U.S.A., visitò la Parke & Davis a Detroit e quivi si procurò dei *mescal buttons*, che riportò a Berlino. Egli eseguì uno studio farmaco-tossicologico di un estratto grezzo della droga, confermandone negli animali l'effetto eccitante (Lewin, 1888). L'isolamento dei principi attivi fu intrapreso da Heffter. Nel 1897, questo A. pubblicò un primo rapporto sugli esperimenti che aveva eseguito su se

stesso con le varie sostanze estratte dai *mescal buttons*. In successivi studi furono isolati, identificati e sintetizzati almeno 11 alcaloidi (tab. I): 3 derivati della fenetilamina, tra cui la m., l'unica a possedere proprietà allucinogene, e 8 derivati dell'isochinolina.

Effetti della mescalina sull'uomo

Per le tribù primitive del Messico il *peyotl* era una pianta sacra, custode di un dio, oggetto di venerazione. Fin dalla conquista spagnola si apprese l'uso secolare che gli indigeni facevano del cactus. Esso costituiva un elemento importantissimo nel rituale religioso; veniva raccolto in epoche determinate dell'anno con speciali cerimonie e consumato sotto forma di decotti o di estratti nelle feste o nelle cerimonie sacre, alle quali conferiva per i suoi effetti inebrianti particolare carattere.

Dalle descrizioni dell'effetto della droga sugli indigeni risulta che, accanto ad una serie di sintomi tossici aspecifici, come nausea, vomito, orripilazione, midriasi, le alterazioni principali sono a livello psichico: eccitazione, perdita del senso di fame e di sete, e soprattutto allucinazioni visive.

L'uso del *peyotl* è sopravvissuto attraverso le generazioni, anche se le cerimonie si sono progressivamente modificate, a volte con l'introduzione del simbolismo cristiano. Per es., nel 1918, fu fondata tra gli indiani dell'Oklahoma una Peyote-Church che riuniva antichi riti religiosi messicani, cristiani e locali. Oggi gli indiani continuano ad usare i *mescal buttons* nei riti della Native American Church, che secondo recenti censimenti annovera circa 250.000 adepti.

Dagli studi di Heffter noi sappiamo che la m. è la principale, se non la sola, responsabile degli effetti psichici del *peyotl*. La somministrazione di 0,2-0,5 g di alcaloide, per via orale o parenterale, provoca, dopo un certo periodo di latenza, sintomi di intossicazione che consistono soprattutto in allucinazioni visive: figurazioni animate da vivacissimi movimenti di rotazione, propulsione, ondulazione, ricchissime di toni cromatici. Gli oggetti appaiono meravigliosi e stranamente deformati, con colori brillanti e quasi in rilievo; sono anche presenti trasposizioni sensoriali, nel senso che la musica o i rumori sono *visti* in colore. Meno frequenti sono le allucinazioni a carico degli altri sensi (auditive, gustative, etc.). Tutta questa sintomatologia è accompagnata, anche se in misura minore di quella osservata dopo ingestione di estratti crudi di *peyotl*, da effetti collaterali, soprattutto neurovegetativi: bradicardia, nausea, mal di testa; lo stato generale si può descrivere più come disforico che come euforico. Questi sintomi collaterali sono meno evidenti se la droga viene somministrata in dosi refratte.

La m. e il *peyotl*, oltre ad essere stati oggetto di studi e ricerche, sono stati impiegati per uso voluttuario, soprattutto negli ambienti artistici parigini ai primi del secolo. Già Heffter (1897), nel suo primo lavoro, avanzava l'ipotesi che la m., proprio per i suoi peculiari effetti sulla psiche, potesse esercitare una particolare attrattiva su una determinata categoria di persone (*kultivierte Völker*). Più tardi molti neuropsichiatri si interessarono agli effetti di questa droga, e Klüver (1928) pubblicò un libro sulle esperienze eseguite con la m. Le conclusioni di Klüver, condivise da molti altri cultori della materia, erano che il complesso di sintomi ottenuti con la m. rassomigliavano a quelli osservati in pazienti schizofrenici. Tra le numerose ricerche fatte in seguito sulle analogie tra l'intossicazione da m. e la schizofrenia, una delle più complete è quella eseguita da Osmond e Smythies (1952).

Ritroviamo in letteratura anche numerosi rapporti sugli effetti di questa sostanza sulla produzione artistica, soprattutto di pittori, come quelli di Marinesco (1933) e di Delay (1949), che illustrano in una suggestiva iconografia le varie illusioni provate durante l'intossicazione (fig. 2).

Effetti della mescalina sull'animale

Gli effetti della m. sull'animale, come d'altra parte quelli di tutti i farmaci allucinogeni, sono poco evidenti. Il prodotto è relativamente poco tossico. La DL_{50} nel ratto per via intraperitoneale è di 370 mg/kg. I sintomi a carico del S.N.C. sono prevalentemente di tipo depressivo e possono arrivare fino alla catatonia. Nel topo è stata descritta una reazione particolare, che consiste in un continuo grattamento del collo; questa reazione è bloccata dalla clorpromazina e dalla morfina, ma non dai barbiturici (Fellows e Cook, 1957). Anche gli effetti della m. sull'animale condizionato sono modesti: a 25 mg/kg blocca la reazione di salvaguardia nel ratto e quella di ricompensa nel coniglio; non è stato possibile mettere in evidenza nessun effetto particolare del farmaco su stimoli condizionati riguardanti il sistema visivo (Longo, 1972). Alterazioni dell'EEG sono state descritte dopo assunzione di m. sia nell'animale che nell'uomo, ma solo con dosi elevate. Secondo Baran e Longo (1965), la caratteristica che accomuna la m. ad altri farmaci allucinogeni è la scomparsa delle onde theta dalle derivazioni dell'ippocampo dorsale nel coniglio.

Dato il periodo di latenza che intercorre tra la somministrazione di m. e l'insorgenza dei disturbi psichici (anche quando essa è iniettata per via endovenosa, le alterazioni del sensorio appaiono dopo 30 min), numerose ricerche sono state dedicate alla identificazione di un eventuale prodotto di trasformazione biologica responsabile della sindrome allucinatoria.

Queste ricerche sono state condotte seguendo le varie fasi del metabolismo del farmaco nell'organismo umano e animale, isolando i diversi prodotti di degradazione e di trasformazione e provando in alcuni casi la loro attività biologica. Altre ricerche hanno riguardato la sintesi di prodotti analoghi alla m. Le indagini biochimiche hanno messo in evidenza che l'ac. trimetossifenilacetico, uno dei principali metaboliti della m., è inattivo sulla psiche. Altri prodotti di trasformazione, come la trimetossifenilacetilaldeide, o il relativo alcol, sono stati chiamati in causa come responsabili dell'effetto allucinogeno, ma con dati scarsamente probanti. A proposito di questi studi, due considerazioni sono particolarmente pertinenti: la prima è che la biotrasformazione della m. non è uguale nelle varie specie animali; la seconda, che, se il prodotto psicotogenico derivato dal metabolismo della droga fosse attivo alle dosi dell'LSD, sarebbe tecnicamente difficile reperirlo nell'organismo.

Sul modello della struttura della m. sono stati preparati molti composti, che sono stati oggetto di indagini sia in laboratorio che in clinica (tab. II). Dai risultati ottenuti sembra di poter concludere che l'attività allucinogena è caratteristica della posizione 3-4-5 dei gruppi metossilici; essa scompare negli isomeri (IV) ed è anche assente nei dimetossi-(II) e nei metossi-(I)derivati. La sostituzione di un radicale metilico nella posizione α della catena laterale della m. porta a composti correlati strutturalmente con l'anfetamina. In effetti, sostanze come la 3-4-5-trimetossianfetamina (TMA) e la 3-metossi-4-5-metilendiossianfetamina (MMDA) hanno dimostrato di possedere le proprietà allucinogene della m. e quelle euforizzanti dell'anfetamina. A questo gruppo appartiene anche la 2-5-metossi-4-metilanfetamina (DOM), sostanza il cui abuso fu segnalato negli anni '60 in California.

TAB. II. ANALOGHI DELLA MESCALINA E DELL'ANFETAMINA

H_3CO — $CH_2CH_2NH_2$
(I)

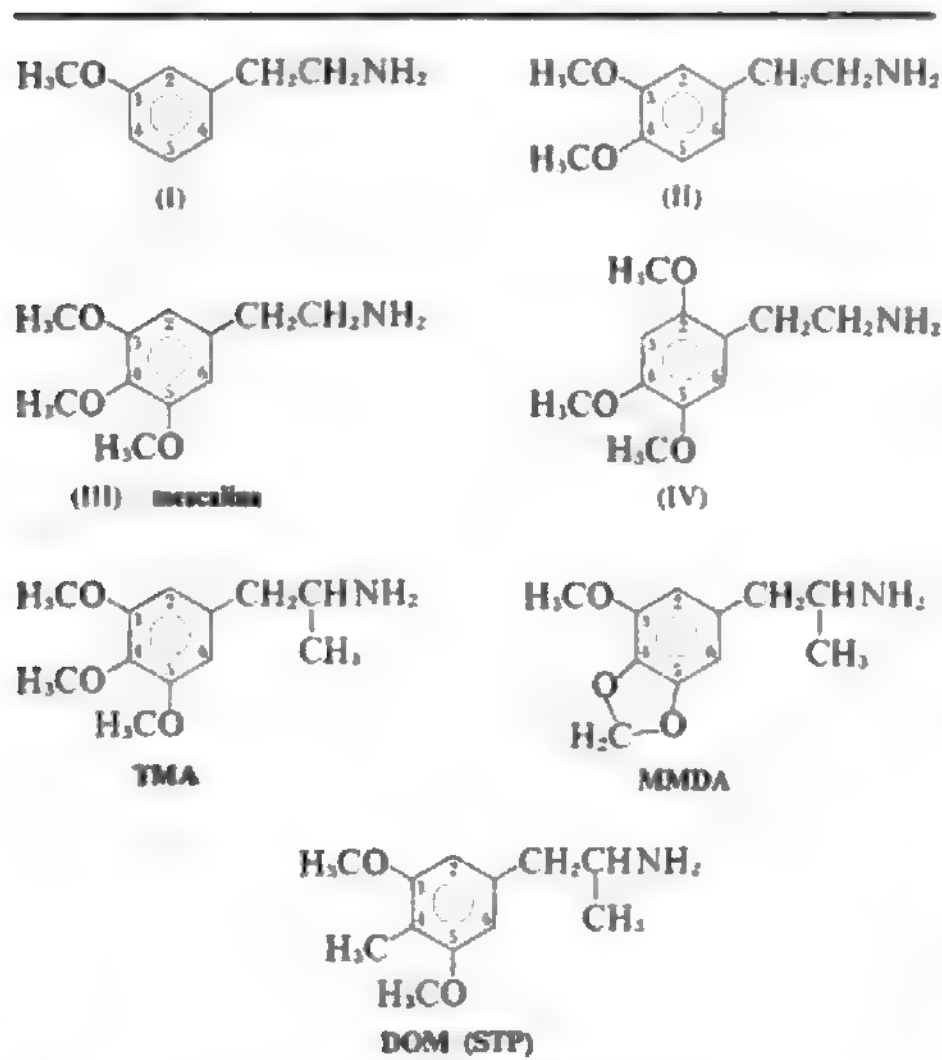
H_3CO — $CH_2CH_2NH_2$
H_3CO
(II)

H_3CO — $CH_2CH_2NH_2$
H_3CO
H_3CO
(III) mescalina

H_3CO
$CH_2CH_2NH_2$
H_3CO
H_3CO
(IV)

H_3CO — CH_2CHNH_2
CH_3
H_3CO
H_3CO
TMA

H_3CO — CH_2CHNH_2
CH_3
O
H_2C—O
MMDA

H_3CO — CH_2CHNH_2
CH_3
H_3C
H_3CO
DOM (STP)

DOM

Il DOM, 2-5-metossi-4-metilanfetamina, è uno dei prodotti della alchimia *underground* che fiorì in California negli anni '60, volta a sintetizzare vecchie e nuove sostanze ad azione euforizzante e allucinogena. Prima di venire identificato dalle autorità sanitarie locali, questo prodotto godette di un largo uso nella comunità *hippy* di San Francisco, mietendo anche numerose vittime a causa della sua tossicità. Per la sua prolungata e intensa azione eccitante era stato battezzato STP, dal nome di un additivo (*Scientifically Treated Petroleum*) che si aggiunge alla benzina per aumentare la potenza e il rendimento dei motori.

Il farmaco ha un effetto sulla psiche che si riallaccia a quello dell'anfetamina e della m. Dosi di 2 mg *per os* provocano una sindrome caratterizzata da: eccitazione, midriasi e tachicardia; le allucinazioni compaiono con 10-15 mg. I soggetti intossicati da una *overdose* di DOM presentano una sindrome simile allo stato di male epilettico, che dura molto a lungo (48-72 h) e che spesso sfocia nell'*exitus*.

Bibliografia

Baran L., Longo V. G., *Thérapie*, 1965, **20**, 591.
Beccari E., *Arch. Farmacol. Sper. Sci. Aff.*, 1936, **61**, 96.
Delay J. *et al.*, *Presse Méd.*, 1949, **81**, 1210.
Fellows E. J., Cook L., in Garattini S., Ghetti V. eds., *Psychotropic Drugs*, 1957, Elsevier, Amsterdam, p. 397.
Heffter A., *Arch. Exp. Pathol. Pharmakol.*, 1897, **4**, 418.
Klüver H., *Mescal: the Divine Plant*, 1928, Kegan, London.
Lewin L., *Ther. Gaz.*, 1888, **4**, 231.
Longo V. G., *Neuropharmacology and Behavior*, 1972, Freeman, S. Francisco.
Marinesco G., *Presse Méd.*, 1933, **74**, 1433.
Osmond H., Smythies J., *J. Ment. Sci.*, 1952, **98**, 309.
Rouhier A., *Le Peyote*, 1927, Doin, Paris.

VINCENZO G. LONGO

MESENCEFALO

F. *mésencephale.* - I. *mesencephalon.* - T. *Mittelhirn*; *Mesenzephalon.* - S. *mesencéfalo.*

Il mesencefalo è la parte più craniale del tronco encefalico, compresa tra il diencefalo e il ponte. Ventralmente è costituito dai peduncoli cerebrali, dorsalmente dalla lamina quadrigemina.

In una sezione trasversa il m. appare formato da 3 porzioni, che dal basso verso l'alto sono: 1) il piede, formato in massima parte dalle vie piramidali e in minor misura da fibre provenienti dai lobi frontale e parietale; 2) il tegmento o calotta mesencefalica, che contiene la *substantia nigra*, la sostanza reticolare mesencefalica, il nucleo rosso e i nuclei del III e IV paio di nervi cranici; 3) il tetto, costituito dai corpi quadrigemini anteriori e posteriori. Al centro del m. è situato l'acquedotto di Silvio, lunga cavità che mette in comunicazione il III con il IV ventricolo. Il m. è poi attraversato da numerosi sistemi di fibre esogene, endogene e di passaggio, sia ascendenti che discendenti.

Le arterie che irrorano il m. provengono dall'arteria cerebrale posteriore, dall'arteria coroidea anteriore, dall'arteria comunicante posteriore e dall'arteria cerebellare superiore.

Dal punto di vista fisiologico il m. può essere considerato sotto un duplice aspetto: *a*) come organo vero e proprio, avente cioè dignità funzionale a se stante in quanto sede di nuclei motori e sensitivi e centro di regolazione dei segmenti sottostanti del nevrasse; *b*) come organo di passaggio di fasci nervosi provenienti dai centri superiori e a questi diretti. Tra le principali funzioni del m. ricordiamo quella di regolazione del tono muscolare mediata dal nucleo rosso, *locus niger* e la sostanza reticolare; quella della regolazione del ritmo sonno-veglia e infine quella relativa ad una valida coordinazione dello sguardo sul piano verticale, mediata essenzialmente dai corpi quadrigemini anteriori.

Dal punto di vista clinico ricordiamo solo le principali sindromi mesencefaliche: la sindrome di Weber, o paralisi alterna peduncolare; la sindrome interpeduncolare; la sindrome di Parinaud; la sindrome del nucleo rosso; la sindrome alterna di Benedict; la sindrome del tegmento centrale mesencefalico e, infine, la sindrome di Lhermitte e Van Bogaert, o allucinosi peduncolare. Tali sindromi riconoscono, nella maggior parte dei casi, un'etiopatogenesi vascolare, più raramente tumorale o infettiva.

V. ALTERNE SINDROMI (I, 1358); TRONCO ENCEFALICO.

RED.

MESENCHIMA

F. *mésenchyme.* - I. *mesenchyme.* - T. *Mesenchym.* - S. *mesénquima.*

Con il termine *mesenchima* si indicano nel loro complesso tutti quei gruppi di cellule, costituiti da un numero più o meno grande di elementi, che si separano durante lo sviluppo dal mesoblasto e dall'ectoblasto e migrano attivamente occupando gli interstizi tra i foglietti embrionali.

Inizialmente libere e mobili, le cellule del m. possono rimanere tali o aggregarsi in ammassi che successivamente si differenziano in particolari tessuti o strutture (ad es., osso o cartilagine).

Migrando, gli elementi mesenchimali vengono inoltre a contatto con altre cellule embrionali organizzate in strutture di tipo epiteliale che costituiscono i foglietti, e si stabiliscono rapporti che possono essere morfologicamente variabili ma che in ogni caso comportano reciproche interazioni, fondamentali per l'organogenesi e il differenziamento.

Il m. viene generalmente definito «tessuto connettivo embrionale» perché da esso derivano tutti i tipi di connettivo presenti nell'adulto e perché la migrazione e proliferazione delle cellule che lo costituiscono fanno sì che esso occupi progressivamente

nel corso dello sviluppo gli spazi tra i foglietti, «connettendo» le varie strutture in formazione e costituendo lo stroma degli organi. Questa definizione è di uso corrente, ma non deve far credere che dal m. possano derivare nell'adulto solo elementi connettivali e tanto meno che il m. embrionale abbia una funzione prevalentemente meccanica, di sostegno e riempimento; nei rapporti con gli epiteli infatti ha spesso una funzione morfogenetica determinante.

Nei Vertebrati il m. ha origine, come si è detto, sia dal mesoblasto che dall'ectoblasto. Cellule libere si separano dal foglietto mesoblastico in tutte le parti dell'embrione — sia nella regione cefalica che nel tronco — dai somiti, dai peduncoli, dalle lamine laterali; dal foglietto ectoblastico invece si forma m. (*ectomesenchima*) solo a livello delle regioni più anteriori delle creste neurali. Negli Amnioti (Rettili, Uccelli e Mammiferi) si forma m. anche dal mesoblasto extraembrionale (v. EMBRIOLOGIA).

Istologicamente il m. appare costituito da cellule stellate o fusiformi (fig. 1) immerse in un'abbondante sostanza intercellulare semifluida che può contenere piccoli fasci di fibrille del diametro di ca. 300 Å; naturalmente le mitosi sono frequenti. Le cellule mesenchimali hanno un grosso nucleo con evidenti nucleoli e cromatina dispersa; nel citoplasma i ribosomi liberi prevalgono su quelli associati alle membrane, l'apparato di Golgi è relativamente poco sviluppato, i mitocondri sono scarsi (fig. 2). Le cellule sono lassamente unite tra loro, e da ciò deriva il caratteristico aspetto reticolare del m. (fig. 3); infatti tra i prolungamenti citoplasmatici si stabiliscono precocemente contatti, con formazione di giunzioni.

Fig. 1. M. della regione cefalica; embrione di pollo allo stadio di 13-16 somiti (33-36 h). Microscopia ottica (900 ×), colorazione ematossilina-eosina. (*Originale Russo-Caia*).

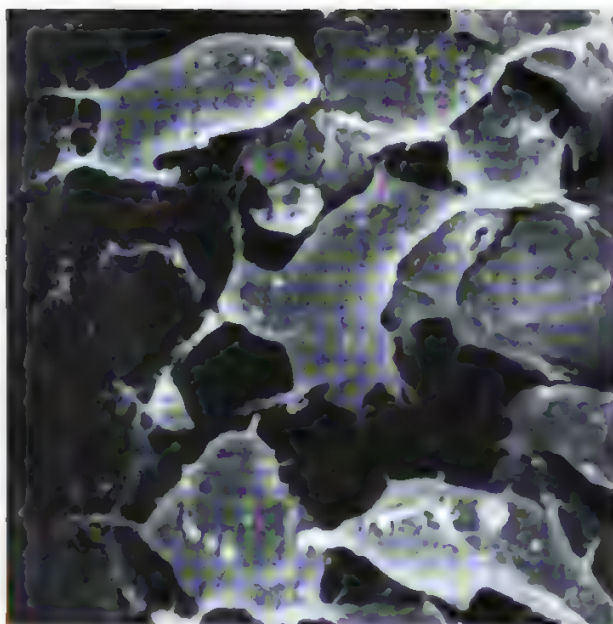



Fig. 3. Cellule mesenchimali. Gastrula avanzata di *Xenopus laevis*; microscopia elettronica a scansione (2100 ×). (*Da De Vos e Van Gansen*).

Fig. 2. Cellula mesenchimale. Abbozzo dell'arto di un embrione di ratto al 14° giorno di sviluppo; microscopia elettronica a trasmissione (7000 ×). 1) Nucleoli; 2) nucleo; 3) prolungamenti citoplasmatici; 4) sostanza intercellulare; 5) fasci di fibrille; 6) reticolo endoplasmatico granulare; 7) mitocondri; 8) complesso di Golgi; 9) gocciola lipidica. Nell'inserto, un fascio di fibrille a più forte ingrandimento (45.000 ×). (*Da Rhodin J. A. G., Histology: A Text and Atlas, per concessione di Oxford University Press, Inc*).

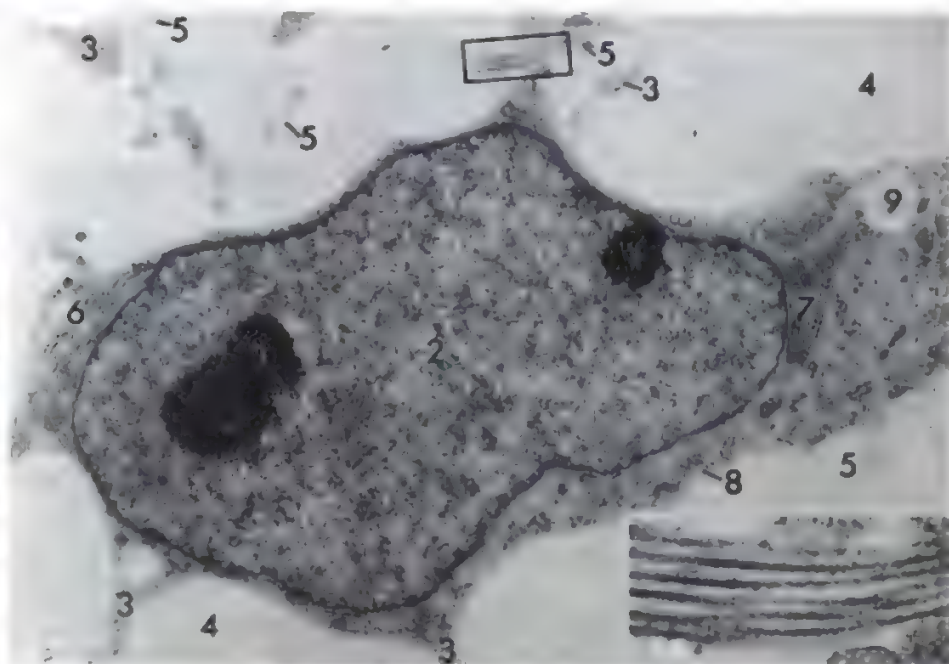
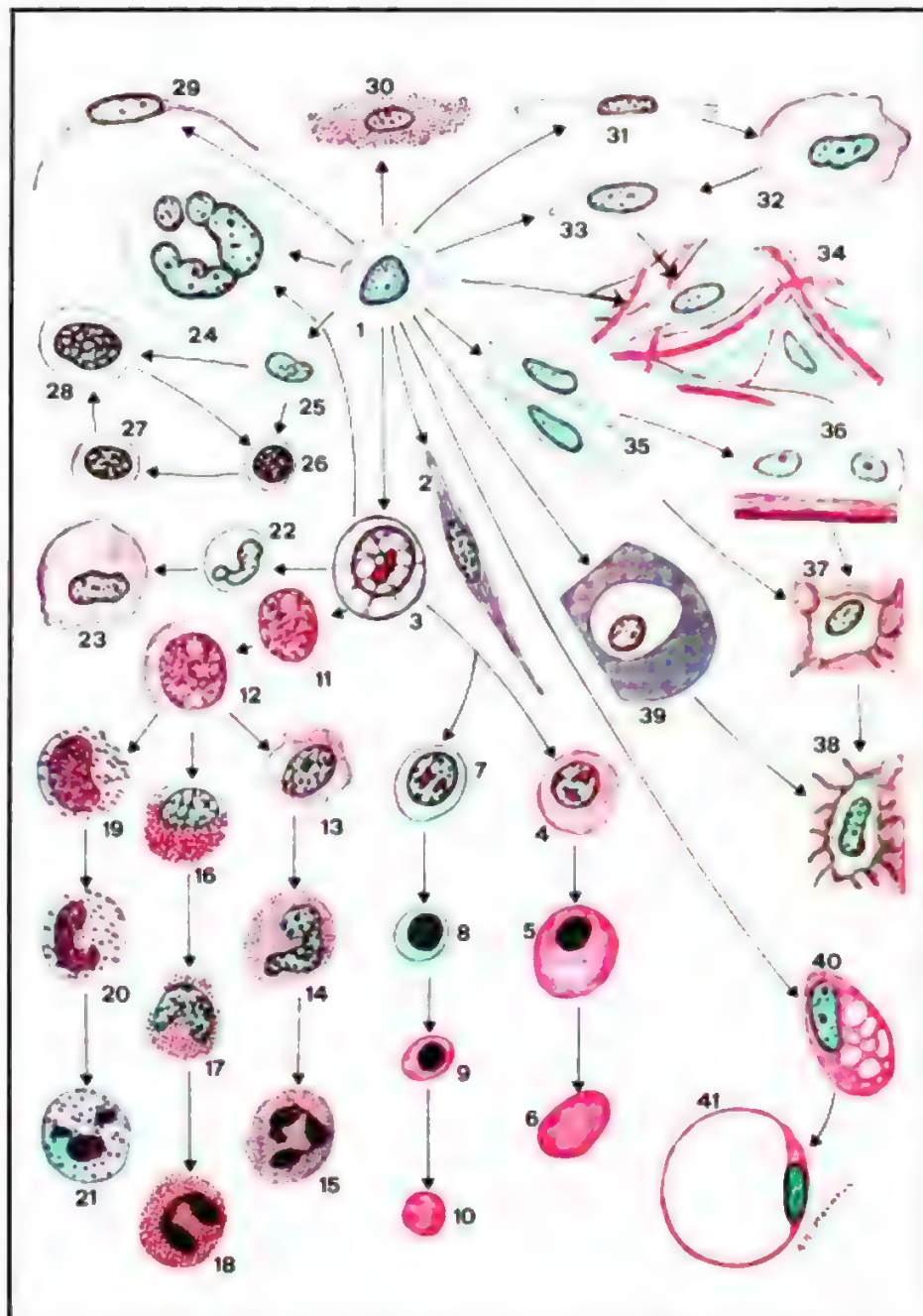



Fig. 4. Possibili vie di differenziamento a partire dalla cellula mesenchimale indifferenziata (1): 2) mioblasto; 3) emocitoblasto; 4) eritroblasto primitivo precoce; 5) eritroblasto primitivo; 6) eritrocito primitivo; 7) eritroblasto basofilo (normoblasto A); 8) eritroblasto policromatofilo (normoblasto B); 9) eritroblasto ortocromatico (normoblasto C); 10) eritrocito (normocito); 11) mieloblasto; 12) promielocito; 13) mielocito neutrofilo; 14) metamielocito neutrofilo; 15) granulocito neutrofilo; 16) mielocito eosinofilo; 17) metamielocito eosinofilo; 18) granulocito eosinofilo; 19) mielocito basofilo; 20) metamielocito basofilo; 21) granulocito basofilo; 22) monocito; 23) macrofago libero; 24) megacariocito; 25) linfoblasto; 26) piccolo linfocito; 27) medio linfocito; 28) grande linfocito; 29) cellula endoteliale; 30) mastocito; 31) istiocito; 32) macrofago libero; 33) fibroblasto; 34) fibroblasti con fibre elastiche, reticolari e collagene; 35) fibroblasti con fibrille di osseina; 36) osteoblasti periostei; 37) osteoblasto; 38) osteocito; 39) condrocito; 40) adipocito immaturo; 41) adipocito. (*Da Hamilton W. J., Boyd J. D., Mossman H. W., modificata*).

Questo aspetto naturalmente è quello che il m. mostra subito dopo la sua formazione, quando cioè è rappresentato da un complesso di elementi cellulari morfologicamente indifferenziati e capaci di evolvere in varie direzioni; esso verrà perduto più o meno presto e sia la componente cellulare che quella intercellulare risulteranno modificate in rapporto al tipo di differenziamento cui ciascun distretto di m. andrà incontro, dando origine ai diversi tipi di connettivo lasso e compatto, all'osso e alla cartilagine, a fibrocellule muscolari lisce e striate, alle cellule del sangue, ai rivestimenti endo- e mesoteliali (fig. 4).

Nei tessuti connettivi dell'adulto resta però un piccolo numero di cellule che mantengono le potenzialità degli elementi del m. embrionale. Queste cellule indifferenziate, morfologicamente assai simili ai fibroblasti giovani, sono chiamate *periciti* perché si trovano lungo la parete dei capillari e dei più piccoli vasi arteriosi e venosi; da esse possono derivare, in numerose condizioni patologiche o sperimentali, tipi cellulari diversi, come avviene normalmente durante lo sviluppo embrionale.

Le ipotesi sui meccanismi che regolano il differenziamento cellulare sono state considerate in altre voci di quest'opera (CELLULA; DIFFERENZIAMENTO; EMBRIOLOGIA; MORFOGENESI), nelle quali si è più volte sottolineato il concetto che lo sviluppo implica uno scambio continuo di segnali tra le diverse parti dell'embrione. Questo scambio permette che la regolazione dell'espressione genica nei diversi tipi cellulari sia coordinata nel tempo e nello spazio, e che la realizzazione di tanti fenotipi diversi da un unico genotipo porti alla formazione di un organismo costituito da tessuti ed organi perfettamente integrati morfologicamente e funzionalmente.

La moltiplicazione e il differenziamento delle cellule embrionali sono quindi costantemente regolati da segnali provenienti da altre cellule; alcuni di questi segnali sono rappresentati da

fattori, umorali e nervosi, che agiscono «a distanza», esercitando un tipo di controllo simile a quello che prevarrà poi nell'organismo adulto. Caratteristici dello sviluppo embrionale sono però soprattutto gli scambi di segnali tra cellule, o gruppi di cellule, che i movimenti morfogenetici portano a contatto tra loro; queste comunicazioni «ravvicinate» sono infatti alla base dei fenomeni di *induzione*.

Tra i fenomeni di induzione più accuratamente analizzati vi sono quelli che riguardano le interazioni tra la componente epiteliale e quella mesenchimale nella morfogenesi di numerosi organi, tra i quali il rene, il fegato, il pancreas, il polmone, la tiroide; di essi si è detto nella voce EMBRIOLOGIA, *embriologia sperimentale*, ove sono stati anche considerati alcuni dei possibili meccanismi con i quali queste interazioni si esercitano.

A questo proposito occorre solo aggiungere che le più recenti ricerche indicano che la maggior parte delle interazioni induttive epitelio-mesenchimali sono di tipo «permissivo»; ciò significa che il segnale (l'induttore) agisce su cellule già *determinate* (a differenza che nell'induzione «istruttiva») e influisce solo sulle transizioni regolative che portano al raggiungimento graduale dello stato pienamente differenziato (v. DIFFERENZIAMENTO; MORFOGENESI).

Bibliografia

Berrill N. J., Karp G., *Development*, 1976, McGraw-Hill, New York.
De Vos L., Van Gansen P., *Atlas d'Embryologie des Vertébrés*, 1980, Masson, Paris.
Ede D. A., *An Introduction to Developmental Biology*, 1978, Blackie, Glasgow.
Fleischmajer R., Billingham R. E. eds., *Epithelial-Mesenchymal Interactions*, 1968, Williams & Wilkins, Baltimore.
Graham C. F., Wareing P. F. eds., *The Developmental Biology of Plants and Animals*, 1976, Blackwell, Oxford.
Ham A. H., Cormack D. H., *Histology*, 1979, Lippincott, Philadelphia.
Ham R. G., Veomett M. J., *Mechanisms of Development*, 1980, Mosby, St. Louis.
Hamilton W. J., Boyd J. D., Mossman H. W., *Human Embriology*, 1972, McGraw-Hill, New York.
Nelsen O. E., *Comparative Embryology of the Vertebrates*, 1953, Blakiston, Toronto.
Raunich L., *Embriologia e Morfogenesi*, 1972, Azzoguidi, Bologna.
Rhodin J. A. G., *Histology*, 1974, Oxford Univ. Press, New York.
Rutter W. J., *Cell Communication in Embryological Development: the Role of Distal and Proximal Signals*, in Papaconstatinou J., Rutter W. J. eds., *Molecular Control of Proliferation and Differentiation*, 1978, Academic Press, New York.
Saxen L., Kardinen-Jääskeläinen M. *et al.*, *Inductive Tissue Interactions*, in Poste G., Nicolson G. L. eds., *The Cell Surface in Animal Embryogenesis and Development*, 1976, North-Holland, Amsterdam.
Wessel N. K., *Tissue Interactions and Development*, 1977, Benjamin, Menlo Park, Calif.

SALVATORE RUSSO-CAIA

MESENCHIMOMA

F. *mésenchymome*. - I. *mesenchymoma*. - T. *Mesenchymom*. - S. *mesenquimoma*.

I mesenchimomi sono neoplasie complesse, di origine disontogenetica, formate da diversi tessuti variamente associati tra loro (tessuto fibroso, adiposo, mixomatoso, angiomatoso, osseo, cartilagineo, muscolare e linfoide); essi sono dotati della pluripotenzialità evolutiva e delle caratteristiche differenziali del primitivo mesenchima dal quale derivano.

Sono stati descritti m. benigni e maligni, ma in realtà, secondo alcuni AA. (Anderson), l'esistenza dei primi non è stata mai dimostrata in maniera inequivocabile.

Mesenchimoma benigno

Sin.: tumore misto mesodermico benigno; coristoma; amartoma; angiolipoma; angiomiolipoma.

Il m. benigno è costituito da piccole masse similtumorali circoscritte, adipose, associate a proliferazioni vascolari e di elementi muscolari lisci. Può essere presente nei bambini e nei giovani adulti. In realtà queste forme sono vere e proprie malformazioni congenite, da identificare nel coristoma (v.) e nell'amartoma (v.).

Il più frequente esempio di m. benigno si ha nel rene e nel tessuto perirenale sotto forma di angiolipoma, nel quale si può anche osservare ematopoiesi extramidollare.

Mesenchimoma maligno

Sin.: sarcoma botrioide; mioblastoma embrionale; fibrosarcoma tipo embrionale; lipomixosarcoma; tumore misto mesenchimale maligno.

Il m. maligno, raro, può insorgere a qualsiasi età, anche se è relativamente più frequente nei giovani, e in ogni sede; le zone predilette sono le strutture più profonde delle estremità e del retroperitoneo.

Il m. maligno non ha caratteristiche macroscopiche particolari; può essere voluminoso con tendenza ad infiltrare le strutture contigue. È altamente maligno e può recidivare localmente. Sono stati descritti alcuni casi di metastatizzazione generalizzata.

Microscopicamente è costituito da tessuti sia maturi che immaturi e include generalmente due o più elementi sarcomatosi, di differente istogenesi, associati tra loro in diverse proporzioni e combinazioni. Può, però, prevalere un tipo tessutale, e questo fatto impartisce al tumore un carattere omogeneo; da qui la necessità che l'esame sia fatto su più frammenti della stessa neoplasia. È tipica la presenza di singole cellule con aspetti di elementi muscolari striati o lisci, e quella di tessuto adiposo e di cartilagine in larghe aree di tumore indifferenziato.

Bibliografia

Anderson W. A. D., *Patologia*, 1971, Universo, Roma.
Ashley D. J. B., *Evan's Histological Appearance of Tumours*, 1978, 3 ed., Churchill-Livingstone, London.
Robbins S. L., *Pathologic Basis of Disease*, 1974, Saunders, Philadelphia.
Stout A. P., Lattes R., *Tumors of the Soft Tissues*, in *Atlas of Tumor Pathology*, 1967, AFIP, Washington.

CESARINA COLACECCHI E ANTONIO RICCI

MESENCHIMOPATIE

F. *mésenchymopathies*. - I. *mesenchymopathies*. - T. *Mesenchymopathien*. - S. *mesénquimopatias*.

Considerata in senso strettamente etimologico questa denominazione vorrebbe significare *malattie sviluppatesi a carico del mesenchima*, cioè del connettivo dell'embrione la cui potenzialità evolutiva permane sostanzialmente limitata, nella vita postnatale, alle cellule reticolari degli organi emopoietici, alle cellule di Kupffer e ad elementi indifferenziati a sede pericapillare.

In realtà il termine è usato con tutt'altro intendimento e, per lo più, in forma impropria. Ciò deriva dal fatto che, di solito, i patologi e i clinici ampliano a tal punto il significato di *mesenchima* da indicare con questo termine il tessuto connettivo in genere. Pertanto mesenchimopatie equivarrebbe a dire *malattie del connettivo*, inteso nelle sue varie espressioni differenziative.

A parte l'improprietà della dizione, va anche considerato il fatto che l'etichettare con la denominazione di m. le condizioni morbose a carico dei tessuti connettivi porta inevitabilmente a conferire alla stessa denominazione un significato quanto mai esteso, quindi vago e, per conseguenza, inutile.

In Italia, Lunedei e coll. hanno creduto di indicare come *m. disreattive diffuse* quel gruppo di affezioni riunite da Klemperer sotto la denominazione di *malattie del collageno* e caratterizzate, dal punto di vista istopatolo-

gico, da alcune lesioni elementari del connettivo, con preminenza della degenerazione fibrinoide. Anche a questo proposito l'uso improprio di m. risalta evidente. Non si possono infatti designare come malattie del mesenchima processi morbosi che si estrinsecano a carico della matrice extracellulare del tessuto connettivo collageno. D'altro canto, tali affezioni vengono oggi molto più opportunamente e proficuamente inquadrate, per quanto attiene alla loro etiopatogenesi, tra le malattie a base immunologica.

Anche la proposta di Giordano (1938) di attribuire a turbe originarie del mesenchima affezioni malformative sviluppatesi in forma circoscritta o sistemica a carico dei vari tipi di tessuto connettivo, se da un punto di vista speculativo può trovare qualche giustificazione, ha tuttavia incontrato difficoltà di accoglimento, in quanto facente riferimento, in maniera comprensiva, a condizioni morbose le più diverse per etiologia, patogenesi, tipo e distribuzione delle lesioni. In tal senso si giustifica la posizione di McKusick (1972), che molto autorevolmente continua ad intitolare il suo testo, giunto ormai alla 4ª edizione, «Heritable Disorders of Connective Tissue» e non fa uso del termine m.

In campo oncologico Ewing e Harrison (1935) e Stout (1948) hanno adottato la denominazione di *tumori del mesenchima* o *mesenchimomi* (v. MESENCHIMOMA) per indicare particolari neoplasie, sia benigne che maligne, costituite da due o più tipi diversi di tessuto connettivo o, più in generale, da tessuti di derivazione mesenchimale o mesodermica. È stato supposto infatti che tali entità potessero originare da elementi indifferenziati suscettibili di molteplici possibilità prospettiche. Tuttavia, anche la denominazione di mesenchimoma tende a cadere in disuso in quanto l'orientamento attuale vuole che, nelle neoplasie risultanti da tutta una serie di elementi di derivazione mesenchimale in varie fasi di evoluzione, venga individuato, quale indicatore tassonomico, il tessuto o la struttura che ha toccato il grado più elevato di differenziazione (Hajdu, 1979).

Bibliografia

Aschoff L., *Roux Arch.*, 1927, **13**, 411.
Ewing M. R., Harrison C. V., *Br. J. Surg.*, 1935, **44**, 408.
Giordano A., *Sulla natura della sindrome eritroblastica del feto e del neonato*, 1942, Tip. del Libro, Pavia.
Giordano A., *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1948, **24**, 80.
Giordano A., *Avviamento alla patologia genetica dell'uomo*, 1949, Garzanti, Milano.
Hajdu S. I., *Pathology of Soft Tissue Tumors*, 1979, Lea & Febiger, Philadelphia.
Klemperer P., Pollack A. D., Baehr G., *Arch. Pathol.*, 1941, **32**, 569.
Klemperer P., *Am. J. Pathol.*, 1950, **26**, 505.
Lunedei A., Bassi G. *et al.*, *Atti LII Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1951, Pozzi, Roma.
McKusick V. A., *Heritable Disorders of Connective Tissue*, 1972, Mosby, St. Louis.
Stout A. P., *Ann. Surg.*, 1948, **127**, 278.

ANTONIO ASCENZI

MESENTERE: v. PERITONEO E MESENTERE.

MESENTERICA INSUFFICIENZA: v. ANGINA ABDOMINIS (I, 2243); SPLANCNICI VASI.

MESENTERITI

F. *mésentérites.* - I. *mesenteritides.* - T. *Mesenteritiden.* - S. *mesenteritis.*

Il termine *mesenterite* sta a indicare letteralmente ogni flogosi acuta, subacuta o cronica, specifica o aspecifica, del mesentere. D'altra parte, considerando che questa struttura partecipa sempre in via secondaria alle alterazioni patologiche del tratto intestinale (ad es. tbc intestinale, morbo di Crohn, etc.) ci limiteremo, in questa sede, alla trattazione della sola forma morbosa che in via autonoma e primitiva interessa il mesentere stesso, nota comunemente come *m. retrattile.*

Questa malattia flogistica primitiva del mesentere abbraccia uno spettro di situazioni patologiche che oscillano da flogosi e infiltrazione grassa a fibrosi retraente, denominate rispettivamente *pannicolite mesenterica* e *m. retrattile*. La condizione è nota anche sotto le dizioni m. cronica fibrosa, m. liposclerotica, lipomatosi mesenterica, lipodistrofia isolata del mesentere, e sclerosi subperitoneale multifocale.

Dal punto di vista *anatomopatologico* sono presenti caratteristicamente tre alterazioni fondamentali: infiltrazione grassa, flogosi e fibrosi tra loro variamente combinate a formare quadri che giustificano tutte le dizioni su riferite, ma che rappresentano fasi diverse di un unico processo morboso.

Macroscopicamente il mesentere (quasi sempre quello corrispondente al tenue) appare ispessito con formazione di masse, più comunemente in corrispondenza della radice; nel 5% dei casi si osserva diffusione del processo al tessuto retroperitoneale. Le masse, isolate nel 32% e multiple nel 26% ca. dei casi, appaiono di colorito giallo con foci più chiari corrispondenti a zone di necrosi.

Nelle forme più avanzate l'intestino appare come attratto attorno alle masse, che assumono ora un colorito grigio-pallido opalescente, con formazione di conglomerati di anse. Nel 42% dei casi l'impegno mesenterico è multiplo.

Istologicamente, nelle forme pannicolitiche si osservano: accumulo di grasso con infiltrazione di macrofagi a citoplasma schiumoso e di linfociti, necrosi adiposa e reazione connettivale. Nelle forme più tardive risultano molto più evidenti la fibrosi e la retrazione connettivale.

L'*etiopatogenesi* della malattia è ancora sconosciuta. La pannicolite mesenterica è stata considerata parte di una malattia di Weber-Christian generalizzata (v. WEBER-CHRISTIAN, SINDROME DI); tuttavia, per lo più l'impegno mesenterico risulta isolato e probabilmente non esiste alcuna correlazione tra le due condizioni. Osservazioni sperimentali sembrano confermare l'ipotesi che la malattia rappresenti una risposta non specifica a lesioni di varia natura quali ischemia, infezioni o traumi.

Il disturbo patogenetico sottostante consisterebbe in una iperproliferazione di tessuto adiposo normale che andrebbe incontro a degenerazione, con liberazione di materiale lipidico. Questo a sua volta scatenerebbe una reazione flogistica granulomatosa con possibile evoluzione in fibrosi. La malattia, che colpisce di preferenza maschi adulti di età attorno ai 60 anni, nel 40% dei casi viene scoperta accidentalmente per il rilievo di una tumefazione endoaddominale dolente senza segni di irritazione peritoneale. Negli altri casi possono osservarsi dolori addominali crampiformi, febbricola, calo ponderale, nausea e vomito.

Nei casi che cronicizzano ed evolvono nella forma retrattile compaiono segni di ostruzione del tenue, trombosi mesenterica e ostruzione dei linfatici con possibile ascite, steatorrea ed enteropatia proteinodisperdente.

All'esame radiologico si osservano dislocazione di segmenti intestinali, deformità, inginocchiamenti e angolature di anse digiunoileali.

La prognosi è in genere buona, nel senso che nel 75% dei casi si ha scomparsa spontanea dei dolori, e nel 66% regressione della massa per lo più entro 2 anni.

Il trattamento consiste nell'alleviamento del dolore e

nella risoluzione dell'ostruzione intestinale, quando sia presente. In casi isolati può essere possibile la rimozione totale o parziale di una massa isolata. È stato consigliato il trattamento corticosteroideo allo scopo di ridurre la reazione flogistica; questo può però risultare pericoloso in caso di etiologia infettiva.

In genere dopo laparotomia la maggior parte dei pazienti migliora e non si richiede più alcun trattamento.

Bibliografia

Bender M. D., Ockner R. K., in Sleisenger M. H., Fordtran J. S., *Gastrointestinal Disease*, 1978, Saunders, Philadelphia.
Corry R., Welch C., in Bockus H. L., *Gastroenterology*, 1976, Saunders, Philadelphia.
Ogden W., Bradburn D., Rives J., *Ann. Surg.*, 1965, **161**, 864.
Reske M., Namiki H., *Am. J. Clin. Pathol.*, 1975, **64**, 661.

ADRIANO ZAFFIRO

MESOCESTOIDES GENERE

Genere della famiglia *Mesocestoididae* (*Cestoda: Cyclophyllidea*) con le seguenti caratteristiche: scolice privo di rostello con 4 ventose inermi; pori genitali mediani, ventrali; ovari e doppi vitellogeni nella parte posteriore del segmento; testicoli numerosi, laterali; utero mediano, tubulare, sboccante in un vero organo parauterino; la larva è detta *Tetrathyridium*.

Delle specie di questo genere, normalmente parassiti allo stadio adulto di Mammiferi e Uccelli, una, *M. variabilis*, è stata sia pure raramente repertata, in varie zone, nell'uomo, in particolare nei bambini. Il primo caso riportato in letteratura è quello di Chandler (1942), che lo rinvenne, nel Texas, in un bambino di 13 mesi che presentava: irritabilità psichica, anoressia, coliche addominali e anemia. Il 4° caso, in bambini negli U.S.A., è stato pubblicato nel 1978.

MARCELLO RICCI

MESODERMA

F. *mésoderme*. - I. *mesoderm*. - T. *Mesoderm*. - S. *mesodermo*.

Il mesoderma (mesoblasto) è il foglietto embrionale intermedio che nei Metazoi triblastici si interpone, in seguito ai movimenti della gastrulazione, tra il foglietto esterno (ectoderma, o ectoblasto) e quello interno (entoderma, o entoblasto) (fig. 1).

Le modalità con le quali avvengono gli spostamenti coordinati di gruppi di cellule embrionali che portano alla formazione di uno strato intermedio sono diverse nei diversi gruppi animali e, per quanto riguarda i Vertebrati e l'uomo, sono state descritte in altre voci (v. EMBRIOLOGIA). Da un punto di vista generale è tuttavia opportuno ricordare che anche prima della gastrulazione si può delimitare sulla superficie della blastula la zona (il cosiddetto *territorio presuntivo*) nella quale sono localizzate le cellule che andranno poi a costituire il foglietto intermedio. Altro concetto fondamentale è che l'organizzazione di un foglietto mesoblastico comporta lo stabilirsi di nuovi rapporti topografici tra blastomeri diversi; le cellule inizialmente disposte su un unico piano modificano infatti in seguito ai movimenti della gastrulazione la loro posizione relativa, e ciò permette interazioni di tipo induttivo dalle quali dipendono in larga misura i processi morfogenetici successivi (v. MESENCHIMA; MORFOGENESI).

La gastrulazione (morfogenesi *primaria*) è seguita da un periodo dello sviluppo (morfogenesi *secondaria*) durante il quale si stabilisce il piano generale di organizzazione dell'embrione, che è simile in tutti i Vertebrati (fig. 2). Movimenti morfogenetici meno ampi e più localizzati e fenomeni di accrescimento differenziale portano alla costituzione di ammassi cellulari, mentre cambiamenti della forma e dell'adesività cellulare provocano fenomeni di cavitazione e segregazione; il m. diviene cavo ed in gran parte metamerico, e da esso si distaccano le cellule

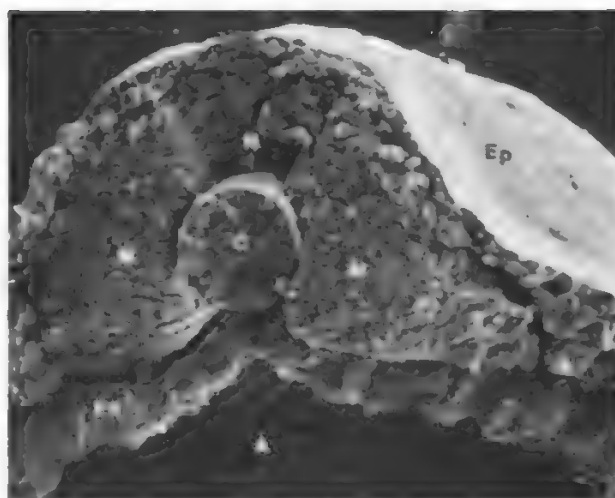



Fig. 1. Frattura trasversa di neurula avanzata di *Xenopus laevis*, microscopia elettronica a scansione (190 ×). A) cavità dell'*archenteron*; C) corda dorsale; En) entoderma; Ep) ectoderma; M) m.; N) tubo neurale. (*Da De Vos e Van Gansen*).

Fig. 2. Rappresentazione schematica della organizzazione di un embrione di vertebrato, in stadi successivi dello sviluppo; *in blu* il m. (*Da Torrey, ridisegnata*).

TAB. I. TESSUTI E ORGANI DI ORIGINE MESODERMICA
(da Dollander e Fenart, 1970)

CORDO-MESOBLASTO

Origine	Strutture	Derivati
Corda dorsale: degenera		residui: nuclei polposi dei dischi intervertebrali
Mesoblasto parassiale o dorsale (epimero) → somiti	sclerotomi →	scheletro assiale
	miodermatomi: miotomi →	muscolatura assiale
	miodermatomi: dermatomi →	derma
Mesoblasto intermedio (mesomero)	pronefro: degenera	
	mesonefro: regredisce →	♂: coni efferenti del testicolo; residui diversi
	metanefro →	rene definitivo (fuorché i tubuli collettori, i calici e il bacinetto)
	dotto di Wolff →	♂: epididimo, deferente, vescichetta seminale ♀: la maggior parte degenera; residui diversi
	gemma ureterica →	uretere, bacinetto, calici, tubuli collettori
	dotto di Müller →	♂: degenera; residui diversi ♀: ovidutto, utero, parte della vagina
	cresta genitale →	parte somatica della gonade
	abbozzo del surrene →	corteccia surrenale
Mesoblasto laterale o ventrale (ipomero)	del tronco: splancnopleura →	stroma connettivale, tuniche muscolari e connettivali degli organi entoblastici; foglietto viscerale delle sierose; cuore, vasi, milza
	del tronco: somatopleura →	tessuti sottocutanei; scheletro e muscolatura ipoassiali e delle appendici; foglietto parietale delle sierose
	della testa →	scheletro e muscolatura viscerali, archi arteriosi
Da diversi territori mesoblastici derivano		vasi, linfonodi, tessuti ematopoietici, tipi diversi di connettivo

del *mesenchima* (v.) che migrano attivamente occupando gli spazi tra i foglietti.

Al termine del periodo di morfogenesi secondaria nel m., che inizialmente era costituito da lamine cellulari piene, si distinguono — da ciascun lato della corda dorsale mediana — tre parti. La parte dorsale (*epimero*), che è la più vicina alla corda e al tubo nervoso, si metamerizza formando i *somiti*, strutture segmentali cave che si succedono lungo l'asse longitudinale dell'embrione. La parte intermedia (*mesomero*) è costituita anch'essa da strutture metameriche cave, i cosiddetti *peduncoli* dei somiti. La parte ventrale (*ipomero*) invece non è metamerica, ed è rappresentata dalle lamine laterali (*somatopleura* e *splancnopleura*) tra le quali è compresa la cavità del celoma. Nella tab. I, che si riferisce specificamente allo sviluppo dell'embrione umano, è indicata l'ulteriore evoluzione di queste parti del m. (che avviene con meccanismi descritti nella voce EMBRIOLOGIA) e sono elencati gli organi che ne derivano nell'organismo adulto.

La parte *extraembrionale* del m. partecipa, assieme agli altri foglietti, alla formazione degli annessi. Nei Primati e nell'uomo il m. (mesenchima) extraembrionale si sviluppa precocemente, prima della comparsa della stria primitiva, e deriva almeno in parte dal trofoblasto. Le cellule che lo costituiscono formano un reticolo lasso (il cosiddetto *magma reticolato*) che all'inizio riempie pressoché totalmente la primitiva cavità della blastocisti; successivamente le piccole cavità di questo reticolo confluiscono, formando il celoma extraembrionale.

Bibliografia

Balinsky B. I., *Introduzione all'Embriologia*, 1980, Zanichelli, Bologna.
De Vos L., Van Gansen P., *Atlas d'Embryologie des Vertébrés*, 1980, Masson, Paris.
Dollander A., Fenart R., *Eléments d'Embryologie*, 1970, Flammarion, Paris.
Langman J., *Embriologia medica*, 1978, Piccin, Padova.
Nelsen O. E., *Comparative Embryology of the Vertebrates*, 1953, McGraw-Hill, New York.
Raunich L., *Embriologia e Morfogenesi*, 1972, Azzoguidi, Bologna.
Torrey T. W., *Morphogenesis of the Vertebrates*, 1971, Wiley, New York.

SALVATORE RUSSO-CAIA

MESOMORFICO STATO

F. *état mésomorphe.* - I. *mesomorphic phase (state).* - T. *mesomorpher Zustand.* - S. *estado mesomórfico.*

È possibile mostrare che, a volte, in particolare per temperature prossime a quella di fusione, i liquidi presentano una struttura molto vicina a quella che caratterizza le sostanze allo stato solido (V. CRISTALLINO STATO).

Le basi sperimentali su cui si fonda questa affermazione sono molteplici ma, fra queste, le seguenti risultano di particolare importanza. 1) Gli studi di diffrazione a raggi X hanno consentito di ottenere informazioni sulla distribuzione atomica e molecolare di molti liquidi. Queste risultano molto simili a quelle dei corrispondenti solidi, anche se caratterizzate da un grado d'ordine molto inferiore. 2) Il processo della fusione è sempre accompagnato da una variazione di volume che risulta relativamente piccola e, comunque, sempre inferiore a quella che si osserva, invece, nel processo di evaporazione; evidenza, questa, del fatto che la distribuzione delle molecole del liquido non è, poi, così lontana da quella che caratterizza la sostanza allo stato solido. 3) Il calore latente di fusione è di molto inferiore a quello di evaporazione e ciò implica che le forze di coesione variano, in particolare diminuiscono, molto poco durante il processo di fusione. Anche il calore specifico avvalora quanto detto, essendo, in prossimità del punto di fusione, solo di poco superiore a quello corrispondente alla fase solida; se ne deve dedurre che la forma sotto cui, vicino al punto di fusione, l'energia termica è posseduta nei liquidi è sostanzialmente la stessa di quella presente nella fase solida.

La struttura dei liquidi, almeno in vicinanza del punto di fusione, sembra, quindi, possedere caratteri estremamente vicini a quelli dei corrispondenti solidi cristallini. Questa struttura è, naturalmente, molto più complessa di quella dei solidi, e tale complessità cresce all'aumentare della temperatura, quando il grado d'ordine tende gradatamente a diminuire. Quanto detto in precedenza porta ad affermare che in talune sostanze la tendenza ad un elevato grado d'ordine è talmente forte che, in qualche misura, le proprietà della fase cristallina si conservano anche quando, a seguito di un aumento della temperatura, ci si avvicina fortemente alla temperatura di fusione. Questo particolare stato, intermedio tra quello liquido e quello solido o, più esattamente, tra quello amorfo e isotropo e quello anisotropo, prende il nome di stato mesomorfico o paracristallino.

La prima osservazione sperimentale delle proprietà su citate è stata effettuata nel 1889, quando O. Lehman scoprì che, riscaldando del benzoato di colesterile al di sopra di 146 °C (suo punto di fusione) si otteneva un liquido che continuava a presentare il fenomeno della birifrangenza, caratteristico dei cristalli. Solo a temperature superiori a quella di 178,5 °C il corpo si presentava con tutte le normali caratteristiche della fase liquida, non mostrando più caratteristiche di birifrangenza. Lehman propose il nome di «cristalli liquidi» per tutta quella classe di liquidi che presentano proprietà birifrangenti simili a quelle che caratterizzano il benzoato di colesterile fra i 146 e i 178,5 °C. Sulla base di questa fenomenologia si indica, oggi, con il nome di temperatuta di transizione quella a cui il solido diventa liquido ma mantiene proprietà specifiche dello stato cristallino, tipica la birifrangenza; mentre rimane il termine temperatura di fusione per quella, più elevata, a cui tali proprietà spariscono.

Un'analisi approfondita della fenomenologia porta alla conclusione che lo s. m., nelle sue varie diversificazioni, è comunque sempre caratteristico di sostanze organiche, in particolare di quelle costituite da grandi molecole, la cui struttura, però, soddisfacendo ben determinati requisiti, permette loro di raggrupparsi ordinatamente lungo piani o rette; è proprio da queste proprietà di simmetria che discende il caratteristico comportamento birifrangente. Oggi si ha conoscenza di alcune centinaia di composti aventi le proprietà di un cristallo liquido e il loro studio ha assunto un'importanza notevolissima, sia dal punto di vista della ricerca fondamentale che per le svariate, possibili applicazioni.

La classificazione moderna delle proprietà dei cristalli liquidi è stata effettuata da Friedel, che ha distinto una forma smettica da una fase nematica. Nei cristalli liquidi smettici le molecole sono ordinatamente distribuite in strati paralleli aventi, come è possibile dedurre da studi ai raggi X, i loro assi maggiori normali ai piani degli strati. Sono tipiche sostanze smettiche l'etil-*p*-azossibenzoato (temperatura di transizione +114 °C, temperatura di fusione +121 °C) e l'n-octil-*p*-azossicinnamato (temperatura di transizione +94 °C, temperatura di fusione +175 °C). È tipica della fase smettica la presenza di una birifrangenza positiva accompagnata, però, dall'assenza di potere rotatorio. I cristalli liquidi nematici sono molto più vicini ai liquidi veri e propri e presentano una viscosità particolarmente bassa. Hanno proprietà ottiche simili a quelle presentate dai cristalli uniassici, diretta conseguenza della loro struttura fibrosa. È possibile influenzare la trasparenza delle sostanze mediante l'applicazione di un campo magnetico esterno H; la trasparenza aumenta fortemente nella direzione di H. Caratteristici della fase nematica sono il *p*-azossianisolo (temperatura di transizione +116 °C, temperatura di fusione +135 °C) e il *p*-azossifenetolo (temperatura di transizione +137 °C, temperatura di fusione +167 °C). Dal punto di vista della birifrangenza e del potere rotatorio, non vi è differenza fra il comportamento nelle fasi smettica e nematica. Poche sostanze, fra cui alcuni esteri del colesterolo, pur essendo molto simili alle nematiche, presentano proprietà ottiche così peculiari, oltre alla birifrangenza, d'aver fatto considerare l'opportunità di comprenderle in un'ulteriore fase, distinta dalle precedenti (fase colesterica). In quest'ultimo caso le molecole vanno considerate come formanti una struttura nematica che ha subito una torsione, con l'asse di torsione perpendicolare all'asse maggiore delle molecole. Al contrario di quanto non accadesse per le fasi smettiche e nematiche, i cristalli colesterici presentano una birifrangenza negativa e sono caratterizzati dal possedere un'attività rotatoria, che può essere destro- o levogira. In letteratura è anche descritta, per alcuni composti, la possibilità di effettuare transizioni fra diverse mesofasi.

Un cristallo liquido colesterico, illuminato con luce bianca, in riflessione appare colorato, dipendendo il colore dall'angolo di osservazione. Un'applicazione pratica di quest'ultima proprietà è legata al fatto che, fissato l'angolo di osservazione, il colore osservato è funzione univoca della temperatura. Ciò ha fornito una tecnica completamente nuova per la misura della temperatura. Per la risoluzione in temperatura si ottengono valori relativamente buoni: alcuni composti presentano una variazione cromatica completa, dal violetto al rosso, passando attraverso tutti i colori intermedi, in relazione ad un salto termico inferiore a 1 °C. Questa proprietà è alla base di numerose applicazioni in campo medico. In diagnostica i cristalli liquidi permettono di evidenziare disordini circolatori o metabolici. L'applicazione, sulla pelle, di un sottile strato di cristallo liquido colesterico permette di ricostruire, dall'andamento delle colorazioni, una mappa delle temperature sottocutanee. Ogni limitazione del normale flusso sanguigno provoca un accumulo di calore e quindi un aumento locale di temperatura facilmente rilevabile (termografia cutanea). Altra tipica applicazione della stessa proprietà è legata alla ricerca di tumori epi-

teliali e della mammella. I cristalli liquidi sono, inoltre, suscettibili di future applicazioni anche come elementi sensibili nei convertitori di immagini, dalla frequenza delle microonde al visibile.

Bibliografia
Brown G. H., Doane J. W., Neff V. D., *A Review of the Structure and Physical Properties of Liquid Crystals*, 1972, CRC Press, Cleveland.
Candau F., Wittman J. C., *Mol. Crystals and Liquid Crystals (Letters)*, 1980, **56**, 171.
Gordenne W., *J. Belg. Radiat.*, 1977, **60**, 139.
Gray G. W., Winsor P. A., *Liquid Crystals and Plastic Crystals*, 1974, Wiley, New York.

MARTINO GRANDOLFO

MESONI

F. *mésones*. - I. *mesons*. - T. *Mesone*. - S. *mesones*.

SOMMARIO

Generalità

In fisica si classificano generalmente sotto il nome di mesoni quelle particelle subnucleari, prodotte per interazione con i nuclei, la cui massa a riposo è compresa fra quella dell'elettrone, pari a 0,511 MeV, e quella del protone, pari a 1836 volte la massa dell'elettrone, cioè 938 MeV.

Si intende per massa a riposo di una particella la massa che ha la particella quando è in quiete: la teoria della relatività insegna che la massa di una particella aumenta all'aumentare della sua velocità, cioè della sua energia (per l'equivalenza fra energia e massa, espressa dalla relazione di Einstein $E = mc^2$, in fisica nucleare si usa esprimere le masse in unità di energia: l'energia è misurata in unità elettron-Volt dove $1\ eV = 1,6 \times 10^{-19}$ J. La massa dell'elettrone a riposo è ca. 9×10^{-31} kg, cioè $0,511 \times 10^6\ eV = 0,511$ MeV).

I m., o in genere tutte le particelle subnucleari, non sono stabili, ma in un tempo assai breve dal momento in cui si formano, si trasformano spontaneamente, decadono in altre particelle che, a loro volta, possono essere stabili o decadere in altre particelle ancora. In termini scientifici, si dice che hanno vita media assai breve. Tuttavia, se la loro velocità è sufficientemente elevata, i m. percorrono delle distanze apprezzabili all'interno della materia e, quindi, interagiscono con gli atomi o vengono assorbiti dai nuclei prima di decadere.

A tutt'oggi sono stati individuati sperimentalmente ca. 20 m., che si distinguono fra loro per la massa, la carica elettrica, la vita media e altre proprietà fisiche. Si usa indicare i vari m., e anche le altre particelle subnucleari, con le lettere greche (non c'è un particolare criterio che associ la lettera alla particella): abbiamo così i m. μ (detti anche muoni), i m. π (pioni), i m. K (kaoni), i m. ω, etc.

Si noti che, a volte, si dà il nome di m. anche a molte particelle di massa a riposo superiore a quella del protone, mentre taluni m., i muoni, vengono classificati nella famiglia dei leptoni. Nella tab. I riportiamo le caratteristiche di alcuni dei m. meno rari, che possono, cioè, essere prodotti abbastanza facilmente con i mezzi che abbiamo a disposizione.

Alcuni m. specialmente i pioni negativi e i muoni negativi, vengono usati molto vantaggiosamente in medicina, rispettivamente in radioterapia del cancro e in diagnostica. I pioni negativi, come vedremo meglio nel seguito, possono depositare forti quantità di energia ad alta densità in zone ben delimitate all'interno del corpo. I muoni, assorbiti dai nuclei, emettono raggi X che possono servire ad identificare dall'esterno del corpo il nucleo emittente.

Breve nota storica

Nel 1935, il fisico H. Yukawa, nel tentativo di sviluppare una teoria delle forze nucleari (quelle forze che tengono insieme nel nucleo i protoni e i neutroni), postulò l'esistenza di particelle con carica elettrica positiva e negativa e con massa appunto intermedia fra quella dell'elettrone e quella del protone. Nel 1937, C. D. Anderson riconobbe su un'emulsione fotografica esposta ai raggi cosmici la traccia di particelle di massa ca. 207 volte la massa dell'elettrone e pensò che queste fossero le particelle previste da Yukawa. Ma M. Conversi, E. Pancini e O. Piccioni, nel 1947, mostrarono che il comportamento della particella individuata da Anderson non corrispondeva a quello previsto per la particella ipotizzata da Yukawa e che, quindi, quella di Anderson era una particella completamente nuova.

Questa scoperta dell'esistenza di particelle, diverse da quelle note e giustificate dalle teorie della fisica accettate fino allora, dette praticamente l'avvio alla fisica subnucleare, con la scoperta dei m. e di numerosissime altre particelle più pesanti (iperoni). I m. predetti da Yukawa, conosciuti oggi come pioni, furono identificati nel 1947 da C. Lattes, G. Occhialini e C. F. Powell.

Come vedremo meglio nel seguito, i m. sono generati in laboratorio nelle interazioni con la materia di fasci di protoni o elettroni prodotti dagli acceleratori. Si dovette aspettare che le tecniche di costruzione degli acceleratori progredissero prima di riuscire a produrre dei fasci sufficientemente intensi di m. da permettere di pensare a qualche applicazione pratica. P. H. Fowler e D. H. Perkins, nel 1961, misero in evidenza le possibilità terapeutiche dei pioni negativi; tuttavia solo nel 1977 si è cominciato ad irradiare dei pazienti con fasci di pioni.

Produzione dei mesoni

I m. vengono prodotti nelle interazioni di particelle di energia sufficientemente elevata con i nuclei.

Quando una particella ad alta energia, ad es. un protone, entra in collisione con un nucleo, avvengono dei processi assai complessi fra e all'interno delle particelle componenti il nucleo (questi processi sono il campo di studio della fisica subnucleare) che macroscopicamente si manifestano con la trasformazione dell'energia e della massa delle particelle collidenti in nuove particelle a energie diverse.

Quanto più grandi sono l'energia e la massa delle particelle che entrano in collisione, tanto più grandi sono la massa, il numero e l'energia delle particelle che si producono.

Il metodo più pratico ed efficiente per produrre pioni consiste nell'indirizzare un fascio di protoni ad energia opportuna, prodotti da un acceleratore, contro un bersaglio, generalmente di berillio o carbonio. Si produrranno diversi tipi di particelle a diverse energie, che sarà necessario selezionare opportunamente mediante campi elettrici e magnetici. I pioni carichi prodotti, se devono essere utilizzati, ad es. per ricerche biologiche o mediche, vengono selezionati a seconda della loro energia, concentrati in un fascio delle dimensioni volute mediante opportuni elettromagneti e, sempre mediante elettromagneti, diretti verso il luogo di utilizzazione.

L'energia minima a cui devono essere accelerati i protoni perché si producano per interazione, ad es., con bersagli di carbonio, dei pioni, è di ca. 150 MeV. Tuttavia a quell'energia la probabilità di produzione, il numero e l'energia dei pioni prodotti sono molto piccoli. Al crescere dell'energia dei protoni incidenti crescono il numero medio dei pioni prodotti e la loro energia massima. Ci vogliono fasci intensi di protoni di almeno 300-400 MeV per produrre pioni in quantità ed energia tali da

poter essere utilizzati in biologia o in medicina. L'efficienza di produzione dei pioni dipende anche da altri parametri quali, ad es., il tipo e lo spessore del bersaglio. Per dare un'idea dell'efficienza di produzione di pioni, in un moderno acceleratore si possono produrre fasci di ca. 5×10^{8} pioni negativi al sec da 100 MeV, mandando contro un bersaglio di carbonio un fascio di 1 mA di protoni da 600 MeV: ca. 1 pione negativo ogni 10^{7} protoni accelerati. Sono attualmente allo studio sistemi per aumentare questa efficienza, soprattutto per scopi di terapia medica.

Si possono produrre fasci di pioni anche con acceleratori di elettroni. Il meccanismo di produzione è indiretto, cioè gli elettroni producono radiazioni γ che, a loro volta, interagiscono con i nuclei e generano pioni (fotoproduzione). A parità di potenza totale dell'acceleratore, l'efficienza di produzione di pioni con elettroni è di ca. 25 volte inferiore a quella con protoni. Tuttavia gli acceleratori di elettroni sono a tutt'oggi più semplici e meno costosi di quelli di protoni, sì che può essere ancora conveniente usarli nella terapia con pioni.

I muoni sono principalmente prodotti dal decadimento dei pioni, secondo gli schemi indicati nella tab. I.

I kaoni sono prodotti per interazione di protoni ad alta energia con opportuni bersagli o per decadimento di particelle più pesanti.

Sono stati costruiti recentemente degli acceleratori di protoni il cui scopo principale è la produzione di m., da utilizzare sia per esperimenti di fisica nucleare che per ricerche in biologia e per i primi tentativi di terapia con pioni. Essi sono il LAMPF a Los Alamos, il SIN a Zurigo e il TRIUMF a Vancouver.

Proprietà dei mesoni. Interazioni dei pioni e muoni con la materia

I m. sono dunque particelle con massa, carica elettrica positiva, negativa o nulla, vita media caratteristica e altre proprietà fisiche particolari che servono per studiare le loro caratteristiche e predire il loro comportamento in fisica. La sola proprietà fisica generale che ci può interessare in questa sede è la maniera in cui queste particelle interagiscono con la materia o, come si dice in gergo, il tipo di interazione che subiscono. Tutte le particelle cariche subiscono l'interazione elettromagnetica, cioè reagiscono con altre particelle cariche. Tutte le particelle con massa subiscono l'interazione gravitazionale, ossia, reagiscono con altre masse; tuttavia data la piccola massa di esse, questo tipo di interazione è trascurabile. Esistono, inoltre, altri due tipi possibili di interazione: l'interazione forte, che è quella che si esercita a distanze dell'ordine delle dimensioni del nucleo (10^{-13} cm) fra certe particelle nucleari, e l'interazione debole, che provoca la disintegrazione di certe altre particelle (ad es., la disintegrazione di un protone o di un neutrone nel nucleo, che genera la radioattività β).

I pioni, oltre all'interazione elettromagnetica se carichi positivamente o negativamente, subiscono anche l'interazione forte, vale a dire sono attirati dai nuclei e interagiscono con essi. In particolare i pioni negativi, che hanno carica elettrica opposta a quella dei nuclei, sono più facilmente catturati dai nuclei stessi. Anche se la loro vita media è assai breve, pochi pioni negativi, se attraversano della materia sufficientemente densa, decadono prima di essere catturati da un nucleo. La maggior parte dei π^+ e dei π^0, invece, decade secondo gli schemi indicati in tab. I, senza subire cattura.

Come tutte le particelle con carica elettrica e massa abbastanza grande, i pioni negativi vengono progressivamente rallentati nell'attraversare la materia (ad es. il corpo umano) senza essere sensibilmente deviati dalla loro traiettoria. Quindi, prima di arrestarsi, essi percorrono delle distanze ben definite che sono funzione della loro energia e della densità e composizione del materiale che attraversano. Questa è una prima proprietà assai importante, perché permette di localizzare con precisione il punto (la zona) dove i pioni negativi di una data energia si arresteranno.

Lungo la loro traiettoria i pioni negativi cedono energia per ionizzazione ed eccitazione degli atomi del materiale che attraversano: dato che la loro massa è assai minore di quella del protone, la loro ionizzazione specifica è assai piccola, si comportano, cioè, lungo il percorso, come particelle a bassa ionizzazione specifica, ovverosia a basso LET.

Quando l'energia dei pioni negativi è sufficientemente ridotta, cioè sono praticamente in quiete, essi vengono catturati da un atomo del materiale. Prima, essi orbitano attorno al nucleo, su orbite diverse da quelle occupate dagli elettroni, assai più vicine al nucleo. Nei salti di orbita previsti dalla teoria quantistica nel processo di avvicinamento al nucleo, vengono emessi raggi X assai energetici. Questo fenomeno può venir sfruttato per localizzare sperimentalmente la zona dove i pioni si sono arrestati.

TAB. I. MESONI PIÙ COMUNI

Particella	Nome comune	Carica elettrica	Massa a riposo (in MeV)	Vita media a riposo (in sec)	Interazione	Decadimento più comune
Mesone μ^+	Muone positivo	+1	105,66	$2,20 \times 10^{-6}$	em [1], g [2], debole	$\mu^+ \rightarrow e^+ + \nu_e + \bar{\nu}_\mu$
Mesone μ^-	Muone negativo	−1	105,66	$2,20 \times 10^{-6}$	em, g, debole	$\mu^- \rightarrow e^- + \nu_\mu + \bar{\nu}_e$
Mesone π^+	Pione positivo	+1	139,57	$2,60 \times 10^{-8}$	em, g, debole, forte	$\pi^+ \rightarrow \mu^+ + \nu_\mu$
Mesone π^-	Pione negativo	−1	139,57	$2,60 \times 10^{-8}$	em, g, debole, forte	$\pi^- \rightarrow \mu^- + \bar{\nu}_\mu$
Mesone π^0	Pione neutro	0	134,96	$0,83 \times 10^{-16}$	g, debole, forte	$\pi^0 \rightarrow \gamma + \gamma$
Mesone K^+	Kaone positivo	+1	493,67	$1,24 \times 10^{-8}$	em, g, debole, forte	$K^+ \rightarrow \mu^+ + \nu_\mu$ o $K^+ \rightarrow \pi^+ + \pi^0$
Mesone K^-	Kaone negativo	−1	493,67	$1,24 \times 10^{-8}$	em, g, debole, forte	$K^- \rightarrow \mu^- + \bar{\nu}_\mu$ o $K^- \rightarrow \pi^- + \pi^0$
Mesone K^0	Kaone neutro	0	diverse	diverse	g, debole, forte	diversi

[1] elettromagnetica; [2] gravitazionale.

Finalmente essi sono catturati dal nucleo. Subito dopo che ha assorbito un pione negativo, il nucleo si scinde in numerose particelle di massa ed energia diverse, generando quella che si chiama una stella mesonica. Il tipo, il numero e l'energia delle particelle prodotte nella disintegrazione del nucleo dipendono dalla massa del nucleo stesso. Molte di esse sono particelle pesanti cariche che, a loro volta, depositano la loro energia in una regione assai limitata attorno al punto dove sono stati assorbiti i pioni.

Questa è la proprietà che rende i pioni negativi così interessanti in terapia: il produrre e depositare grandi quantità di energia ad alta densità in zone ben delimitabili all'interno del corpo. Uno degli scopi della ricerca attuale in fisica medica è l'ottimizzazione del calcolo e della verifica sperimentale del tipo di particelle che si formano dall'assorbimento di pioni negativi in diversi nuclei, della loro energia e del modo in cui questa energia è ceduta (Perris *et al.*, 1978). A titolo di esempio citiamo che l'interazione di pioni negativi con nuclei di ossigeno o di carbonio produce radiazioni γ, protoni, neutroni, nuclei di deuterio, di elio, di litio e di berillio a diverse energie e in diverse percentuali. Ad eccezione delle radiazioni γ, e dei neutroni, tutte le altre particelle e nuclei prodotti depositano la loro energia assai vicino al punto di produzione con alta ionizzazione specifica.

I muoni non subiscono l'interazione forte: le interazioni più importanti che hanno con la materia sono quelle elettromagnetiche, se sono carichi. Dato anche che la loro vita media è assai grande, essi, se sufficientemente energetici, possono percorrere grandi distanze prima di decadere; questo è dimostrato dal gran numero di muoni prodotti dai raggi cosmici che attraversano l'atmosfera e arrivano sulla terra (v. COSMICI RAGGI). Anche i muoni negativi, come i pioni, se sufficientemente rallentati, possono venir catturati in un'orbita atomica, effettuare dei salti di orbita con emissione di raggi X assai energetici e infine venir catturati dal nucleo. L'interazione con le particelle del nucleo è, tuttavia, di natura debole e non si ha produzione di particelle pesanti come nel caso dei pioni.

I m. K sono prodotti per interazione con la materia di protoni di energia molto alta. Anche se queste particelle potrebbero essere interessanti per applicazioni mediche a causa della loro notevole vita media, della grande massa e delle proprietà d'interazione, la loro probabilità di produzione è talmente piccola e l'energia necessaria per produrle è talmente grande che, almeno per ora, non è il caso di pensarci.

Pioni e muoni in medicina

Uno dei problemi della terapia radiante del cancro consiste nel distruggere o rendere non riproduttive le cellule maligne nel volume del tessuto tumorale senza danneggiare, nei limiti del possibile, le cellule sane al difuori di questo volume. Ne deriva che la dose di radiazioni che si può impartire nel volume interessato è condizionata dalla dose che inevitabilmente si somministra anche all'esterno di questo volume e dalla tolleranza delle cellule sane: spesso questo decide il risultato di un trattamento.

Oltre a questi fattori quantitativi, anche fattori qualitativi delle radiazioni influiscono sul trattamento. Assai spesso i tumori contengono cellule anossiche che possono essere quasi 3 volte più resistenti delle cellule normali a radiazioni di bassa ionizzazione specifica (basso LET). Questo è il cosiddetto «rapporto di potenziamento dell'ossigeno (OER)». Si può aggirare questa difficoltà usando particelle ad alta ionizzazione specifica e quindi ad alta efficacia biologica, come gli ioni pesanti, per le quali l'OER è ca. uguale a 1. Ossia, si dovrebbero far depositare forti quantità di energia da radiazioni ad alta ionizzazione specifica in zone ben delimitate, rendendo minima la deposizione al difuori della zona tumorale.

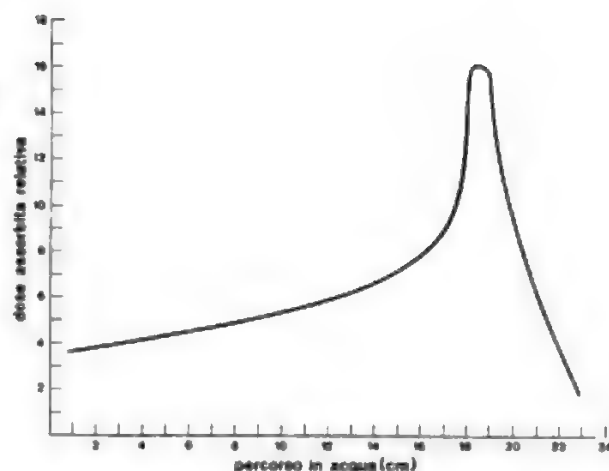



Fig. 1. Distribuzione sperimentale della dose assorbita relativa in funzione del percorso in acqua per pioni negativi da 80 MeV.

Le caratteristiche delle interazioni dei pioni negativi con la materia sono molto indicate per soddisfare queste esigenze. La maggior parte di energia viene deposta alla fine del loro percorso ed è soprattutto quella dei protoni e ioni pesanti (cioè particelle ad alto LET) formatisi nell'interazione fra i pioni e i nuclei del materiale in cui si arrestano. Lungo il loro percorso i pioni cedono energia per ionizzazione, in maniera assai simile a quella in cui la cedono i raggi X, con ionizzazione specifica assai bassa e quindi bassa efficacia biologica.

Nella fig. 1 è mostrata la distribuzione sperimentale della dose assorbita in funzione dello spessore in acqua per pioni negativi da ca. 80 MeV (Richman, 1976). Nella fig. 2 sono mostrate le distribuzioni della dose biologica in funzione dello spessore di tessuto per diversi tipi di radiazioni (Rosen, 1973): queste curve sono il risultato di calcoli teorici e probabilmente la dose da pioni è sottovalutata nel tratto precedente la zona di arresto di ca. il 50%. Tuttavia, esse mostrano chiaramente il vantaggio che i pioni negativi offrono rispetto ad altri tipi convenzionali di radiazioni usate in terapia (misure dettagliate

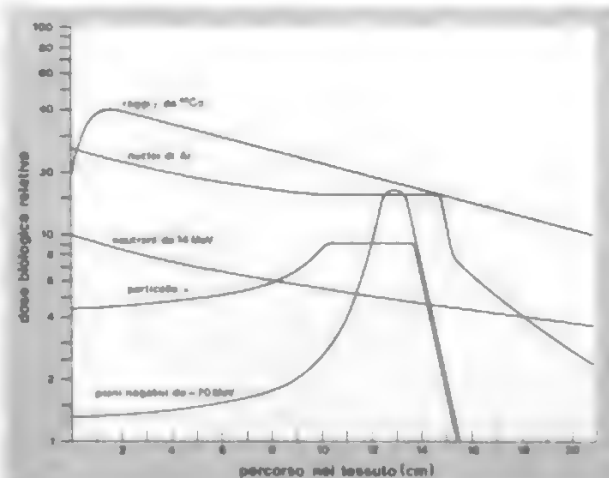



Fig. 2. Distribuzione teorica della dose biologica relativa, in funzione del percorso in tessuto, per diverse radiazioni.

della dose al di fuori del volume di trattamento sono riportate da Amols *et al.*, 1978).

Altri vantaggi nell'uso dei pioni in radioterapia sono i seguenti.

1) Dato che i pioni hanno una massa notevole, il loro percorso nella materia è assai netto e calcolabile per materiali di composizione nota. Di conseguenza è ben netto e localizzabile il volume entro cui è deposta la maggior quantità di dose. Data la complessità di composizione del tessuto umano, il percorso in esso non è facile da calcolare, ma numerosi esperimenti sono in corso per costruire delle tavole da utilizzare in pratica. Gli acceleratori possono fornire fasci di pioni di diverse energie, e quindi si può scegliere l'energia in funzione dello spessore da attraversare.

2) Come si è detto sopra, prima di venire assorbiti dai nuclei i pioni negativi orbitano attorno agli stessi emettendo raggi X di notevole energia. È quindi possibile localizzare sperimentalmente dall'esterno del corpo la zona in cui i pioni si arrestano, localizzando con opportuni rivelatori la zona di emissione di questi raggi X (Rindi, 1971).

Gli svantaggi che ancora condizionano l'uso dei pioni in medicina sono i seguenti.

a) L'intensità di dose da somministrare nella zona tumorale per poter effettuare dei trattamenti ragionevoli è di almeno 100 rad/min. Se si tiene conto che la dose deposta dai pioni arrestati è approssimativamente 10^{-7} rad per pione per cm^2, si calcola facilmente che occorrono fasci d'intensità superiore a 10^7 pioni per cm^2 per sec e di dimensioni tali da coprire tutta la zona da irradiare, vale a dire fasci di più di 10^8 pioni al sec. Solo acceleratori molto sofisticati, come i tre sopra citati, sono attualmente in grado di produrre fasci di tale entità. Tuttavia le tecniche di costruzione degli acceleratori progrediscono rapidamente data la diffusione del loro uso in molti campi.

b) I fasci di pioni negativi che si possono comunemente ottenere non sono ancora completamente «puliti»: elettroni e muoni negativi si ritrovano mescolati ai pioni e questo rende meno precisa e netta la localizzazione del picco di deposizione dell'energia.

c) Il costo e l'ingombro di un acceleratore per produrre intensi fasci di pioni sono ancora assai alti e il corretto funzionamento di queste macchine richiede personale fortemente specializzato. Un tal acceleratore non è ancora alla portata dei singoli ospedali, ma lo è a quella di centri nazionali di ricerca e di cura del cancro.

Accenniamo, infine, ad un'applicazione dei muoni in medicina che è ancora allo stadio di ricerca di laboratorio, ma che può avere degli sbocchi interessanti.

Esiste la necessità di effettuare *in vivo* analisi della composizione chimica di tessuti umani. È stato usato a questo scopo il metodo di radioattivazione con neutroni. Possono essere usati anche muoni negativi con il vantaggio di ottenere una maggior precisione e un minor danno da radiazioni al paziente. I muoni negativi in quiete vengono, come si è detto, catturati dagli atomi su orbite particolari e, nel passare da un'orbita all'altra, emettono dei raggi X, l'energia dei quali è *caratteristica* dell'atomo che ha catturato il muone. Misurando l'energia di questi raggi X e conoscendo la probabilità di cattura muonica dei diversi atomi, si può dedurre con notevole precisione la composizione chimica del materiale in studio (Rosen, 1973).

Bibliografia

Amols H. I. *et al.*, *Phys. Med. Biol.*, 1978, **23**, 385.
Perris A. G., Smith F. A., Perry D. R., *Phys. Med. Biol.*, 1978, **23**, 217.
Richman C., *Radiat. Res.*, 1976, **66**, 453.
Rindi A., *G. Fis. Sanit.*, 1971, **15**, 4, 159.
Rindi A., *Nucl. Instrum. Met.*, 1971, **97**, 331.
Rosen L., *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 1973, NS-20, **1**, 10.

ALESSANDRO RINDI

MESOTELIOMA

F. *mésothéliome.* - I. *mesothelioma.* - T. *Mesotheliom.* - S. *mesotelioma.*

Col termine di *mesotelioma* (*sin. e nomenclatura del passato*: celotelioma; sarcoma alveolare endoteliale; carcinosarcoma; carcinoma mesoteliale; pseudosarcoma pleurico; epitelioma sieroso) — codice SNOMED: M-90501, mesotelioma, NOS; M-90500, mesotelioma benigno; M-90503, mesotelioma maligno — si intendono talune rare neoplasie, localizzate in sedi diverse (pleura, pericardio, peritoneo, glissoniana, etc.) e derivanti dalle cellule di rivestimento (mesoteli o celoteli) delle sierose. Si riconoscono al momento due forme principali di m.: quella localizzata e quella diffusa.

Il *m. localizzato* ha evoluzione generalmente benigna e scarsa tendenza a recidivare dopo exeresi. Le localizzazioni meglio note sono quelle pleuriche (m. nodoso), epatiche, pericardiche e cardiache. Il m. del nodo atrioventricolare può determinare blocco cardiaco ed essere responsabile di morti improvvise, specie nell'infanzia e nell'adolescenza (Glick e Braunwald, 1980). Istologicamente risulta costituito da uno stroma fusato con spazi o fessure rivestite da mesoteli (fig. 1).

La diagnosi differenziale va posta principalmente con il m. diffuso, i fibromi ed i sarcomi.

Il *m. diffuso* (pleurico, pericardico, peritoneale) è una neoplasia francamente maligna, con marcati caratteri di invasività locale, generalmente associata a versamenti emorragici. La localizzazione di riscontro più frequente è quella pleurica.

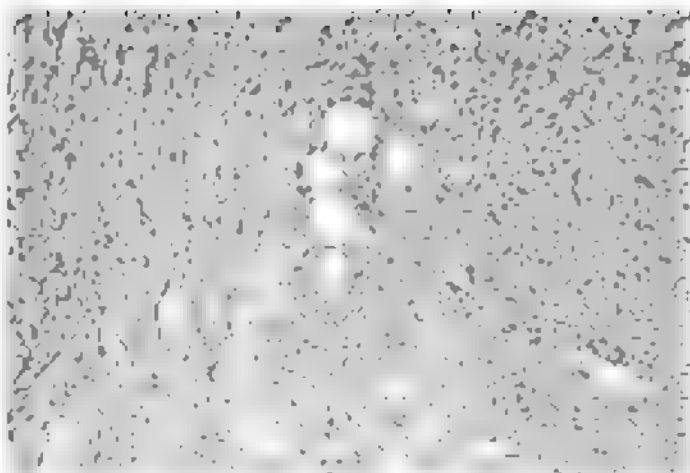
L'esistenza di tumori primitivi maligni pleurici, negata da Robertson (1924) e da Willis (1953), è oggi accettata dopo la scoperta (1960) del ruolo oncogeno dell'asbesto (cfr. Spencer, 1977). Le fibre dell'asbesto, resistenti al calore e agli acidi, caratterizzate da una bassa conducibilità elettrica e da un marcato pneumotropismo, possono dare origine a diversi processi morbosi: asbestosi, cancro del polmone, placche pleuriche, m.

Tra i diversi minerali noti (crocidolite, amosite, antofillite), la crocidolite, o asbesto blu di Città del Capo, contaminata da tracce di 3:4-benzopirene e di altri idrocarburi policiclici, è ritenuta responsabile di oltre il 90% dei m. maligni, pleurici e peritoneali. L'intervallo libero intercorrente tra prima esposizione e sviluppo della neoplasia risulta spesso superiore ai 20 anni.

Il quadro macroscopico tipico è quello di una sierosa infiltrata da un rivestimento neoplastico («a corazza»), che si insinua nelle scissure con formazione di cavità contenenti un liquido gelatinoso similsinoviale.

Istologicamente sono noti quattro istotipi principali: *a*) tubulo-papillare (pseudoadenocarcinomatoso); *b*) sarcomatoide; *c*) indifferenziato, a cellule poligonali (pseudometastatico); *d*) composito. Il carattere istochimico saliente degli oncotipi mesoteliali è la produzione di ac. ialuronico.

La sintomatologia clinica è caratterizzata principalmente da dolore, dispnea e versamento emorragico. Si tratta, in genere, di pazienti di sesso maschile, di età superiore ai 40 anni. Un orientamento clinico di m. può essere comprovato dal reperto di elevati tassi di ac. ialuronico nei versamenti (Degand e Boersma, 1978). Citologicamente gli oncotipi mesoteliali devono essere sicuramente differenziati dai macrofagi, dai cosiddetti meso-

Fig. 1. M. localizzato. *A sinistra*: in uno stroma abbondante, con ricca componente fibrocellulare, sono presenti cavità a rivestimento mesoteliale; colorazione ematossilina-eosina; 280 ×. *A destra*: si riconosce un materiale intensamente alcianofilo (alcian blu, pH 2,5; 500 ×). La digestione enzimatica con ialuronidasi testicolare abolisce completamente la reazione, qualificando detto materiale come ac. ialuronico.

teliali attivati e da quelli atipici, e dalle cellule neoplastiche non mesoteliali.

La *diagnosi* di m. maligno si basa su: un consistente quadro macroscopico e clinicoradiologico; la documentazione della produzione di ac. ialuronico; il riconoscimento (anche ultrastrutturale) del carattere mesoteliale delle cellule neoplastiche. La diagnosi differenziale va posta particolarmente nei confronti dei sarcomi, degli angiosarcomi e degli adenocarcinomi (bronchiolo-alveolari, mammari e ovarici).

Riguardo a *decorso* e *prognosi*, Heard e Wright (1976) riferiscono che una metà circa dei pazienti muore entro un anno dal momento della diagnosi e che solo il 10% ca., indipendentemente dalla terapia, supera i 5 anni di sopravvivenza. La diffusione per continuità interessa principalmente le sierose (contigue e controlaterali) e gli organi addominali. Le metastasi (per via linfatica, ma anche per via ematica) di più frequente riscontro sono quelle ai linfonodi regionali, al cervello, alle ossa, al fegato e al polmone (controlaterale).

Riguardo alla *prevenzione* e alla *terapia*, mentre la prevenzione socio-ambientale ammette buone possibilità di sviluppo, i vari presidi terapeutici sperimentati sono risultati del tutto insoddisfacenti.

Bibliografia

Degand P., Boersma A., *Biochimie des épanchements pleuraux et dosage de l'acide hyaluronique dans le diagnostic des mésothéliomes de la plèvre, Relaz. Conv. Fisiopatologia della pleura, Modena, 10 giugno 1978.*

Glick G., Braunwald E., *Cardiac Tumors and Other Unusual Forms of Heart Disease*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 1980, McGraw-Hill, New York.

Heard B. E., Wright G. P., *The Lungs*, in Symmers W. St. C. ed., *Systemic Pathology*, I, 1976, Churchill-Livingstone, Edinburgh.

Robertson H. E., *J. Cancer Res.*, 1924, **8**, 317.

Spencer H., *Rare Pulmonary Tumours*, in *Pathology of the Lung*, II, 1977, Pergamon, London.

Willis R. A., *Pathology of Tumours*, 1953, 2 ed., Butterworths, London.

GIUSEPPE BARBOLINI

MESOTORIO

F. *mésothorium*. - I. *mesothorium*. - T. *Mesothorium*. - S. *mesotorio*.

Con il termine mesotorio [MsTh] si indicano 2 isotopi naturali radioattivi: MsTh I e MsTh II.

Mesotorio I. – Isotopo naturale del radio, ^{228}Ra; n.a. 88; p.a. 228. Si genera per disintegrazione del torio (^{232}Th), per emissione, da questo, di una particella α. Emette radiazioni β (assai deboli) generando il MsTh II. Ha tempo di dimezzamento = 6,7 anni.

Mesotorio II. – Isotopo naturale dell'attinio, ^{228}Ac; n.a. 89; p.a. 228. Si genera dal MsTh I per emissione, da questo, di una radiazione β. Emette raggi β, generando il *radiotorio* (^{228}Th), e raggi γ. Tempo di dimezzamento = 6,13 h.

Il MsTh del commercio (*bromuro di MsTh*, e altri preparati) contiene sia il MsTh I che il MsTh II, come anche gli altri prodotti di disintegrazione della famiglia del torio e, inoltre, contiene quasi sempre anche radio.

Il MsTh è stato usato in medicina in sostituzione dei preparati di radio, dei quali è meno costoso. Attualmente non ha impieghi né in diagnostica né in terapia.

Viene usato per ottenere colori e vernici luminosi (fosforescenti) nell'oscurità.

Per «1 mg di MsTh» si intende una miscela la cui attività γ equivale all'attività γ di 1 mg di radio puro (il MsTh contribuisce a tale attività del «mg di MsTh» per l'80% ca.).

V. anche RADIO; RADIOATTIVITÀ; TORIO.

RED.

MESTRUAZIONE

F. *menstruation*. - I. *menstruation*. - T. *Menstruation*. - S. *menstruación*.

SOMMARIO

Definizione e premessa

Il termine *mestruazione* (dal lat. *menstruus* 'mensile') viene impiegato per indicare quelle perdite ematiche che si verificano mensilmente nella donna in età feconda. Le nostre attuali cognizioni ci permettono di riconoscere la m. o flusso mestruale come «perdita ematica di provenienza uterina, prodotta dall'azione combinata di ormoni estrogeni e progestinici». Tale perdita, nella maggioranza delle donne normali, si verifica appunto con ciclicità mensile, caratterizzando l'epoca di potenziale fecondità.

La m., pertanto, rappresenta il risultato, a livello uterino, di un'azione esercitata essenzialmente da ormoni prodotti dall'ovaio. In condizioni normali, essa si verifica lungo un arco di tempo in cui la donna è potenzialmente feconda: ossia dalla pubertà (v.) al climaterio (v.).

Con il termine *menarca* si intende il primo flusso mestruale e con *menopausa* (v.) l'ultimo. *Amenorrea*, invece, indica la mancanza di m. in epoca feconda e presunta tale. Tale definizione rende ben evidente come, per amenorrea, non si intenda soltanto la mancanza di flussi me-

struali, ma la mancanza di flussi in epoca di presunta fecondità. Pertanto, si esclude tutta una serie di amenorree cosiddette «fisiologiche», quali quelle precedenti la pubertà, quelle gravidiche e del puerperio (durante l'allattamento l'amenorrea può raggiungere i 12 mesi dopo il parto o anche più, in rapporto alla durata dell'allattamento stesso) e quelle dopo la menopausa.

Cenni storici

Pochi altri fenomeni naturali e fisiologici hanno ottenuto così varie interpretazioni culturali, sociali e religiose, come la ciclicità mestruale.

Un primo riferimento culturale lo si ritrova nei confronti della riproduzione in genere e della maternità in particolare. Sin da tempi remoti, il flusso mestruale è stato considerato il segno più evidente e più straordinario del ruolo materno della donna, espressione di poteri magici o di debolezza ancestrale, sempre motivo di una lunga serie di leggende e di pregiudizi minuziosamente descritti, ad es., da Plinio e fedelmente tramandatici da quel tenace ed inesauribile testimone che è la tradizione popolare. Ancor oggi, così come la comparsa del primo flusso mestruale continua a proporre l'immagine di una iniziazione tribale, l'assenza delle cosiddette «regole», la mancanza di «mescolazioni», viene associata ad un concetto di malattia tanto più strana e particolare quanto più priva di infermità o pericoli, sempre tuttavia temuta come una delle più gravi disgrazie o sfortune.

Nel corso dei secoli, e soprattutto negli ultimi cento anni, con l'allungarsi della vita media, con le migliorate condizioni economiche, con il modificarsi delle abitudini di vita, si è registrata una serie di eventi che riteniamo di dover sottolineare.

Anticamente, la donna disponeva di ca. 25 anni di vita «mestruale». Mancando una cultura contraccettiva, le donne avevano mediamente 5 o 6 gravidanze a termine. Di più, in mancanza di buone risorse nutritive, le madri allattavano per 3-5 anni i propri figli. Pertanto, dei 25 anni di possibili m., almeno cinque erano di amenorrea gravidica, e circa tredici con flussi rarefatti o molto sporadici per l'allattamento. Sicché, in quelle condizioni primitive si può calcolare che la donna-madre, che giungesse ad un'età di 40-45 anni, contasse, in tutto, non più di 70-80 flussi mestruali, compresi quelli verificatisi prima della prima gravidanza.

Nel '700, per effetto di migliorate condizioni economiche e alimentari, si ottenne un incremento della vita media, mentre si riduceva la necessità di un prolungato allattamento.

L'aumento della vita media e la riduzione dei periodi di allattamento al seno produssero un aumento dell'indice di fertilità, di cui si ha precisa testimonianza dal caso delle mogli dei macellai di Lione, le quali, annullando l'allattamento per poter lavorare a bottega, contavano in media ca. 19 gravidanze ciascuna!

Dalla fine dell'800 la contraccezione diventava pratica di massa. La donna programmava, in modo più o meno preciso, il numero di gravidanze, mentre la vita riproduttiva si prolungava. Il numero dei flussi saliva a cifre rilevanti: ca. 400 flussi.

Queste variazioni non sono senza rilievo. Con la contraccezione la donna inizia a scoprire uno spazio diverso da quello quasi esclusivamente materno, uno spazio sessuale. Di fronte a questa nuova realtà, la società, e dunque anche la medicina, si posero quasi sempre come severi osservatori: basti pensare al giudizio espresso nei confronti di alcuni casi di amenorrea considerati appannaggio di donne lussuriose, o alla cura di ogni mancanza di flusso con emmenagoghi (v. sotto) inutili e a volte dannosi.

Pregiudizi sulle mestruazioni

Uno dei più frequenti pregiudizi consiste nel ritenere che il bagno o il semplice lavaggio dei capelli eseguito nel periodo mestruale possa arrecare danni alla salute. In realtà, nessuna delle normali abitudini necessita di essere abbandonata durante le m. Molte ragazze vengono educate a minimizzare la «sporcizia» delle m. con lavande vaginali. Tale consiglio, oltre ad essere immotivato, può essere anche nocivo perché finisce con l'allontanare i fattori di protezione normalmente presenti nella vagina, la quale, autonomamente, si libera dei suoi detriti in poche ore.

Molti ritengono che il rapporto sessuale, durante la m., possa risultare dannoso: in linea generale, ciò corrisponde solo in parte alla realtà e solo in riferimento all'eventuale virulentazione di germi patogeni, già presenti nella vagina della donna, in conseguenza della particolare congestione dell'apparato genitale femminile durante la fase mestruale.

Molte coppie, pur trovando fastidioso avere rapporti sessuali durante la m., seguono tale pratica soprattutto per la supposta infecondità dei giorni mestruali, e a volte per una accresciuta libido che molte donne avvertono in questi periodi.

Generalmente il flusso mestruale è controllato agevolmente con pannolini o con tamponi intravaginali. Recentemente è stata descritta (Todd *et al.*, 1978), una grave malattia acuta denominata sindrome da shock tossico (*Toxic-Shock Syndrome* [TSS]), che è associata, nella maggioranza dei casi, a ceppi di *Staphylococcus aureus* del gruppo fagico I. La sindrome da shock tossico è stata riscontrata soprattutto in donne mestruate e che facciano uso di tamponi intravaginali. Malgrado l'incidenza sia molto bassa (6,2 casi per anno per 100.000 donne mestruate), tenuto però conto della gravità delle manifestazioni cliniche (febbre elevata, diarrea, eritrodermia, segni di insufficienza renale, confusione mentale, ipotensione grave, desquamazione cutanea degli arti, etc). deve venir consigliato alle donne, durante la m., di usare tamponi intravaginali solo per poche ore al giorno.

Fisiologia

Comparsa dei primi flussi mestruali

Il primo flusso mestruale (*menarca*, comp. del gr. *meno-* 'mese', qui 'mestruazione' e *archè* 'inizio'), compare verso la fine dello sviluppo puberale quasi a sancire la realizzazione di una serie di equilibri propri dell'età adulta. Fattori ambientali ed endogeni intervengono sicuramente: tra i primi vanno ricordati quelli climatici (il menarca è più precoce nei climi caldi), razziali, nutrizionali e quindi socio-economici. Soprattutto per effetto delle mutate condizioni economiche, la comparsa del menarca si verifica oggi intorno ai 10-13 anni, dunque molto più precocemente di quanto avvenisse nel Medioevo (ca. 16 anni).

Tra i fattori endogeni che influenzano l'epoca del menarca vanno annoverati, oltre quelli genetici, i rapporti staturo-ponderali.

Frische e coll. hanno ipotizzato che il menarca possa verificarsi solo in presenza di una certa quantità di tessuto adiposo, mentre, in molti casi di anoressia o di denutrizione, può essere ritardato. Sicché l'inizio del periodo fecondo avverrebbe solo in presenza di una certa disponibilità calorica, quasi a garantire i consumi che la gravidanza e la lattazione possono comportare. Da ciò l'utilità di alcune tabelle che forniscono i valori minimi, di peso in rapporto alla statura, relativi al verificarsi del menarca. Tale ipotesi, pur con vari limiti metodologici, rappresenta uno dei concetti più interessanti nel campo della riproduzione.

Caratteristica dei primi flussi mestruali è quella di essere preceduti e causati per 1 o 2 anni da incompleti o assenti cicli ovulatori. Ciò rende conto, da un lato, della minore fertilità, dall'altro delle frequenti irregolarità del ciclo in questi anni: ca. il 20% delle ragazze ha periodi di amenorrea da 2 a 12 mesi nei primi due anni.

La comparsa dei primi flussi mestruali sottolinea, nell'adolescente, l'esistenza di un suo «realizzato» apparato riproduttivo e di una sua precisa e distinta sessualità. Da questo rilievo, spesso hanno inizio conflittualità emotive che, non di rado, alterano in maniera più o meno grave gli eventi psicoendocrini che presiedono alla ciclicità mestruale.

Cessazione dei flussi mestruali

La scomparsa fisiologica definitiva delle m., prende il nome di *menopausa*: tale fenomeno si registra media-

mente tra i 45 e i 50 anni, preceduto da un periodo più o meno lungo (*climaterio* [v.]) in cui l'organismo si prepara in maniera equilibrata alla cessazione dell'attività mestruale (v. MENOPAUSA).

Intervallo tra flussi

Generalmente, l'intervallo tra i flussi è di 28 giorni ± 2. Tuttavia, ogni donna ha un suo proprio intervallo, variabile nel corso della vita in rapporto a variazioni climatiche, geografiche (viaggi), stati emotivi (stress d'esame) ed abitudini sessuali (prima e dopo il matrimonio).

Convenzionalmente viene ritenuto regolare ogni intervallo compreso tra i 21 e 35 giorni. Tuttavia il carattere di normalità, se riferito alla funzione ovulatoria, deve essere valutato con parametri diversi (v. sotto). Flussi più ravvicinati sono detti *polimenorroici* e quelli più distanziati *oligomenorroici.*

Durata del flusso

La durata del flusso è generalmente compresa tra 3 e 5 giorni, nonostante venga considerata normale anche quando limitata a 2 giorni o estesa a 7 giorni. Flussi più brevi sono detti *ipomenorroici,* flussi più lunghi *ipermenorroici.*

Quantità di flusso

Il flusso mestruale inizia con piccole perdite, spesso rosate, per divenire più abbondante in 2ª e 3ª giornata, quando diventa rosso scuro e consiste di sangue, secrezione mucosa cervicale, frammenti endometriali e batteri. Emana un odore caratteristico dovuto all'azione dei batteri, ai fenomeni degenerativi e, in parte, alle secrezioni delle ghiandole vulvari. Per quanto sia difficile da misurare, la perdita totale oscillerebbe tra 25 e 100 ml con una media di 30. Questa quantità rappresenta una perdita di 0,6-0,7 mg di ferro, per ciascun flusso mestruale. Malgrado il flusso sia fluido, il 50% delle donne ha esperienza di piccoli coaguli. La presenza di coaguli maggiori deve far pensare a flussi ipermenorroici. Mediamente vengono usati ca. 12-15 tamponi per flusso.

Ciclo endometriale

Possiamo considerare il flusso mestruale come un evento terminale che documenta la fine di un'azione combinata da parte di ormoni estrogeni e progestinici sull'utero. Tali ormoni sono fondamentalmente prodotti dall'ovaio (v. MENOPAUSA, col. 908), e hanno azione specifica sul rivestimento interno dell'utero, cioè sull'endometrio, del quale determinano un ispessimento tale per cui alla caduta dei livelli ormonali fa seguito un'abbondante desquamazione: il flusso mestruale, appunto.

Per secoli si è ritenuto che il flusso mestruale assolvesse ad un preciso ruolo di depurazione, essenziale al benessere della donna. Tale concetto si è rivelato del tutto infondato, espressione più di un atteggiamento culturale che di precise e motivate considerazioni scientifiche. Per riconoscere la finalità del flusso, bisogna andare a ritroso considerando per prima cosa le modificazioni che avvengono nell'endometrio che riveste internamente l'utero.

Sotto lo stimolo degli estrogeni, ca. 20 giorni prima dell'evento mestruale, le cellule dell'endometrio iniziano a proliferare, mentre si formano nuovi vasi e nuove strutture ghiandolari. Viste al microscopio le cellule appaiono in continua riproduzione, con numerosissime immagini di mitosi, sia negli strati epiteliali che nello stroma. Le ghiandole di recente formazione appaiono piccole, rettilinee, rivestite da epitelio cilindrico. Man mano che si procede in questa fase *proliferativa,* l'epitelio diventa sempre più alto e cilindrico, con nuclei basali e con citoplasma uniforme ed eosinofilo, simile a quello ghiandolare. Lo stroma è denso, più compatto negli strati basali che in quelli superficiali. Piccoli vasellini percorrono obliquamente l'endometrio verso la superficie.

Mentre nell'ovaio si realizza l'ovulazione e, subito dopo, un incremento dei livelli di estrogeni e di progesterone, le ghiandole manifestano un incremento di volume, si dispongono perpendicolarmente alla superficie, con iniziali tortuosità. Alla base dell'endometrio compaiono vacuoli, mentre i vasi diventano più convoluti. L'endometrio raddoppia o triplica il suo spessore, giungendo, 14 giorni prima del flusso, a ca. 2-3 cm. Questa fase, detta *secretiva,* caratterizzata più da un accrescimento ghiandolare che da una proliferazione cellulare, prosegue con un sempre maggiore incremento del volume e della funzione delle ghiandole, che diventano variamente convolute, fino ad assumere l'aspetto a «coda di suino». Nove, dieci giorni prima del flusso, la secrezione ghiandolare, attivamente prodotta, entra nei lumi ghiandolari per portarsi all'esterno. Questa secrezione, ricca in glicogeno, si ritiene abbia una funzione nutritiva per l'uovo che, se fecondato, dovrebbe annidarsi proprio in questo periodo. Pertanto, l'epitelio, prima ispessito, diventa ora vacuolizzato, ricco in glicogeno, fosfatasi, materiale lipidico. È possibile distinguervi tre strati: uno superficiale, ancora compatto perché ricco di capillari e vene; uno centrale, spugnoso, caratterizzato da ghiandole tortuose e voluminose; ed uno basale, profondo, quindi invariato.

Tutto questo quadro sembra la rappresentazione di una serie di preparativi volti a creare le condizioni più favorevoli per l'annidamento dell'uovo. È uno sforzo massimale di crescita e di sviluppo temporizzato, in condizioni normali, alla discesa dell'uovo fecondato. Quando ciò si verifica, la produzione di ormoni, estrogeni e progesterone, sostenuta prima dal corpo luteo e successivamente dalla placenta, è in grado di perpetuare questo sforzo strutturale impedendone il cedimento fino al momento del parto.

Negli altri casi, invece, si osserva un venir meno degli ormoni ovarici e, con esso, la caduta di quegli stimoli che consentivano tutte le acquisizioni morfologiche verificatesi nelle cellule endometriali. Queste, non più sostenute nel loro trofismo, cominciano a desquamare: quasi un crollo della costruzione una volta privata dei pilastri di sostegno.

Sicché, osservando l'endometrio 4-5 giorni prima del flusso si vede che la crescita è ormai cessata: lo stroma è edematoso, infarcito di leucociti che conferiscono un aspetto infiammatorio. Dopo 2-3 giorni si ha quasi l'aspetto di un raggrinzimento dovuto a disidratazione dello stroma, riduzione del flusso sanguigno, eliminazione dei secreti ghiandolari. Anticipata da perdite extravasali, siero e sangue, la desquamazione ha inizio, manifestandosi come m.: endometrio necrotico e frammentato, trasportato con tutti i detriti cellulari dal flusso ematico. Un processo di eliminazione che continua fino a che si elimina tutto, eccetto lo strato basale, da cui riprenderà la crescita per un nuovo ciclo endometriale.

Teorie sui fattori scatenanti il flusso mestruale

Per spiegare il meccanismo con cui si verifica la m., bisogna far ricorso a *vari* momenti etiologici, tutti necessari in una giusta successione per spiegare la natura del fenomeno. Anche se si è ancora lontani dal definire con esattezza la serie esatta degli

eventi, è fuori dubbio che la comparsa del flusso mestruale risulta dall'armonica integrazione di più fattori.

1. *Teoria vascolare.* – L'eliminazione della mucosa uterina sarebbe la conseguenza di una ischemia transitoria che determina, a livello endometriale, infarcimento emorragico e fenomeni di necrosi. La teoria di un'ischemia insorgente a seguito di un'aumentata vasocostrizione delle arteriole spirali sarebbe superata per la presenza di numerose anastomosi artero-venose funzionanti in fase mestruale. Infatti spasmo degli sfinteri arteriosi precapillari porta ad uno *shunt* arterovenoso che indurrebbe ipertensione venosa, con formazione di grossi tronchi venosi, poi di lacune venose che, rompendosi, danno origine ad ematomi sottoepiteliali e a desquamazione endometriale.

2. *Teoria ormonale.* – Gli estrogeni hanno, sui vasi endometriali, un'azione specifica che si manifesta con modificazioni di permeabilità ed aumento di fragilità allorché i livelli plasmatici si abbassano rapidamente. Il progesterone agisce sulle arteriole spirali aumentando la loro tortuosità. Pertanto si ritiene che i due elementi ormonali in gioco lavorino sinergicamente nel determinismo del flusso mestruale: gli estrogeni, favorendo le modificazioni vascolari già descritte; il progesterone, favorendo lo spasmo degli sfinteri arteriosi precapillari, e quindi facendo aprire le anastomosi arterovenose.

3. *Teorie basate su fenomeni enzimatici e di depolimerizzazione.* – La caduta dei tassi ormonali è causa di modificazioni del metabolismo cellulare dell'endometrio da cui si elaborano sostanze capaci di agire sulle strutture vascolari. L'ipossia endometriale, conseguente alla costrizione delle arteriole spirali, provoca il danneggiamento dei lisosomi con aumento di permeabilità della membrana lisosomale, sua rottura e liberazione di idrolasi distruttive cui segue la desquamazione della mucosa uterina. Tale azione enzimatica è resa possibile da una precedente depolimerizzazione dei mucopolisaccaridi acidi della sostanza cementante stromale e della membrana basale, legata alla presenza del progesterone.

La mancanza, a livello superficiale dell'endometrio, di un sistema linfatico di drenaggio impedirebbe l'allontanamento dei cataboliti prodottisi a seguito della stasi venosa, favorendo così la distruzione locale dell'endometrio. A tale concetto di cataboliti tossici si ricollega l'antica nozione di una «menotossina» presente nel sangue mestruale. Attualmente tale teoria è stata rivalutata dalla presunta individuazione di un'euglobina presente nel sangue mestruale, con attività pirogene e fibrinolitiche.

Il sangue mestruale è ricco di prostaglandine ([v.]; $PGF_{2\alpha}$ e PGE_2): tale rilievo ha fatto ipotizzare che queste sostanze, tramite la loro azione contrattile sulla muscolatura uterina e sull'ostio tubarico aiutino la fuoriuscita dell'endometrio dalla cavità uterina ed impediscano il reflusso del sangue nelle tube.

Di questo ciclo noi vediamo solo il fatto terminale: il flusso, e spesso identifichiamo quest'ultimo con le finalità di cui esso, a sua volta, è solo un segno indiretto: sicché identifichiamo il flusso con il ciclo riproduttivo che coinvolge diencefalo, ipofisi, ovaio ed utero, producendo una confusione, spesso non solo culturale, ma anche medica. Basti pensare ancora una volta all'inutilità dei flussi provocati con estroprogestinici senza per nulla studiare o cercare di modificare la funzione delle ovaie.

Non sempre, tuttavia, il flusso mestruale fa seguito ad eventi così precisi e biologicamente perfetti. Spesso la produzione ovarica è incompleta e irregolare, il più delle volte con deficitaria produzione di progesterone: sono i casi di flusso mestruale con incompleta o assente ovulazione. In questi casi, può esserci il rischio di stimoli proliferativi anormali, tali da produrre un'iperplasia dell'endometrio, e una sua degenerazione neoplastica. In questi casi, cioè quando manca una ciclica desquamazione, e quindi l'endometrio è esposto a livelli abnormi di estrogeni e scarsi di progesterone, la mancanza di flussi si accompagna a un rischio di cancro dell'endometrio. Da ciò l'ipotesi di una precisa finalità del flusso mestruale: quella di impedire forme iperplastiche che potrebbero favorire le degenerazioni neoplastiche.

Clinica

Sintomi e disturbi minori associati alla mestruazione

In uno studio epidemiologico, Coppen e Kessel hanno riscontrato che il 25% delle donne comprese tra 18 e 40 anni avvertono sintomi premestruali di moderata o grave entità, più frequenti in donne con maggiore sensibilità emotiva. Ora, malgrado non tutti i sintomi che si manifestano nelle donne con una certa ciclicità possano essere riconducibili a un'organica e stretta correlazione causale con il flusso mestruale, alcuni appaiono così strettamente correlati con gli episodi mestruali da non poter essere considerati indipendentemente dalle m. Tali sintomi sono, principalmente, la dismenorrea, la tensione premestruale, la cefalea «mestruale», la mastodinia e la tensione mammaria, la comparsa di m. vicarie.

1. *Dismenorrea o mestruazione dolorosa.* – È un sintomo più che una malattia, difficilmente obiettivabile, tanto da essere considerata tale solo nei casi in cui la donna si senta inabilitata allo svolgimento delle normali attività, costretta a giacere in un letto per più ore o giorni. L'incidenza, oscillante tra il 3 ed il 47%, dà conto delle possibili differenze nel valutare questo sintomo squisitamente soggettivo. Generalmente può manifestarsi in *forma primitiva*, caratteristica delle nullipare, o in *forma secondaria*, propria delle pluripare.

Tra le cause più probabilmente in gioco nel determinismo della dismenorrea primitiva, assumono particolare importanza le condizioni psicologiche, la sensibilità emotiva al dolore fisico, un'alterata secrezione ormonale che produce un irregolare e incompleto sfaldamento dell'endometrio, una condizione di endometriosi, le rare forme di ostruzione cervicale (ad es. fibroma cervicale), tutte le condizioni di infiammazione pelvica, specie quelle associate a presenza in utero di spirali.

La dismenorrea secondaria è invece, generalmente, espressione di lesioni flogistiche, traumi da parto e proiezioni psicosomatiche di conflittualità interne, fenomeno, appunto, molto frequente nelle pluripare.

2. *Tensione premestruale.* – Ca. 2/3 delle donne in età mestruale, sono in grado di riconoscere l'approssimarsi delle m. grazie a una serie di sintomi, non sempre ben definiti, che iniziano 4-7 giorni prima del flusso, e che vengono genericamente indicati con il termine di tensione premestruale. Tale stato si identifica con modifiche dell'umore, maggiore irascibilità, senso di insicurezza, irrequietezza, a volte difficoltà a concentrarsi. In donne affette da psicosi, si possono scatenare, in questa fase, veri episodi acuti. Tale stato di tensione può essere riconducibile a effetti ormonali, ancora poco definiti nel loro meccanismo, ma chiaramente dimostrati, per quanto concerne l'incidenza, nella specie umana e animale.

Su di un piano fisico lo stato di tensione si accompagna ad un incremento ponderale e a più o meno pronunciata ritenzione idrica, apparentemente maggiore nei casi con irregolare ovulazione e irregolare secrezione steroidea.

3. *Cefalea mestruale.* – Essa può essere definita come una cefalea piuttosto intensa, generalmente monolaterale, a volte generalizzata, associata ad altri disturbi, quali scotomi e vomito, con ricorrenza ciclica durante il flusso mestruale. Per quanto la patogenesi rimanga del tutto oscura, è possibile che vi sia una precisa correlazione, anche per questo sintomo, con gli ormoni della riproduzione, oltre che con i diversi vissuti psicologici.

4. *Mastodinia e tensione mammaria.* – È esperienza comune a molte donne l'avvertire, durante la fase mestruale, un particolare senso di tensione mammaria, e uno stato di dolenzia alla pressione sulle mammelle per circa una settimana prima della comparsa dei flussi. In alcune, quando la sensazione dolorosa assurge a sintomo che necessita di terapia, tale stato prende il nome di *mastalgia* o *mastodinia*.

5. *Mestruazioni vicarie.* – Sono delle vere m. extrauterine, relativamente rare, ma di estremo interesse. Rien-

trano in questo gruppo solo quelle emorragie ciclicamente ricorrenti assieme alle m. uterine e, apparentemente, di origine sconosciuta: possono verificarsi a carico delle cavità nasali, o nella retina o sulla cute, o essere di provenienza gastrica o congiuntivale. Mentre le numerose correlazioni tra mucosa nasale e funzione ovarica possono in qualche modo rendere conto di queste coincidenze, più difficile è la comprensione di emorragie vicarie in altri distretti, anche se non sono da escludere effetti vascolari, da parte degli estrogeni, probabilmente più vasti di quanto sia noto. Alcune ipotesi sono basate sulla presenza ectopica di tessuto endometriale analogamente a quanto riscontrabile nei casi di endometriosi pelvica. È tuttavia probabile che, nella maggior parte dei casi, si tratti di emorragie verificantisi in distretti resi più vulnerabili da pregresse lesioni passate inosservate e in cui la congestione mestruale svolga un ruolo scatenante.

Premessa sulle irregolarità mestruali

Le irregolarità consistono in variazioni più o meno consistenti di quello che viene solitamente considerato un normale flusso mestruale, definito convenzionalmente come una perdita ematica verificantesi ogni 28 ($\pm$ 2) giorni, con una durata di 3-5 giorni e una quantità compresa tra 25 e 100 ml, con inizio fisiologico intorno ai 10-13 anni e scomparsa verso i 45-50 anni. Per quanto ogni generalizzazione abbia valore più didattico che clinico, si è soliti parlare di irregolarità quando i flussi siano assenti (*amenorrea*), o in quantità diversa dalla norma (*ipermenorrea, ipomenorrea*), o con intervalli intermestruali più brevi (*polimenorrea*) o più lunghi (*oligomenorrea*).

I limiti e l'arbitrarietà di una visione generalizzata che consideri anormali o irregolari i differenti tipi di cicli, risultano evidenti quando si consideri che, per gran parte delle donne, le irregolarità sono la norma subito dopo il menarca o subito prima della menopausa e che irregolarità apparentemente diverse fra loro, quali la polimenorrea e l'oligomenorrea, possono, non solo rappresentare condizioni patogeneticamente sovrapponibili, ma spesso risultare associate a condizioni di normale fertilità, a riprova di un normale funzionamento dell'apparato riproduttivo. Purtroppo, gran parte degli equivoci è da riferire, da un lato, alla facilità con cui il segno mestruale viene rilevato e culturalmente vissuto; dall'altro, alla difficoltà di studiarne e capirne i meccanismi regolatori.

Fino a pochi anni addietro, quando ancora il flusso mestruale sembrava l'unico segno di un regolare funzionamento dell'apparato riproduttivo, vi erano interi capitoli di semeiotica che descrivevano le diverse irregolarità, graduandone il significato prognostico e ricavandone suggerimenti terapeutici oggi non più accettabili interamente. Sapendo quanto stretti siano i collegamenti tra funzione ovarica e ritmo mestruale, quello che prima sembrava l'unico segno clinicamente rilevabile appare ora come una facciata dietro cui ricercare, con l'ausilio del laboratorio, i diversi meccanismi patogenetici.

Quando si volesse tentare una più idonea e convincente sistematizzazione nosografica, è evidente che si dovrà in primo luogo definire i casi in cui le irregolarità mestruali siano un segno di malattia, e successivamente individuare gli obiettivi affinché l'azione terapeutica sia la più opportuna possibile. Sicuramente il ritenere che ogni irregolarità sia espressione di patologia e che, come tale, necessiti di un intervento farmacologico è del tutto errato. Considerare, ad es., le irregolarità dell'adolescenza come una malattia, ed eventualmente somministrare farmaci capaci di disarmonizzare equilibri ancora fragili e precari, rappresenta un errore non privo di conseguenze.

Nei vecchi trattati l'amenorrea rappresentava la condizione patologica più grave, specie quando «primaria», ossia mai preceduta da flussi mestruali spontanei. A quei tempi, la scarsa conoscenza dei meccanismi fisiologici e l'indisponibilità di mezzi di indagine avevano stimolato una serie di terapie emmenagoghe rivolte alla rimozione più del sintomo che della causa. Poco o nulla si sapeva del fatto che segni diversi, come la polimenorrea e l'oligomenorrea, possono riconoscere cause patogenetiche comuni. Sempre fino a qualche anno fa, se da un canto si insisteva nel sottolineare il significato patologico della amenorrea, con altrettanto vigore si riteneva che la regolarità dei flussi fosse la prova più evidente di quanto integre e funzionanti fossero le capacità riproduttive. È solo di questi anni la dimostrazione di come possa essere possibile avere normali cicli ovulatori in donne con oligomenorrea e, all'opposto, cicli con irregolare ovulazione in donne normomestruate.

Da tutto ciò scaturisce la necessità di nuovi schemi diagnostici che utilizzino i segni mestruali, ma che non si limitino ad essi, cercando, invece, un riferimento più preciso nella fisiologia ovarica. Da questa impostazione appare utile considerare almeno tre condizioni da saper riconoscere e valutare:

1) irregolarità mestruali associate a normale funzione ovarica;

2) irregolarità mestruali associate a irregolare funzione ovarica;

3) normalità dei segni mestruali e irregolarità della funzione ovarica.

Una simile distinzione propone subito importanti considerazioni sull'intervento terapeutico: mentre nel 1° caso è evidente che il danno patogenetico risiede negli organi genitali (le cosiddette cause locali di amenorrea), è altrettanto chiaro che nelle condizioni 2) e 3) le eventuali *noxae* andranno ricercate nei meccanismi che regolano la funzione ovarica. Per tali motivi, in questa sede ci si limiterà a trattare la patologia mestruale associata a normale funzione ovarica, rinviando alla voce OVAIO per quanto attiene ai punti 2) e 3). Inoltre, le amenorree secondarie autoimmuni verranno svolte sotto la voce POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI.

È tuttavia importante, a premessa di ogni categorizzazione patogenetica, valutare gli elementi diagnostici che ci consentono un primo orientamento sulla normalità o meno della funzione ovarica. Ovviamente, quando nel valutare eventuali irregolarità mestruali ci si riferisce a «normale funzione ovarica», è chiaro che ci si vuole riferire alla capacità ovulatoria. Malgrado l'unica prova certa sia solo la gravidanza, pure è possibile utilizzare tutta una serie di segni e metodi analitici che, valutando la secrezione di progesterone, ci consentono di riconoscere difetti totali o parziali dell'evento ovulatorio. Con il dosaggio diretto del progesterone plasmatico tale ricerca diventa di facile interpretazione, ovviamente quando il dosaggio venga effettuato in modo da centrare la fase luteinica. Tale condizione, tuttavia, può non essere facile da rispettare quando il ritmo mestruale sia fortemente irregolare. Da ciò la necessità di associare il rilievo della temperatura basale [T. B.]. Tale segno di per sé è poco specifico per discriminare una fase luteinica regolare da una non regolare, ma è sufficiente a costituire un punto di riferimento su cui datare uno o più prelievi diagnostici.

Generalmente, quando non si abbia alcun rialzo termico, il riscontro di un valore di progesterone inferiore ad 8 ng/ml, effettuato negli 8-3 giorni precedenti la com-

parsa del flusso, può essere sufficiente a suggerire un deficit o un'assenza di ovulazione. In altri casi, la presenza di un regolare movimento bifasico della T. B. permetterà di temporizzare i prelievi e consentirà uno studio più completo della secrezione luteinica. Ciò anche al fine di evitare giudizi formulati su di un solo valore che, anche se largamente superiore ad 8 ng/ml, può non essere sufficiente a documentare la normalità dell'intera fase luteinica. Non di rado un valore «buono» appare preceduto o seguito da valori modesti.

Altri metodi per valutare la secrezione di progesterone trovano sempre più scarsa utilizzazione. In particolare sembra da abbandonare l'uso del *curettage* endometriale per diagnosi endocrina di anovulazione: sia perché dà con difficoltà risultati quantitativamente valutabili, sia perché raramente ripetibile in uno stesso ciclo, sia ancora perché poco utilizzabile in donne con imene integro o quando si voglia iniziare una gravidanza.

Disponendo di questi strumenti di indagine, le irregolarità da causa locale saranno sospettabili, non solo per le possibili lesioni locali (v. sotto), già riscontrabili all'esame obiettivo e ginecologico, o intuibili dall'anamnesi, ma anche per la normalità ovulatoria studiata con il dosaggio del progesterone.

Amenorree e irregolarità mestruali da cause locali

Un corretto inquadramento nosografico impone una distinzione tra *forme primarie* e *forme secondarie*: queste ultime intervengono dopo un periodo di flussi normali. Le forme primarie da cause locali sono conseguenza di malformazioni congenite interessanti l'utero e/o la vagina (v. anche: GENITALE FEMMINILE APPARATO).

1. *Amenorrea primaria da ipoplasia o assenza congenita della vagina e/o dell'utero.* – Le malformazioni dell'apparato genitale femminile che determinano amenorrea possono interessare sia l'utero sia la vagina; tali malformazioni possono associarsi tra loro, realizzando quadri anatomici diversi, di maggiore o minore gravità, a seconda dei casi.

La malformazione più frequente è costituita dalla mancanza dell'utero (tutt'al più si può avere un utero rudimentale) e della vagina, ma con ovaie normali. Si ha, cioè, quella che viene definita la *sindrome di Mayer-Rokitansky-Kuster-Mauser*: è dovuta ad un alterato sviluppo del mesoderma e del rene mesonefrico determinante anomalie del tratto urinario superiore (nel 25% dei casi) o scheletriche (soprattutto della colonna vertebrale: dal 6 al 12% dei casi); ha un'incidenza variabile tra 1:4000 e 1:5000 neonati femmine e rappresenta, dopo le disgenesie gonadiche (v. sotto), la causa più frequente di amenorrea primaria (Griffin *et al.*, 1976). Previa terapia chirurgica e/o medica è possibile avere, nei casi in cui la malformazione uterina sia meno grave, o si abbia solo l'assenza congenita della vagina, la comparsa di flussi mestruali e persino di gravidanza. La terapia chirurgica dell'aplasia vaginale consiste nella creazione di un nuovo canale nella depressione esistente tra uretra e ano, ottenuto allontanando il tessuto pararettale da quello parauretrale. All'interno del canale neoformato si inserisce poi un «intruso» di plastica che viene lasciato *in situ* per i primi 20 giorni dopo l'intervento.

2. *Amenorree primarie da difetti parziali di sviluppo dell'utero e della vagina.* – Un alterato sviluppo dell'utero e della vagina può anche comportare una *ostruzione* all'altezza dell'utero e/o della zona alta della vagina. Anche in questi casi si deve parlare di «falsa amenorrea». La diagnosi si basa sull'esame obiettivo e sulla sintomatologia dolorosa addominale che appare ad ogni periodo mensile. È spesso possibile togliere l'ostruzione senza compromettere la potenzialità riproduttiva.

È poi da segnalare la possibilità della presenza di un *setto trasversale nella vagina* (da non confondere con l'imene imperforato [v. sotto]) che può essere di spessore diverso, essere imperforato o no, e quindi comportare differenti approcci terapeutici che vanno dalla semplice dilatazione manuale ad un vero e proprio intervento chirurgico. Anche la sintomatologia varia a seconda che si tratti di setti imperforati (dolori addominali in coincidenza dei flussi mestruali) o di setti che presentino un foro di comunicazione.

3. *Amenorrea primaria da imene imperforato.* – Questo difetto di sviluppo porta all'impossibilità, per il flusso mestruale, di fuoriuscire. Tale condizione viene anche detta *criptomenorrea,* in quanto si ha uno stato solo apparente di amenorrea. Una simile patogenesi è sempre da sospettare quando una ragazza in epoca menarcale riferisce crampi vaginali con una certa ciclicità. Per lo più, si ha la formazione di una tumescenza dolorosa costituita dalla presenza di un ematocolpo o di un ematometra. In questo caso sarà sufficiente la realizzazione artificiale di una via di deflusso mediante un'ampia escissione dell'imene (v. anche: CRIPTOMENORREA; EMATOCOLPO E EMATOMETRA; GENITALE FEMMINILE APPARATO).

4. *Amenorrea secondaria e irregolarità mestruali da cause locali.* – Più frequentemente sono le cause locali che producono forme *secondarie* di irregolarità mestruali consistenti, non solo in amenorrea, ma anche in ipomenorrea.

A parte le *amenorree da isterectomia totale* o *parziale,* la causa più frequente di irregolarità mestruali e di amenorrea è rappresentata da aderenze intrauterine postraumatiche, postabortive e postgravidiche e da casi di fibrosi endometriale senza segni di aderenze intrauterine (Polishuk, 1976).

Tra le varie condizioni patogenetiche che fanno parte di questo gruppo, di gran lunga la più conosciuta è la *sindrome di Asherman*: secondo la sua definizione originaria si trattava di un'amenorrea traumatica conseguente ad aborto e a travagli laboriosi, riconosciuta nosograficamente da Asherman nel 1950, ma già individuata da Fritsch nel 1894. Alla base di questa sindrome sta la formazione di sinechie, generalmente favorita da un'asportazione massiva e profonda di endometrio a seguito di revisioni strumentali della cavità uterina. Elementi diagnostici fondamentali sono la presenza anamnestica di traumi uterini, la presenza di normale funzione dell'asse diencefalo-ipofisario, la mancanza di flusso mestruale dopo somministrazione di estroprogestinici, il riscontro di difetti di riempimento all'indagine isterosalpingografica, la rimozione di tessuto fibroso durante la dilatazione o il raschiamento e, naturalmente, la visualizzazione delle sinechie alla isteroscopia.

Generalmente, il trattamento di questa patologia prevede la cauta dilatazione della cavità uterina, che spesso si realizza già in fase diagnostica durante l'esecuzione della isterosalpingografia, l'inserzione di un catetere di Foley riempito con 3 ml di soluzione fisiologica da lasciare *in situ* per 3-5 giorni, la somministrazione di cicli di estroprogestinici più o meno associati ad antibiotici e cortisonici. Sul piano prognostico sono da ricordare le complicazioni insorgenti nel corso di gravidanze che dovessero intervenire sia prima che, talvolta, anche dopo il trattamento: aborto ricorrente, travaglio prematuro, gravidanze ectopiche, placenta accreta, emorragie del *post partum.*

5. *Amenorrea secondaria da fibroadenosi endometriale.* – Si verifica in pazienti in cui è presente una condizione di fibrosi endometriale senza che sia possibile riconoscere la presenza di sinechie, sia all'indagine isterosalpingografica che a quella isteroscopica (Polishuk *et al.*, 1976). Il riconoscimento di questa sindrome fa ritenere che la presenza di sinechie rappresenti solo una delle conseguenze di una fibrosi endometriale probabilmente molto più frequente di quanto non si creda.

6. *Amenorrea secondaria da scarsa recettività endometriale.* – È una condizione che sembra poco frequente come causa di amenorrea; è più spesso in gioco nei casi di ipomenorrea. Può essere clinicamente dimostrata nei casi di mancata risposta alla somministrazione di estroprogestinici in assenza di pregressi traumi endometriali. Sul piano terapeutico, si risolve sia ripetendo la somministrazione dei farmaci, sia utilizzando dosi bassissime di estrogeni e di progestinici più idonei a stimolare ed amplificare la recettività endometriale.

7. *Altre cause locali.* – Tra le altre cause locali ad azione sull'endometrio merita di essere considerata l'endometrite tubercolare, anche se, spesso, il processo flogistico finisce con l'interessare altri distretti viciniori. Infine, sono da ricordare le irregolarità mestruali da applicazione intrauterina di radium in assenza di lesioni ovariche.

Amenorree e altre irregolarità mestruali da cause ovariche

Accanto alle irregolarità mestruali da cause locali, che, nel loro insieme, oggi non rappresentano più dello 0,5-1%, restano le irregolarità da cause ovariche per le quali si rinvia, per un'ampia e dettagliata trattazione, alla voce OVAIO. In questa sede, tuttavia, si ritiene opportuno fare un breve cenno a una loro sistematizzazione.

Anche in questo caso può essere un buon criterio clinico riconoscere *forme primarie* e *forme acquisite*, queste ultime, cioè, comparse dopo un periodo di flussi mestruali normali. Ciò non solo per un diverso orientamento prognostico, ma anche per il diverso significato che le stesse irregolarità assumono nelle pazienti.

Tra le *forme primarie* hanno rilevanza le irregolarità da disgenesie gonadiche (sindrome di Turner: v. GONADICHE DISGENESIE), che si manifestano quasi sempre con amenorrea, nonché le forme disendocrine primitivamente extragonadiche, quali quelle da patologia tumorale del diencefalo o da malattie endocrine sistemiche.

Tra le irregolarità ovariche acquisite, le forme patogenetiche prevalenti sono la sindrome policistica dell'ovaio e le irregolarità da iperprolattinemia.

Malgrado le diverse possibili categorizzazioni nosografiche, tutte queste forme da cause ovariche vengono classificate, sulla base di profili endocrini, in quattro classi fondamentali: normogonadotrope; iperprolattinemiche; ipogonadotrope; ipergonadotrope (v. OVAIO).

Per le amenorree secondarie autoimmuni, si rinvia alla voce POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI.

Terapia emmenagoga

Come si è già detto, non è infrequente che, dimenticando che l'amenorrea è un sintomo più che una causa, vengano prescritti farmaci emmenagoghi di tipo ormonale, in pratica agendo allo stesso modo di chi somministri indiscriminatamente antibiotici ad ogni paziente febbrile, senza indagarne la causa. Un simile atteggiamento, non solo appare scorretto su di un piano diagnostico e terapeutico o spesso inutile, tradendo una scarsa conoscenza patogenetica del sintomo, ma ha il rischio di produrre un aggravamento delle cause di amenorrea, specie quando si adoperino prodotti a base di estroprogestinici in forma deposito, caratterizzati da un'azione spesso molto prolungata.

Altre volte, gli stessi estroprogestinici vengono somministrati a seguito di un ritardo mestruale da probabile inizio di gravidanza, a scopo diagnostico e/o abortivo. Considerato che, sul piano diagnostico, oggi è possibile fare diagnosi di gravidanza anche prima della presunta «mancanza» (v. GRAVIDANZA), qualora vi fosse una gravidanza iniziale non esitante in aborto, non si può dimenticare il rischio di lesioni iatrogene molto gravi nell'embrione.

Ciò premesso, non vi è dubbio che in alcuni casi la terapia emmenagoga può essere applicata quando una donna abbia il bisogno «culturale» di essere regolarmente mestruata, non desideri figli e non vi siano controindicazioni; in questo caso, la somministrazione di estroprogestinici può ancora rappresentare una scelta giusta e valida. Occorre, però, che essa venga valutata accuratamente, e che una tale prescrizione non venga mai ad anteporsi o a sostituirsi ad un preciso orientamento patogenetico.

V. anche: OVAIO.

Bibliografia

Caplan R. M., Sweeney W. J., *Advances in Obstetrics and Gynecology*, 1978, William & Wilkins, Baltimore.
Crawford J. D., Osler D. C., *Pediatrics*, 1975, **56**, 449.
Crosignani P. G., *J. Endocrinol. Invest.*, 1978, **1**, 285.
Frische R. E., Revelle R., *Science*, 1970, **169**, 397.
Griffin J. A., Edwards C. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1976, **85**, 224.
Jeffcoate T. N. A., *J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw.*, 1969, **76**, 961.
Pasetto N. C., *Le amenorree*, in Cassano C., Andreani D., *Trattato italiano di endocrinologia*, II, 1977, Universo, Roma, p. 1384.
Pescetto G., De Cecco L., Pecorari D., *Manuale di clinica ostetrica e ginecologica*, 1979, Universo, Roma.
Shepard M. K., Sentirua Y. D., *Fertil. Steril.*, 1977, **28**, 541.
Todd J. *et al.*, *Lancet*, 1978, **2**, 1116.

GIOVAN BATTISTA SERRA E ANNA MARIA DI BLASIO

MESULFENE: v. SCABBIA.

METABOLISMO

F. *metabolisme.* - I. *metabolism.* - T. *Metabolismus*; *Stoffwechsel.* - S. *metabolismo.*

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Biochimica	ACCETTORI (I, 153); ACETILAZIONE (I, 190); ACIDO-BASE EQUILIBRIO (I, 229); ADENILICO CICLICO ACIDO (I, 589); ADENOSINTRIFOSFORICO ACIDO (I, 622); ADIPOSO TESSUTO (I, 664); BATTERIOLOGIA (II, 2045); BIOENERGETICA (II, 2266); CALORIMETRIA (III, 548); CICLI METABOLICI (III, 2209); COENZIMI (IV, 304); DETOSSICAZIONE, MECCANISMI DI (IV, 2285); EFFETTORI (V, 831); ENZIMI (IV, 2229); FERMENTAZIONE (VI, 1476); FOSFORILAZIONE (VI, 1874); FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA (VI, 1883); FOTOSINTESI CLOROFILLIANA (VI,

ARGOMENTI	RIMANDI
	1946); GLICIDI, *metabolismo dei glicidi* (VII, 329); IDRICO-MINERALE RICAMBIO (VII, 1170); INDUZIONE ENZIMATICA (VII, 1759); ISOTOPI (VIII, 576); LIPIDI, *digestione, assorbimento e trasporto* (VIII, 2082); METABOLISMO BASALE; MICOLOGIA; MITOCONDRI; NUTRIZIONE; OMEOSTASI; ORMONI; OSSIDAZIONI BIOLOGICHE; PROTEINE, *metabolismo delle proteine*; REPRESSIONE ENZIMATICA; RESPIRAZIONE; TRANSAMINAZIONE; TRANSMETILAZIONE; VITAMINE.
Patologia (sono indicate le malattie metaboliche più importanti e/o frequenti)	ACATALASEMIA (I, 128); ALCAPTONURIA (I, 1028); AMILOIDOSI (I, 1456); AMINOACIDURIE (I, 1498); ANEMIE (I, 1963); CISTINOSI (IV, 17); CISTINURIA (IV, 23); DIABETE MELLITO (IV, 2301); EMOCROMATOSI (V, 1366); ENZIMOPATIE (V, 2274); FABRY, MALATTIA DI (VI, 533); FAVISMO (VI, 911); FENILCHETONURIA (VI, 1421); FRUTTOSO, *patologie del metabolismo del fruttoso* (VI, 2019); FUCOSIDOSI (VI, 2020); GALATTOSEMIA (VI, 2065); GANGLIOSIDOSI (VI, 2120); GLICOGENOSI (VII, 372); GLICOSURIE (VII, 418); GOTTA (VII, 601); IPERLIPOPROTEINEMIE E IPOLIPOPROTEINEMIE (VIII, 63); ISTIDINEMIA (VIII, 674); KRABBE, MALATTIA DI (VIII, 909); LIPIDOSI (VIII, 2114); LISOSOMALI MALATTIE (VIII, 2255); MAGREZZE; MUCOPOLISACCARIDOSI; NIEMANN-PICK, MALATTIA DI; OBESITÀ; ORGANICHE ACIDURIE; PORFIRIE; SCIROPPO D'ACERO, MALATTIA DELLO.

SOMMARIO

Definizione e generalità

Il metabolismo può essere definito come l'insieme dei processi chimici che un organismo (o una cellula) è capace di compiere. Questa definizione include tutte le reazioni molecolari per mezzo delle quali un organismo acquisisce e utilizza i materiali specifici e l'energia necessaria per le proprie attività fisiologiche.

Ovviamente in nessun momento tutte le possibili reazioni chimiche del m. si svolgeranno contemporaneamente, ma in ogni periodo di tempo saranno determinate dallo stato funzionale dell'organismo.

Il m. è regolato per mezzo di numerosi meccanismi, che includono sia fattori intrinseci, come gli ormoni, che fattori estrinseci, vale a dire le condizioni dell'ambiente circostante. Qualcuno di questi fattori sarà discusso più avanti, nel corso di questa trattazione.

Le reazioni del m. sono di due specie: cataboliche, che avvengono con produzione di energia; anaboliche, caratterizzate da utilizzazione di energia.

Catabolismo. – Consiste nelle reazioni di degradazione mediante cui le grosse molecole delle sostanze nutritive vengono demolite, il più delle volte per ossidazione, in costituenti cellulari più semplici, con produzione di energia chimica libera. Questa energia è utilizzata dall'organismo per il suo mantenimento, crescita e riproduzione e per la trasformazione in altre forme di energia con produzione di lavoro meccanico e osmotico, di impulsi elettrici, di calore, etc.

Anabolismo. – Rappresenta i processi di sintesi dell'organismo, da cui hanno origine i costituenti cellulari complessi costruiti partendo da molecole semplici. Queste reazioni richiedono utilizzazione di energia chimica libera e normalmente coinvolgono meccanismi di riduzione.

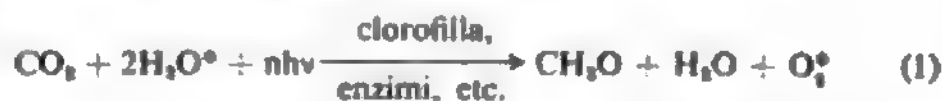
In linea generale, i processi anabolici prevalgono sui catabolici negli organismi in accrescimento staturale e ponderale, sono in equilibrio quando la massa corporea rimane costante, sono quantitativamente inferiori ai catabolici quando la massa diminuisce per inadeguato apporto alimentare o per cause patologiche.

Uno schema semplificato dei tratti più importanti del m. animale è mostrato nella fig. 1, in cui è rappresentata la formazione dei principali prodotti di demolizione delle tre più importanti classi di sostanze nutritive (carboidrati, grassi, proteine) e la sintesi di queste sostanze dai prodotti intermedi del m.

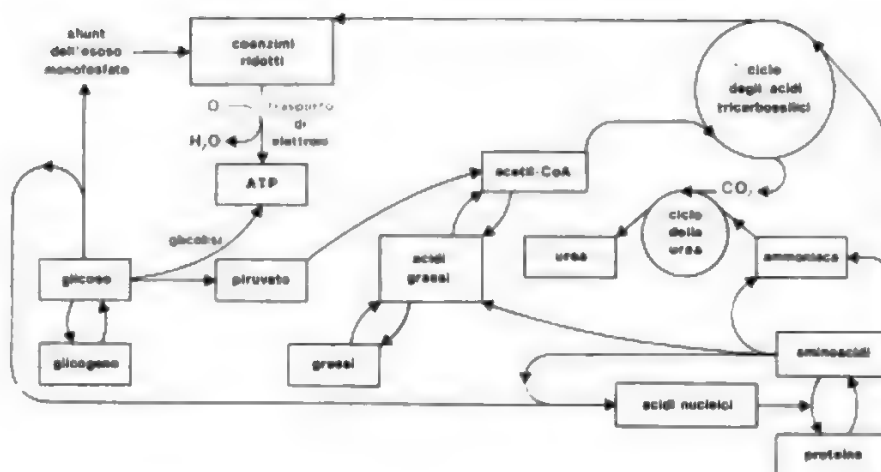
Fotosintesi

La fonte prima da cui deriva tutta l'energia disponibile per il m. sono le radiazioni solari. Questa energia radiante, di cui sono utilizzate le lunghezze d'onda nel visibile, è trasformata in energia chimica nelle piante e negli altri organismi fotosintetici attraverso il processo della fotosintesi (v. FOTOSINTESI CLOROFILLIANA). L'energia che ne deriva è utilizzata per formare i costituenti organici delle piante, i quali rappresentano il nutrimento per una grande quantità di organismi animali; l'energia chimica che si libera nella demolizione dei costituenti delle piante provvede al fabbisogno di energia del m. animale. I carnivori utilizzano il materiale dei tessuti che gli erbivori hanno prodotto trasformando i costituenti delle piante.

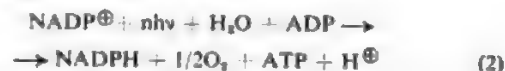
La reazione fondamentale della fotosintesi può essere espressa come segue:

$$CO_2 + 2H_2O^* + nh\nu \xrightarrow[\text{enzimi, etc.}]{\text{clorofilla,}} CH_2O + H_2O + O_2^* \qquad (1)$$

Come mostra l'equazione, il processo fotosintetico consiste nella riduzione di anidride carbonica a composto organico al livello di ossidazione di carboidrato e nella liberazione di ossigeno proveniente dall'acqua. Il catalizzatore nella fotosintesi è la clorofilla in associazione con diversi enzimi proteici. Nelle piante i pigmenti fotosintetici sono contenuti in organuli detti cloroplasti.

Il prodotto iniziale della fotosintesi è il precursore di tutti i costituenti naturali degli organismi fotosintetici.

Fig. 1. Rappresentazione schematica dei punti principali del m. animale. L'energia libera necessaria per le reazioni di sintesi è fornita dall'ATP prodotto nelle reazioni delle vie cataboliche.

I prodotti organici formatisi per fotosintesi sono alla fine demoliti, per mezzo di reazioni ossidative, sia nelle piante che negli animali, ad anidride carbonica e acqua. L'insieme di questi processi di ossidazione, che richiedono ossigeno e producono anidride carbonica, si chiama *respirazione*. Le azioni combinate della fotosintesi e della respirazione costituiscono il ciclo del carbonio in natura (fig. 2).

Oltre a ridurre l'anidride carbonica con liberazione di ossigeno, l'energia luminosa viene trasformata in energia chimica attraverso la formazione dei cosiddetti composti ad alta energia, in particolare adenosintrifosfato (ATP). La reazione fondamentale, attraverso cui l'energia luminosa viene trasformata in energia chimica, è rappresentata nella seguente equazione:

$$NADP^{\oplus} + nh\nu + H_2O + ADP \longrightarrow$$
$$\longrightarrow NADPH + 1/2O_2 + ATP + H^{\oplus} \qquad (2)$$

Nell'equazione, n rappresenta il numero di *quanti* (h) di luce a frequenza ν.

La reazione iniziale dell'assimilazione dell'anidride carbonica è rappresentata nell'equazione (3), in cui uno zucchero, il ribulosodifosfato, incorpora una molecola di CO_2 e simultaneamente si decompone in 2 molecole di fosfoglicerato.

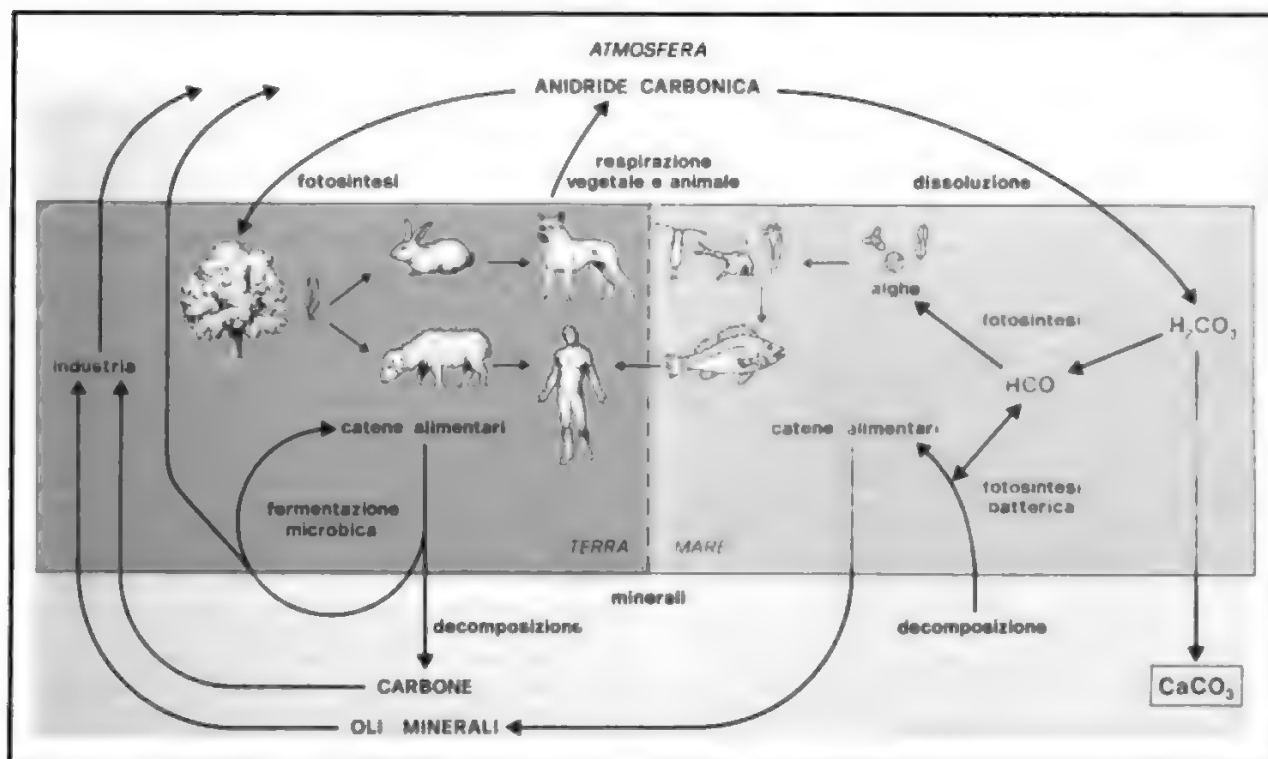
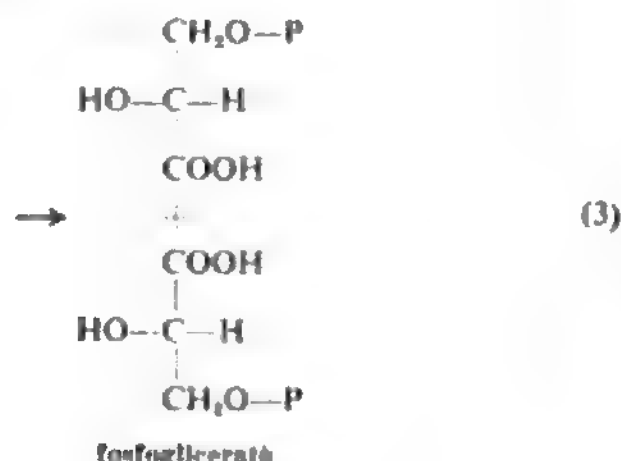
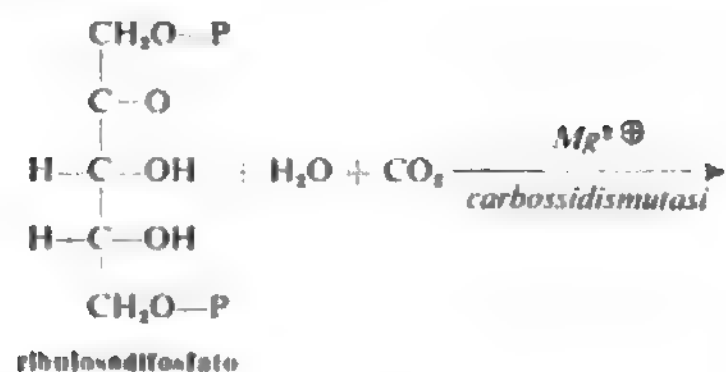



Fig. 2. Ciclo del carbonio in natura. (*Da Gregory, ridisegnata e modificata*).

$$\begin{array}{l} CH_2O-P \\ C=O \\ H-C-OH \\ H-C-OH \\ CH_2O-P \end{array} + H_2O + CO_2 \xrightarrow[\text{carbossidismutasi}]{Mg^{2+}} \begin{array}{c} CH_2O-P \\ HO-C-H \\ COOH \\ + \\ COOH \\ HO-C-H \\ CH_2O-P \end{array} \quad (3)$$

ribulosodifosfato — fosfoglicerato

Questa reazione fu scoperta da M. Calvin e coll. Il fosfoglicerato, prodotto dell'assimilazione della CO_2, è in seguito utilizzato per formare i numerosi composti che si trovano in natura. Per una trattazione dettagliata sulla fotosintesi, si veda la voce FOTOSINTESI CLOROFILLIANA.

Metabolismo dei vertebrati

L'energia chimica formatasi durante la fotosintesi viene utilizzata per la sintesi dei numerosi costituenti degli organismi fotosintetici. In generale questi composti si formano con assorbimento di energia, la quale è fornita tramite l'accoppiamento di reazioni di scissione di legami ad alta energia. I principali composti che contengono legami ad alta energia sono ATP, enolpiruvilfosfato, creatinafosfato, 1,3-difosfoglicerato. Questi composti non possono essere trasferiti intatti agli animali, che dipendono per il nutrimento dai prodotti fotosintetici e che devono sintetizzare da loro stessi i composti ad alta energia. Nella fig. 3 sono riportate le formule di struttura di questi composti ad alta energia, assieme alle formule di struttura di alcuni importanti coenzimi degli enzimi di ossidazione.

adenosintrifosfato (ATP): ... $CH_2-O-P-O\sim P-O\sim P_i + ADP \rightleftharpoons P_i + AMP$

flavoproteina ossidata $\underset{-2H}{\overset{+2H}{\rightleftharpoons}}$ flavoproteina ridotta

nicotinamideadenosindinucleotide (NAD^+)

forma ossidata

forma ridotta

$-N-PO_3H_2$ come in $H-N-C(=NH)-N(R)-CH_2-COOH$

creatina fosfato

$CH_2=C(-O-PO_3H_2)-COO^{\ominus}$

fosfoenolpiruvato

nicotinamideadenosindinucleotide-fosfato ($NADP^+$)

ac. 1,3-difosfoglicerico

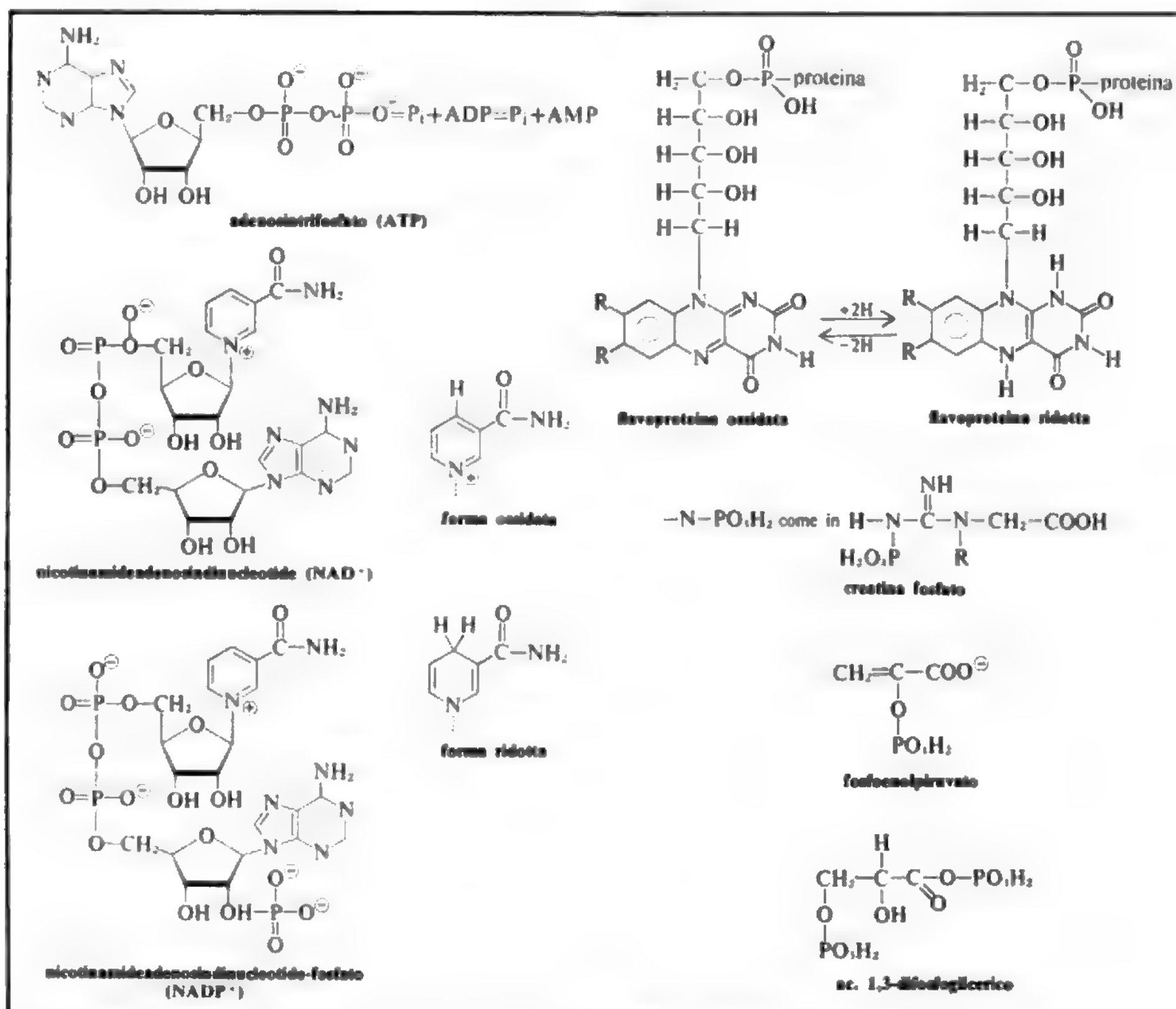



Fig. 3. Formule strutturali dei composti ad alta energia e dei coenzimi di ossidazione.

TAB. I. LE TRE PRINCIPALI FASI DEL CATABOLISMO DELLE SOSTANZE NUTRITIVE

Fase	Cambiamenti chimici
I	carboidrati → esosi; protcine → ca. 20 aminoacidi; grassi → glicerolo; acidi grassi
II	esosi → ac. lattico; ac. lattico, glicerolo, alcuni aminoacidi (alanina, serina, cisteina) → ac. piruvico; ac. piruvico, acidi grassi, alcuni aminoacidi (isoleucina, leucina, tirosina, fenilalanina) → acetilcoenzima A; alcuni aminoacidi (ac. glutammico, istidina, prolina, arginina) → ac. α-chetoglutarico; alcuni aminoacidi (ac. aspartico, tirosina, fenilalanina) → ac. ossalacetico
III	acetilcoenzima A, ac. α-chetoglutarico, ac. ossalacetico → ciclo degli acidi tricarbossilici

La fonte di energia per reazioni endoergoniche nei vertebrati è l'energia liberata dall'ossidazione dei costituenti delle sostanze nutritive, ossidazione che ha come risultato il consumo di ossigeno con formazione di anidride carbonica dal carbonio, di acqua dall'idrogeno, urea e ac. urico dall'azoto e solfato dal solfo. Gli enzimi dell'ossidazione richiedono determinati coenzimi per il trasferimento di elettroni, principalmente piridin-nucleotidi, riboflavinfosfati e derivati ferroporfirinici.

Può risultare conveniente ai fini della chiarezza suddividere l'argomento del m. dei vertebrati in m. chimico e m. energetico. L'energia, naturalmente, deriva dalle reazioni del m. chimico.

Metabolismo chimico

La sequenza delle reazioni del m. catabolico delle sostanze nutritive è riassunta nella tab. I. In essa appare come la demolizione delle sostanze nutritive avvenga in tre fasi: idrolisi, ossidazione incompleta e ossidazione completa. Nella prima fase i polisaccaridi sono idrolizzati a monosaccaridi, le proteine ad aminoacidi, i grassi ad acidi grassi e glicerolo. L'ammontare dell'energia liberata nella prima fase è relativamente piccolo, a causa dei bassi valori della energia libera di idrolisi. L'energia libera di idrolisi dei legami glicosidici dell'amido o del glicogeno è di ca. 4300 cal, quella del legame peptidico di ca. 3000 cal e quella del legame estere nei lipidi di ca. 2500 cal.

Nella seconda fase della degradazione delle sostanze nutritive hanno origine diverse piccole molecole: ac. lattico e ac. piruvico dagli esosi e da un certo numero di aminoacidi. Queste molecole sono ulteriormente degradate per formare acetilcoenzima A. Gli acidi grassi e gli aminoacidi con catena laterale aromatica e ramificata sono decomposti, attraverso una serie di composti intermedi, ad acetilcoenzima A. Alcuni aminoacidi sono trasformati in ac. α-chetoglutarico e in ac. ossalacetico. Ca. 1/3 dell'energia totale è liberato attraverso questa ossidazione incompleta.

Nella terza fase questi tre composti intermedi — acetilcoenzima A, ac. α-chetoglutarico e ac. ossalacetico — subiscono un'ossidazione finale ad anidride carbonica e acqua attraverso il ciclo degli acidi tricarbossilici, che è la comune via terminale di ossidazione di tutte le sostanze nutritive (v. CICLI METABOLICI).

Nella tab. II sono indicate le variazioni di energia libera relative alle reazioni che determinano i vari stadi di degradazione delle sostanze nutritive.

Nella tab. III sono elencate le singole reazioni, e i relativi enzimi e cofattori, dei vari stadi del ciclo degli acidi tricarbossilici.

I vertebrati ricavano energia attraverso due differenti tipi di reazione: un processo anaerobico, in cui il glicoso è degradato in modo incompleto ad ac. lattico, e uno aerobico, in cui tutte le sostanze nutritive sono ossidate in modo completo ad acqua e anidride carbonica. Nei lieviti il m. anaerobico dà origine ad alcol etilico (fermentazione alcolica). Nei vertebrati il m. anaerobico è esemplificato dalla conversione del glicogeno ad ac. lattico durante l'attività muscolare. L'energia ottenuta nella glicolisi è piccola in confronto a quella dell'ossidazione completa. Una mole di glicoso, trasformandosi in due moli di ac. lattico, a pH 7, libera circa 50 kcal. L'ossidazione del glicoso a CO_2 e acqua fornisce 686 kcal. Una notevole frazione dell'energia liberata in questi processi può essere immagazzinata come energia chimica sotto forma di ATP. Il numero di moli di ATP formatesi nel corso delle singole reazioni della glicolisi, del ciclo degli acidi tricarbossilici e del sistema citocromico, è elencato nella tab. IV.

I prodotti del catabolismo diventano substrato dell'anabolismo. Il catabolismo produce energia metabolica in forma di ATP o di composti prontamente convertibili in ATP; l'anabolismo richiede energia e consuma ATP.

TAB. II. VARIAZIONE DELL'ENERGIA LIBERA NELLA DEMOLIZIONE DELLE SOSTANZE NUTRITIVE

glicogeno (1 equivalente di glicoso) → (— 57,0) → 2 lattato
glicoso → (— 50,1) → 2 lattato
—
lattato
↓ — 2H (— 45,8)
piruvato
↓ + coenzima A, — 2H (— 60) → CO_2
acetilcoenzima A

acido grasso
↓ + H_2O, — 2H (— 36)
β-idrossiacido
↓ — 2H (— 50)
β-chetoacido
↓ + coenzima A (— 3,0)
acetilcoenzima A

aminoacido
↓ + H_2O, — 2H (— 43)
α-chetoacido + NH_3

acetilcoenzima A
↓ + ossalacetato (— 7,5)
citrato
↓ — H_2O (+ 2,04)
cis-aconitato
↓ + H_2O (— 0,45)
isocitrato
↓ — 2H (— 54,4) → CO_2
α-chetoglutarato
↓ + H_2O, — 2H (— 70,1) → CO_2
succinato
↓ — 2H (— 35,1)
fumarato
↓ + H_2O (— 0,88)
malato
↓ — 2H (— 44,3)
ossalacetato

Le cifre fra parentesi si riferiscono alla variazione di energia libera ΔG, in kcal/mole di sostanza; a 25 °C; pH 7,0; pressione parziale di O_2 160 torr; pressione parziale della CO_2 0,23 torr; concentrazione delle altre sostanze reagenti corrispondente ad attività unitaria. Ogni paio di atomi di idrogeno sottratto si presume ua ossidato ad H_2O da ossigeno molecolare. Gli acidi grassi sono ossidati come acil-coenzima A derivati. Il valore indicato per la deaminazione ossidativa degli aminoacidi è una media dei valori, fra loro un po' diversi, dei vari aminoacidi.

Il catabolismo è un processo essenzialmente ossidativo: consuma potere ossidante e produce potere riducente. L'opposto avviene per l'anabolismo. Il potere riducente prodotto durante il catabolismo e consumato durante l'anabolismo è espresso dalla variazione del rapporto dei piridin-nucleotidi $NAD^+/NADH$ e $NADP^+/NADPH$.

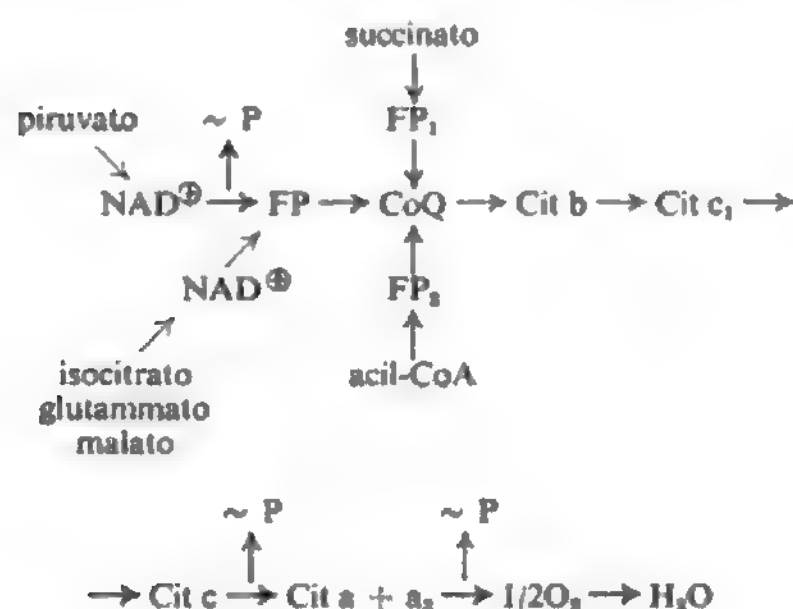
Un quadro riassuntivo del m. ossidativo è deducibile dalle tabelle riportate nel corso della trattazione. Le variazioni di energia libera che hanno luogo nei vari stadi del m. delle sostanze nutritive, inclusa l'idrolisi, la glicolisi e le varie reazioni del ciclo degli acidi tricarbossilici, sono indicate nella tab. II. Nella tab. III sono descritte le reazioni e gli enzimi del ciclo degli acidi tricarbossilici. Nella tab. IV sono riportate le reazioni che danno origine alla formazione di composti ad alta energia e il numero di legami ATP formati.

Infine, l'integrazione che si verifica fra i prodotti del ciclo degli acidi tricarbossilici e il sistema citocromico nello stadio di ossidazione finale è rappresentato nello schema a col. 989.

TAB. III. REAZIONI ED ENZIMI DEI VARI STADI DEL CICLO DEGLI ACIDI TRICARBOSSILICI

Reazione	Enzima	E.C.	Cofattori
1. Piruvato → acetil-CoA	sistema piruvico-deidrogenasi	—	Mg^{2+}, TPP, CoA, ac. lipoico, NAD^+
2. Acetil-CoA + ossalacetato → citrato	citrato-sintetasi	4.1.3.7	nessuno
3. Citrato ⇄ *cis*-aconitato ⇄ isocitrato	aconitato-idratasi	4.2.1.3	Fe^{2+}, glutatione
4. Isocitrato → ossalosuccinato → α-chetoglutarato	isocitrico-deidrogenasi	1.1.1.41	ADP, NAD^+, Mg^{2+}
5. α-chetoglutarato → succinil-CoA → succinato	sistema α-chetoglutarato-deidrogenasi	—	CoA, TPP, NAD^+, ac. lipoico
6. Succinato + CoASH → succinil-CoA	succinil-CoA-sintetasi	6.2.1.4	GDP
7. Succinato → fumarato	succinato-deidrogenasi	1.3.99.1	FAD, Fe^{2+}
8. Fumarato → malato	fumarato-idratasi	4.2.1.1	
9. Malato → ossalacetato	malato-deidrogenasi	1.1.1.37	NAD^+

I numeri riportati nella colonna E.C. corrispondono alla classificazione internazionale degli enzimi (v. ENZIMI, V, 2238-2239).

succinato → FP_1 → CoQ
piruvato → $NAD^{\oplus}$ → FP (~P) → CoQ → Cit b → Cit c_1 →
isocitrato, glutammato, malato → $NAD^{\oplus}$ → FP
acil-CoA → FP_2 → CoQ
→ Cit c (~P) → Cit a + a_3 (~P) → $1/2 O_2$ → H_2O

TAB. IV. FORMAZIONE DI LEGAMI AD ALTA ENERGIA NELLA GLICOLISI, NEL CICLO TRICARBOSSILICO E NEL SISTEMA CITOCROMICO

(da Wilson, 1972)

Reazioni	Moli di ATP
Piruvato → acetil-CoA($2H^+$ → NAD^+)	3
Isocitrato → α-chetoglutarato($2H^+$ → NAD^+)	3
α-chetoglutarato → succinil-CoA($2H^+$ → NAD^+)	3
Succinil-CoA → succinato(GDP → GTP → ATP)	1
Succinato → fumarato($2H^+$ → FP)	2
Malato → ossalacetato($2H^+$ → NAD^+)	3
Considerando 2 molecole di piruvato da 1 molecola di glicoso:	2 × 15 = 30
Glicoso → 2 piruvato	3
2(3-fosfogliceraldeide) → 2(1,3-difosfoglicerato) ($4H^+$ → $2NAD^+$)	6
	9
Totale: 30 + 9 =	39
energia libera immagazzinata nell'ATP: 39 × 12.000 (cal/mole) = 468.000 cal	

Regolazione del metabolismo

Il m. è governato attraverso vari meccanismi che lo adattano alle necessità dell'organismo. In generale il controllo del m. si basa sulla regolazione delle attività enzimatiche. Gli enzimi possono essere attivati per aumentarne l'attività o inibiti per ridurla; la velocità della loro formazione può essere accelerata o può essere aumentata la velocità della loro inattivazione.

1) *Attivazione enzimatica.* – Molti enzimi sono sintetizzati in uno stato inattivo e necessitano di modifiche, che consistono nella rimozione di una porzione della catena peptidica per mezzo di enzimi proteolitici particolari. Esempi di questo tipo di attivazione sono costituiti dagli enzimi responsabili della coagulazione del sangue e dagli enzimi digestivi secreti dal pancreas.

2) *Attivazione per mezzo di ioni metallici o coenzimi.* – Una grande quantità di enzimi sono attivi solo in presenza di certi particolari ioni metallici. Ad es., Mn^{2+} per l'arginasi, Mg^{2+} o Ca^{2+} per la ATPasi. Il piridossalfosfato, la tiamina pirofosfato e i nucleotidi piridinici sono esempi illustrativi di coenzimi che sono componenti essenziali di certi enzimi.

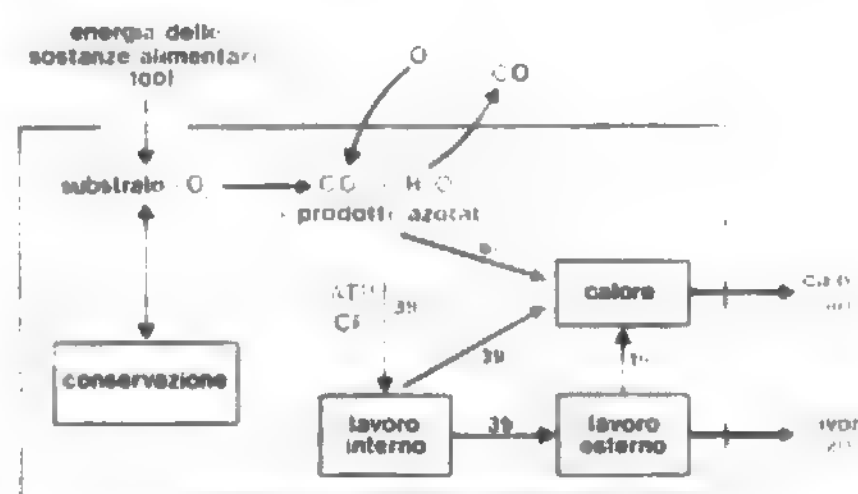



Fig. 4. Modello di bilancio di energia. L'energia potenziale delle sostanze alimentari (100) viene liberata con l'ossidazione. Parte dell'energia (39) viene conservata sotto forma di ATP e creatinafosfato, che fungono da fonti immediate di energia per produrre lavoro, parte (61) è liberata direttamente come calore. Altro calore è liberato durante il lavoro interno ed esterno.

TAB. V. POTERE CALORICO E QUOZIENTE RESPIRATORIO RELATIVI ALLE TRE CLASSI DI SOSTANZE NUTRITIVE

Classe di sostanza nutritiva	Potere calorico (kcal/g)	O_2 litri/g	CO_2 litri/g	kcal/litro O_2	kcal/litro CO_2	Q.R.
Carboidrati	4,1	0,81	0,81	5,05	5,05	1
Lipidi	9,3	1,96	1,39	4,74	6,67	0,71
Proteine	4,2	0,94	0,75	4,46	4,57	0,80

I valori relativi alla ossidazione delle proteine non tengono conto dell'apporto dell'azoto e del solfo. Un g di azoto urinario è equivalente a 6,25 g di proteina ossidata.

3) *Inibitori.* – Molte sostanze, alcune delle quali si formano nel corso del m., altre presenti nell'ambiente naturale o prodotte artificialmente, sono dotate di attività inibitrice. Le azioni degli inibitori si possono esplicare secondo diverse modalità: competitiva, non competitiva, acompetitiva.

Modalità competitiva. – L'inibitore si combina reversibilmente nel sito attivo allo stesso modo del substrato e il grado di inibizione è determinato dal rapporto fra la concentrazione dell'inibitore e quella del substrato.

Modalità non competitiva. – In questo tipo il grado d'inibizione è indipendente dalla concentrazione del substrato: l'inibitore si combina in un sito diverso dal sito attivo.

Modalità acompetitiva. – In questo tipo d'inibizione l'inibitore si combina al complesso enzima-substrato, ma non all'enzima libero.

4) *Inibizione retroattiva.* – In una via metabolica che richiede una sequenza di enzimi, il controllo metabolico può essere esercitato da un'inibizione retroattiva, in cui il prodotto finale della sequenza di reazioni ha azione inibitrice sull'enzima della reazione iniziale della catena.

5) *Effetto allosterico.* – Questo è un tipo d'inibizione in cui l'inibitore si combina in un secondo sito, che non è quello attivo, e induce alterazione nella conformazione dell'enzima, diminuendo, o in qualche caso aumentando, l'attività dell'enzima.

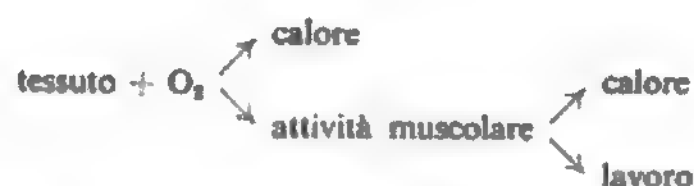
6) *Induzione e repressione enzimatica.* – Sono tipi di regolazione genetica. Un substrato dell'enzima, o un altro effettore, può indurre una variazione nell'apparato genetico, che produce una diminuzione, o alternativamente un aumento, della velocità di sintesi dell'enzima.

7) *Ormoni.* – La regolazione dell'attività enzimatica attraverso gli ormoni è generalmente del tipo sopra descritto. Un esempio importante è quello degli steroidi surrenali, che regolano la sintesi della triptofano-pirrolasi o della serina-deidratasi.

Maggiori dettagli su questi argomenti si troveranno sotto le voci: EFFETTORI; INDUZIONE ENZIMATICA; ORMONI; REPRESSIONE ENZIMATICA.

Metabolismo energetico

Negli animali omeotermi la maggior parte dell'energia prodotta dall'ossidazione delle sostanze nutritive è utilizzata per il mantenimento della temperatura corporea e per l'attività muscolare. Questa relazione funzionale può essere schematicamente rappresentata come segue:

tessuto + O_2 ↗ calore
↘ attività muscolare ↗ calore
↘ lavoro

Nella fig. 4 è rappresentato il bilancio energetico fra l'apporto dovuto alle sostanze nutritive e l'utilizzazione per produrre calore e lavoro muscolare.

In un individuo normale adulto di peso corporeo costante, impegnato in modesta attività, ca. il 20% dell'energia potenziale delle sostanze nutritive può essere trasformato in energia meccanica e il rimanente 80% viene dissipato in calore.

L'energia che possono fornire i carboidrati e i lipidi può essere determinata misurando il calore da questi prodotto quando vengono bruciati in modo completo in una bomba calorimetrica. Una determinazione di questo tipo per le proteine non sarebbe corretta, perché la maggior parte dell'azoto delle proteine viene eliminato come urea. I valori calorici riportati nella tab. V sono stati corretti tenendo conto di questa non completa ossidazione.

L'utilizzazione di energia è normalmente determinata dagli scambi gassosi. Per i carboidrati è facile constatare che nella loro ossidazione vengono consumati e prodotti rispettivamente uguali volumi di ossigeno e di anidride carbonica:

$$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O$$

L'ossidazione di un grasso richiede una quantità di ossigeno superiore alla quantità di CO_2 che viene prodotta nella combustione dell'idrogeno del grasso con formazione di acqua. Il rapporto fra CO_2 prodotta e O_2 assorbito, chiamato quoziente respiratorio (Q.R.), è un parametro molto importante. Nella tab. V sono riportati i Q.R. relativi alle principali classi di sostanze nutritive. Dai valori di calore prodotto dalle principali classi di sostanze è possibile calcolare il valore calorico per litro di O_2 o di CO_2 in condizioni standard. Da misure di ossigeno consumato e di anidride carbonica prodotta può essere calcolato il calore sviluppato da un soggetto, se è possibile fare una valutazione delle proteine ossidate. Ciò si ottiene con la determinazione dell'azoto urinario eliminato nel corso dell'esperimento. L'azoto urinario, in g × 6,25, esprime in g la quantità di proteine ossidate. Questa ovviamente è una valutazione approssimativa, poiché non tutte le proteine hanno lo stesso contenuto di

azoto e un'aliquota dell'azoto urinario deriva da altre fonti non proteiche. Da una tale stima delle proteine si può calcolare per queste il relativo ammontare di O_2 e CO_2 e il contributo calorico. Questi valori, sottratti dai totali, permettono di conoscere il contributo apportato al calore dai carboidrati e dai grassi, e il Q.R. residuo. La percentuale di calore, derivato da carboidrati o da grassi per ogni dato valore di Q.R. non proteico, può essere ricavata da apposite tabelle di riferimento.

Azione dinamica specifica. – Molti studi, fatti su vari mammiferi, uomo compreso, hanno mostrato che il calore sviluppato da un soggetto alimentato unicamente con una singola classe di sostanze, è maggiore del valore calorico della sostanza ingerita. L'azione dinamica specifica varia col tipo della sostanza nutritiva: è massima per le proteine e minima per i carboidrati. È stato trovato che l'eccesso di calore prodotto dalle proteine è del 30%, del 13% per i grassi e del 5% per i carboidrati. Con un'alimentazione mista si ha un effetto dinamico specifico inferiore alla somma dei contributi, dovuto ad ogni componente considerato singolarmente. L'azione dinamica specifica diminuisce anche con l'aumentare della quantità di sostanze ingerite. La causa dell'azione dinamica specifica non è stata ancora spiegata con chiarezza. È generalmente attribuita all'attività dei tessuti durante il m. delle sostanze nutritive.

Legge dell'isodinamismo. – Rubner ha dimostrato che, entro certi limiti, l'energia ottenibile dalle diverse classi di sostanze nutritive è proporzionale al loro valore calorico per cui, almeno per tempi brevi, possono essere utilizzate indifferentemente dall'organismo (v. CALORIMETRIA).

Regolazione del metabolismo energetico

Molti fattori contribuiscono alla regolazione del m. energetico influenzando, conseguentemente, la grandezza del m. basale (v.). Il fattore principale sembra essere il bilancio ormonale dell'organismo.

1) *Ipotalamo.* – Una delle sue funzioni ha come oggetto il controllo dell'appetito. Ciò è dimostrato dal fatto che lesioni sperimentali dell'ipotalamo provocano negli animali adiposità abnorme.

2) *Insulina e glucagone.* – L'insulina, attraverso meccanismi non ancora chiariti, stimola l'anabolismo promuovendo l'accumulo di riserve metaboliche (ad es. glicogeno) e diminuendo il livello del glicoso nel sangue e nei tessuti. Il glucagone ha un'azione opposta a quella dell'insulina e tende ad aumentare il glicoso del sangue attraverso un'attivazione della glicogenolisi.

3) *Adrenalina.* – Ha effetto calorigenico stimolante. Fra i suoi molteplici effetti vi è l'aumento del glicoso nel sangue e la liberazione di acidi grassi liberi. Stimola la glicogenolisi mediante l'attivazione della fosforilasi del muscolo.

4) *Ormoni corticosurrenali.* – Hanno la proprietà generale di stimolare il catabolismo degli aminoacidi e di diminuire la sintesi proteica.

5) *Ormoni tiroidei.* – Sono rappresentati dalla tiroxina e dalla triiodotironina. Costituiscono i principali fattori di regolazione del m. energetico.

Gli ormoni tiroidei influenzano direttamente la produzione di calore aumentando il m. basale. Il meccanismo con cui ciò si attua non è chiaro. Particolare attenzione merita l'osservazione che gli ormoni tiroidei impediscono l'accoppiamento della fosforilazione ossidativa. Così l'energia che verrebbe utilizzata per formare ATP viene dissipata in calore. Tuttavia questa proprietà non sembra poter spiegare totalmente la funzione calorigenica di questi ormoni. Per i rapporti fra m. e omeotermia, v. TERMOREGOLAZIONE.

Bibliografia

Brody S., *Bioenergetics and Growth*, 1945, Reinhold, New York.
Calvin M., Bassham J. A., *The Photosynthesis of Carbon Compounds*, 1962, Benjamin, New York.
Carlson L. D., Hsieh AC. L., *Control of Energy Metabolism*, 1970, Macmillan, London.
Gregory R. P. F., *Biochemistry of Photosynthesis*, 1971, Wiley-Interscience, London.
Hoch F. L., *Energy Transformations in Mammals. Regulatory Mechanism*, 1971, Saunders, Philadelphia.
Kleiber M., *Physiol. Rev.*, 1947, **27**, 511.
Krebs H. A., Kornberg H. L., *Ergeb. Physiol.*, 1957, **49**, 212.
Wilson J. A., *Principles of Animal Physiology*, 1972, Macmillan, New York.

DAVID M. GREENBERG

METABOLISMO BASALE

Sin.: metabolismo di base; metabolismo standard; metabolismo di mantenimento. - F. *métabolisme de base*; *métabolisme basal*. - I. *basal metabolism*; *basal metabolic rate*. - T. *Grundumsatz*. - S. *metabolismo basal*.

SOMMARIO

Definizione e significato biologico e medico

Si intende per *metabolismo basale* il minimo fabbisogno energetico totale di un organismo in condizioni di neutralità termica, a completo riposo fisiopsichico da almeno 30 min (non nel sonno) e digiuno da ca. 16 h.

In queste condizioni, le richieste energetiche corrispondono alle esigenze funzionali fondamentali degli organi e apparati la cui attività è indispensabile alla vita (apparato respiratorio e circolatorio, sistema nervoso, apparato digerente, muscolatura scheletrica e viscerale, ghiandole), alle esigenze dei processi biochimici basali di tutti i tessuti e alle richieste minime della termoregolazione (v.). Infatti, in un organismo a completo riposo e in ambiente a temperatura confortevole (per l'uomo vestito: $+18 \div 22$ °C), gli stimoli interni ed esterni alla produzione di calore sono minimi e, in condizioni fisiologiche, si ha il solo dispendio energetico occorrente al mantenimento delle funzioni vitali ricordate e al compenso della termodispersione dalla superficie corporea. Tale dispendio è praticamente costante per ciascun soggetto. Come è noto, la produzione calorica per la termoregolazione rappresenta la frazione maggiore del dispendio totale e, di conseguenza, il m. b. è correlato con le dimensioni della superficie corporea più strettamente di quanto lo sia con il peso. Si deve al Rubner (1883) la formulazione di questo principio, che ha resistito nella sua essenza al controllo sperimentale e alla critica teorica e rappresenta, tuttora, la misura più attendibile e di più agevole rilievo per la comparazione di grandezze metaboliche. Si rimanda alla voce CALORIMETRIA (III, 548) per le principali formule proposte allo scopo di facilitare il calcolo dell'area della superficie corporea, quando siano noti peso e statura; qui riferiamo le equazioni calcolate da Harris e Benedict (1919) per la previsione del *metabolismo standard* nell'uomo e nella donna:

$$\text{kcal } pro\ die \text{ nell'uomo} = 66{,}4730 + 13{,}7516\,p + 5{,}0033\,a - 6{,}7550\,e$$

$$\text{kcal } pro\ die \text{ nella donna} = 655{,}0955 + 9{,}5634\,p + 1{,}8496\,a - 4{,}6756\,e$$

in cui *p* = peso corporeo in kg, *a* = statura in cm, *e* = età in anni.

Secondo Kleiber, il m. b. medio, nell'uomo sano, riferito al peso corporeo, dovrebbe essere uguale a 3 $kcal/kg^{0,75}/h$. La FAO (1957) considera valida la seguente formula: m. b. = $aW^{0,73}$ in cui W è il peso corporeo e a una costante (152 per l'uomo e 123,4 per la donna). Dahlström, fondandosi sulla stretta correlazione esistente fra *massa protoplasmatica attiva* e contenuto idrico di un organismo, e sui risultati di sue ricerche, ha elaborato l'equazione:

$$E = 0{,}0137 \text{ kcal}$$

in cui *E* rappresenta il volume di liquido extracellulare determinato con il metodo al tiocianato (v. IDRICO-MINERALE RICAMBIO VII, 1170) e kcal il numero di chilocalorie al min che l'individuo dovrebbe produrre se il suo metabolismo fosse normale.

Attualmente appare ancora preferibile, ai fini clinici, l'impiego dell'area della superficie corporea per il confronto dei valori osservati negli individui sui quali si esegue l'esame, con i valori standard determinati sopra un grande numero di soggetti sani di sesso ed età corrispondenti (tab. I).

Hunt (1969), fondandosi su un'accurata trattazione analitica del metabolismo dei glicidi, lipidi e protidi, propone la seguente formula per calcolare la spesa metabolica totale (e, quindi, anche il m. b.) nell'uomo a distanza dal pasto:

$$E_m = 5{,}12\ O_2 - 0{,}17\ CO_2$$

in cui E_m = metabolismo espresso in kcal, O_2 = ossigeno consumato (litri a STP) nel tempo considerato, e CO_2 = anidride carbonica prodotta nel medesimo tempo (litri a STP). Da essa appare che il massimo errore che si può commettere trascurando la produzione di CO_2 è del 4% e ciò accade quando il quoziente respiratorio è 1.

Il m. b. è, di regola, espresso non in valori assoluti, ma relativi; ad es.: un uomo di 30 anni dovrebbe presentare una produzione calorica di ca. 40 $kcal/m^2/h$. Se il risultato dell'esame dà un valore di 45 $kcal/m^2/h$, si dirà che il m. b. di quel soggetto è

$$\frac{(45-40)\ 100}{40} = +\ 12{,}5\%$$

Se, invece, il risultato dà un valore di 35 $kcal/m^2/h$, il m. b. sarà pari a — 12,5%. Variazioni comprese tra ± 10% dei valori standard sono considerate, dalla maggior parte degli AA., entro i limiti fisiologici.

Nella valutazione del risultato di un esame di m. b. occorre tener presente che in alcune popolazioni il valore medio normale è alquanto inferiore o superiore a quelli riportati nelle tabelle di m. b. standard.

È necessario, come si è detto, che le determinazioni siano fatte dopo ca. 16 h dall'assunzione di cibo, allo scopo di evitare l'azione dinamicospecifica di alcuni alimenti e le variazioni del valore calorico dell'O_2 consumato dipendenti dalle modificazioni del Q.R. È infine necessario che il soggetto sia a riposo assoluto e abbia dormito regolarmente, ma sia sveglio durante la prova, poiché nel sonno si hanno notevole diminuzione del tono dei muscoli scheletrici e modificazioni di alcuni processi metabolici, le quali si riflettono sul m. b.: questo, infatti, diminuisce dal 6 al 13% durante il sonno fisiologico.

Il m. b. può essere influenzato da un considerevole numero di fattori fisiologici, ambientali, patologici, etc. Gli stati patologici, in particolare quelli dipendenti da disfunzione tiroidea, causano le variazioni di maggiore entità e giustificano la ricerca del m. b. quale prova di laboratorio a conferma di una diagnosi, o per il controllo dell'effetto di agenti terapeutici.

Metodi di misura del metabolismo basale nell'uomo

I principali di essi sono stati descritti nella voce CALORIMETRIA. È raccomandabile, particolarmente in caso di soggetti irrequieti o molto emotivi, l'esecuzione di una seconda prova, a distanza di 1 h, oppure la ripetizione di essa il mattino seguente.

Talora può essere utile l'espediente di somministrare un ipnotico (per es. amital sodico, 20 cg la sera precedente e 20 cg 2 h prima dell'esame) allo scopo di discriminare gli aumenti di m. b. dovuti a iperfunzione tiroidea da quelli causati da altre malattie. È questa la cosiddetta *prova della sedazione*, raccomandata da alcuni AA.

Di regola, è preferibile eseguire determinazioni ripetute a distanza di qualche settimana, che permettono la correzione di errori dovuti a condizioni accidentali.

Fattori e condizioni che causano variazioni del metabolismo basale.

Il m. b. varia in numerose condizioni. Occorre premettere che le rilevanti variazioni conseguenti al lavoro muscolare (v.), quelle dovute all'esposizione al freddo, all'assorbimento di sostanze alimentari o all'abnorme entrata in circolo di alcuni increti, etc., non vanno considerate come variazioni del m. b., ma del metabolismo energetico genericamente inteso, in quanto si verificano in condizioni che non corrispondono a quelle stabilite per la corretta determinazione del m. b.

Va ricordato, però, che un fenomeno fisiologico considerato capace di provocare aumenti sensibili nel m. b., e cioè l'azione dinamica specifica degli alimenti (specialmente proteici) è stato ridimensionato da qualche A. sia quantitativamente (non più del 10% di incremento) sia qualitativamente (non grandi differenze fra pasti isocalorici contenenti o no proteine). Questi risultati sono stati ottenuti su un limitato numero di soggetti normali e di obesi.

Fisiologici

1. *Età.* – Il m. b. è maggiore negli organismi giovani, poiché vi si ha un ricambio più attivo da parte dei tessuti, al quale si somma una quota energetica di accrescimento. Nel neonato, e ancor più nel prematuro, si osservano valori inferiori a quelli del bambino di alcune settimane di vita. I valori più elevati si osservano verso i 5 anni, dopo i quali ha inizio una progressiva modica diminuzione.

Il m. b. raggiunge i valori più bassi nell'età senile (tab. I).

2. *Sesso.* – A parità di altre condizioni, il m. b. è maggiore nell'uomo rispetto alla donna. La differenza è del 7% ca.

3. *Mestruazione e gravidanza.* – Nel periodo premestruale si può verificare un lieve aumento del m. b. Questo può aumentare anche notevolmente dopo il VI mese di gravidanza, a causa dell'aumento del peso corporeo durante la gestazione e dell'intenso ricambio energetico dei tessuti fetali (di regola gli aumenti sono modesti). Secondo la maggior parte degli AA., il m. b. della gravida è la somma del m. b. del soggetto in condizioni normali e di quello proprio del feto.

4. *Alimentazione e stato di nutrizione.* – Il m. b. è più basso del normale durante il digiuno (v.), nei soggetti iponutriti o sottoposti ad alimentazione quasi esclusivamente vegetariana, negli animali ibernanti; è più elevato durante il recupero del peso corporeo fisiologico e nei soggetti ad alimentazione prevalentemente proteica.

5. *Abitudini di vita.* – Gli individui che esplicano un'attività fisica intensa e continua hanno, in genere, un m. b. più elevato di coloro che conducono vita sedentaria. Ciò probabilmente in rapporto con l'aumentato trofismo della massa muscolare.

6. *Razza.* – Alcune razze orientali presentano valori medi alquanto più bassi (dal 10 al 15%) di quelli degli occidentali viventi nelle stesse condizioni climatiche. Altre invece (ad es., alcuni popoli della Cina occidentale, i Maya dell'America centrale, gli Eschimesi, etc.) hanno un m. b. più elevato dei bianchi.

TAB. I. VALORI STANDARD DEL METABOLISMO BASALE

Età (anni)	kcal/m^2/h					
	Uomo			Donna		
	Valori secondo l'Handbook of Physiological Data		Valori secondo Fleisch	Valori secondo l'Handbook of Physiological Data		Valori secondo Fleisch
	Media	Banda normale (95%)	Media	Media	Banda normale (95%)	Media
1	—	—	53,0	—	—	53,0
2	—	—	52,4	—	—	52,4
3	60,1	51,8 — 68,3	51,3	54,5	47,0 — 62,0	51,2
4	57,9	49,9 — 65,9	50,3	53,9	46,5 — 61,3	49,8
5	56,3	48,5 — 64,1	49,3	53,0	45,7 — 60,3	48,4
6	54,0	46,5 — 61,5	48,3	51,2	44,1 — 58,3	47,0
7	52,3	45,1 — 59,5	47,3	49,7	42,8 — 56,6	45,4
8	50,8	43,8 — 57,8	46,3	48,0	41,4 — 54,6	43,8
9	49,5	42,7 — 56,3	45,2	46,2	39,8 — 52,6	42,8
10	47,7	41,1 — 54,3	44,0	44,9	38,7 — 51,1	42,5
11	46,5	40,1 — 52,9	43,0	44,1	38,0 — 50,2	42,0
12	45,3	39,0 — 51,6	42,5	42,0	36,2 — 47,8	41,3
13	44,5	38,4 — 50,6	42,3	40,5	34,9 — 46,1	40,3
14	43,8	37,8 — 49,8	42,1	39,2	33,8 — 44,6	39,2
15	43,7	37,7 — 49,7	41,8	38,3	33,0 — 43,6	37,9
16	42,9	37,0 — 48,8	41,4	37,7	32,5 — 42,9	36,9
17	41,9	36,1 — 47,7	40,8	36,2	31,2 — 41,2	36,3
18	40,5	34,9 — 46,1	40,0	35,7	30,8 — 40,6	35,9
19	40,1	34,6 — 45,6	39,2	35,4	30.5 — 40,3	35,5
20	39,8	34,3 — 45,3	38,6	35,3	30,4 — 40,2	35,3
21	39,4	34,0 — 44,8	—	35,2	30,3 — 40,1	—
22	39,2	33,8 — 44,6	—	35,2	30,3 — 40,1	—
23	39,0	33,6 — 44,4	—	35,2	30,3 — 40,1	—
24	38,7	33,4 — 44,0	—	35,1	30,3 — 39,9	—
25	38,4	33,1 — 43,7	37,5	35,1	30,3 — 39,9	35,2
26	38,2	32,9 — 43,5	—	35,0	30,2 — 39,8	—
27	38,0	32,8 — 43,2	—	35,0	30,2 — 39,8	—
28	37,8	32,6 — 43,0	—	35,0	30,2 — 39,8	—
29	37,7	32,5 — 42,9	—	35,0	30,2 — 39,8	—
30	37,6	32,4 — 42,8	36,8	35,0	30,2 — 39,8	35,1
31	37,4	32,2 — 42,6	—	35,0	30,2 — 39,8	—
32	37,2	32,1 — 42,3	—	34,9	30,1 — 39,7	—
33	37,1	32,0 — 42,2	—	34,9	30,1 — 39,7	—
34	37,0	31,9 — 42,1	—	34,9	30,1 — 39,7	—
35	36,9	31,8 — 42,0	36,5	34,8	30,0 — 39,6	35,0
36	36,8	31,7 — 41,9	—	34,7	29,9 — 39,5	—
37	36,7	31,6 — 41,8	—	34,6	29,8 — 39,4	—
38	36,7	31,6 — 41,8	—	34,5	29,7 — 39,3	—
39	36,6	31,5 — 41,7	—	34,4	29,7 — 39,1	—
40	36,5	31,5 — 41,5	36,3	34,3	29,6 — 39,0	34,9
45	36,3	31,3 — 41,3	36,2	33,9	29,2 — 38,6	34,5
50	36,0	31,0 — 40,0	35,8	33,4	28,8 — 38,0	33,9
55	35,4	30,5 — 40,3	35,4	32,9	28,4 — 37,4	33,3
60	34,8	30,0 — 39,6	34,9	32,4	27,9 — 36,9	32,7
65	34,0	29,3 — 38,7	34,4	31,8	27,4 — 36,2	32,2
70	33,1	28,5 — 37,7	33,8	31,3	27,0 — 35,6	31,7
75 e oltre	31,8	27,4 — 36,2	33,2	31,1	26,8 — 35,4	31,3

Età (anni)	kJ/m^2/h*					
	Uomo			Donna		
	Valori secondo l'Handbook of Physiological Data		Valori secondo Fleisch	Valori secondo l'Handbook of Physiological Data		Valori secondo Fleisch
	Media	Banda normale (95%)	Media	Media	Banda normale (95%)	Media
1	—	—	222	—	—	222
2	—	—	219	—	—	219
3	252	217 — 286	215	228	197 — 260	214
4	242	209 — 276	211	226	195 — 257	208
5	236	203 — 268	206	222	191 — 252	203
6	226	195 — 257	202	214	185 — 244	197
7	219	189 — 249	198	208	179 — 237	190
8	213	183 — 242	194	201	173 — 229	183
9	207	179 — 236	189	193	167 — 220	179
10	200	172 — 227	184	188	162 — 214	178
11	195	168 — 221	180	185	159 — 210	176
12	190	163 — 216	178	176	152 — 200	173
13	186	161 — 212	177	170	146 — 193	169
14	183	158 — 208	176	164	141 — 187	164
15	182	158 — 208	175	160	138 — 182	159
16	180	155 — 204	173	158	136 — 180	154
17	175	151 — 200	171	152	131 — 172	152
18	170	146 — 193	167	149	129 — 170	150
19	168	145 — 191	164	148	128 — 169	149
20	167	144 — 190	162	148	127 — 168	148
21	165	142 — 188	—	147	127 — 168	—
22	164	141 — 187	—	147	127 — 168	—
23	163	141 — 186	—	147	127 — 168	—
24	162	140 — 184	—	147	127 — 167	—
25	161	139 — 183	157	147	127 — 167	147
26	160	138 — 182	—	146	126 — 167	—
27	159	137 — 181	—	146	126 — 167	—
28	158	136 — 180	—	146	126 — 167	—
29	158	136 — 180	—	146	126 — 167	—
30	157	136 — 179	154	146	126 — 167	147
31	157	135 — 178	—	146	126 — 167	—
32	156	134 — 177	—	146	126 — 166	—
33	155	134 — 177	—	146	126 — 166	—
34	155	134 — 176	—	146	126 — 166	—
35	154	133 — 176	153	146	126 — 166	146
36	154	133 — 175	—	145	125 — 165	—
37	154	132 — 175	—	145	125 — 165	—
38	154	132 — 175	—	144	124 — 164	—
39	153	132 — 175	—	144	124 — 164	—
40	153	132 — 174	152	144	124 — 163	146
45	152	131 — 173	152	142	122 — 162	144
50	151	130 — 167	150	140	121 — 159	142
55	148	128 — 169	148	138	119 — 157	139
60	146	126 — 166	146	136	117 — 154	137
65	142	123 — 162	144	133	115 — 152	135
70	139	119 — 158	141	131	113 — 149	133
75 e oltre	133	115 — 152	139	130	112 — 148	131

* 1 kcal = 4,185 kJ.

Ambientali

1. *Clima.* – Il m. b. è più elevato nei climi freddi rispetto ai temperati e più elevato in questi in confronto ai caldi.

2. *Altitudine.* – Il m. b. diminuisce negli organismi portati a grande altitudine. Tale diminuzione ha inizio quando la pressione parziale dell'O_2 è meno della metà di quella al livello del mare e diviene rilevante con l'aggravarsi dell'ipossia.

3. *Ritmi biologici.* – Tenendo conto del ritmo circadiano delle increzioni ormonali, della temperatura e della frequenza cardiaca, è assai verosimile che anche il m. b. abbia un ritmo intorno alle 24 h, con il minimo nelle prime ore del mattino.

Patologici

1. *Aumento della temperatura corporea.* – Il m. b. aumenta del 13% per ogni aumento di ca. 1 °C della temperatura interna. Tale variazione è in accordo con il principio enunciato da van't Hoff, secondo il quale la velocità delle reazioni chimiche, comprese quelle che si svolgono nei viventi, è raddoppiata o triplicata per ogni aumento di 10 °C della temperatura. Nella febbre (v.) si verificano, pertanto, aumenti considerevoli della produzione calorica.

2. *Malattie delle ghiandole a secrezione interna.*

a) *Malattie della tiroide.* – L'increto tiroideo agirebbe essenzialmente sulle ossidazioni che si compiono nei tessuti, favorendole (v. TIROIDE; TIROXINA); la somministrazione di ormone tiroideo provoca un aumento della temperatura e del m. b., proporzionato alla dose; nell'adulto sano sono sufficienti 1 mg di tiroxina per via venosa o 60 mg di tiroide secca *per os* affinché si manifestino tali effetti.

La tiroidectomia è seguita da ipotermia e diminuzione del m. b. (−40% o meno ancora); gli stessi fenomeni si osservano nell'ipotiroidismo grave (mixedema, cretinismo endemico) e si accompagnano a continua sensazione di freddo.

Nell'ipertiroidismo grave (gozzo esoftalmico o morbo di Flajani-Basedow, adenoma tossico) si possono osservare aumenti di +100% e oltre che si accompagnano a modica ipertermia e dimagramento (v. IPERTIROIDISMI E IPOTIROIDISMI). In questi casi, la quota energetica di equilibrio nel soggetto a riposo può superare le 5000 kcal *pro die*.

b) *Malattie di altre ghiandole a secrezione interna.*

Surrene: nel morbo di Addison il m. b. presenta modiche diminuzioni in ca. il 15% dei casi; nell'animale surrenectomizzato la diminuzione è costante e può giungere a −30%; essa si accompagna a diminuzione del Q.R. Ambedue i fenomeni cessano per effetto della somministrazione di estratti corticali ricchi di glicocorticoidi (v. SURRENALI GHIANDOLE). Nell'ipercorticoidismo il m. b. non presenta, di solito, modificazioni significative, mentre aumenti anche notevoli si possono avere nell'iperadrenalinismo, e quindi in molti casi di ipertensione arteriosa maligna e nel feocromocitoma; la simpaticectomia toracolombare e, rispettivamente, l'asportazione del tumore riportano il m. b. alla norma. Nell'uomo l'iniezione di 1 mg di adrenalina (v.) causa un aumento del 20% nel m. b. per poche ore. Si osservano diminuzioni del m. b. nell'ipoadrenalinismo e nell'ipotensione arteriosa.

Ipofisi: l'ipofunzione del lobo anteriore (v. IPOFISI) si accompagna sempre ad un modico grado di ipotermia e di abbassamento del m. b.; nei casi più gravi di malattia di Simmonds si possono avere valori sino a −50%. Modiche diminuzioni si osservano nell'obesità ipofisaria e in quella da alterazioni dell'ipotalamo (v.). Gli estratti di lobo anteriore contenenti *tirotropina*, ma anche il solo ormone tiroideo, riportano alla norma il m. b. di animali ipofisectomizzati.

L'iperfunzione del lobo anteriore provoca variazioni di temperatura e di m. b. non costanti: ad es., negli adenomi si può osservare aumento di ambedue a causa della maggior produzione di tirotropina, o diminuzione per distruzione di tessuto normale compresso dal tumore.

Secondo diversi AA., nel diabete insipido si avrebbe innalzamento del m. b.

Gonadi: l'ovariectomia e l'orchiectomia provocano spesso sensibili diminuzioni del m. b. (sino a −25%), mentre gli ormoni follicolari e quelli del testicolo agiscono in senso opposto. Si tratta, comunque, di variazioni molto lievi.

Pancreas: nel diabete mellito (v. DIABETE MELLITO, IV, 2301) le osservazioni non sono concordi; alcuni AA. negano che in tale malattia vi siano variazioni significative del m. b., altri le ammettono (lieve aumento). Lo stato di acidosi grave provoca anch'esso aumento del m. b.

Sindrome generale di adattamento: durante la fase di shock (specialmente negli animali surrenectomizzati o ipofisectomizzati) si nota una lieve diminuzione della temperatura corporea, cui corrisponde una proporzionata diminuzione del m. b. Ambedue ritornano alla norma durante lo stato di adattamento (v. ADATTAMENTO, SINDROME GENERALE DI, I, 458).

Nei *soggetti obesi* James *et al.* (1978) hanno trovato valori di m. b. superiori a quelli di soggetti normali; gli AA. li mettono in rapporto con l'aumento, da loro rilevato, della massa corporea (+36% negli uomini e + 32% nelle donne) considerata senza il tessuto adiposo.

3. *Malattie del sangue e degli organi emopoietici.* – Si osservano aumenti anche cospicui del m. b. nella leucemia (linfoide e mieloide), nella policitemia e nel linfogranuloma maligno; aumenti di medio grado nell'anemia grave.

4. *Malattie dell'apparato circolatorio.* – Sono stati descritti aumenti del m. b. nello scompenso cardiaco con grave dispnea e, talora, nella stenosi aortica.

5. *Tumori maligni.* – Nel 30% dei casi si verificano sensibili aumenti del m. b. quando la massa neoplastica o le metastasi hanno raggiunto dimensioni notevoli.

6. *Nefropatie.* – Non sono state descritte variazioni nelle nefriti senza ipertensione; si ha, invece, diminuzione nella nefrosi lipoidea.

Farmacologici

Caffeina, benzedrina e derivati, dinitrofenolo e dinitrocresolo innalzano il m. b.; gli anestetici lo deprimono.

In molti soggetti il fumare una sigaretta può portare ad aumenti sino al 9%.

Principali grandezze fisiologiche in relazione con il metabolismo basale

Il consumo di O_2 da parte di un organismo è direttamente proporzionale alla produzione calorica, tanto che la misura di esso rappresenta il metodo più adeguato per la determinazione del m. b. Dall'entità di tale consumo dipende principalmente, in condizioni normali, la ventilazione polmonare, la quale aumenta quando il m. b. si eleva, diminuisce nella condizione opposta. Nell'uomo sano il rapporto

kcal prodotte/l di aria ventilata per min

è 0,23 ± 0,02 (Margaria).

Anche la gettata cardiaca e di conseguenza l'apporto di O_2 ai tessuti sono in relazione diretta con il m. b.; un incremento di questo porta ad un aumento della gettata cardiaca attraverso l'aumento di frequenza delle contrazioni e forse anche della gettata sistolica. Il meccanismo di questo secondo fenomeno, nel soggetto a riposo, non è noto; si suppone che all'aumento del m. b. corrisponda una dilatazione proporzionata delle arteriole nei tessuti più attivi, quindi un aumento della pressione capillare e venosa, e conseguentemente, un più veloce ritorno del sangue al cuore. Fenomeni inversi avvengono quando il m. b. è diminuito.

L'eliminazione renale di azoto endogeno presenta un preciso rapporto con l'entità del m. b. Non così il tasso di colesterolo nel sangue, sebbene esso sia fortemente influenzato dalla funzione tiroidea.

Formule per il calcolo del metabolismo basale con metodi non calorimetrici

Sono state proposte varie formule per calcolare il valore del m. b. nell'uomo, anche se con larga approssimazione, fondate sulla misura di alcune grandezze respiratorie e circolatorie in rapporto con il metabolismo energetico.

I valori ottenibili mediante tali formule sono poco attendibili, anche a scopo orientativo, poiché le grandezze considerate sono solo indirettamente in rapporto con il dispendio energetico e perché su di esse influiscono numerosi altri fattori.

V. anche: CALORIMETRIA (III, 548); METABOLISMO.

Bibliografia

Best C. H., Taylor N. B., *The Physiological Basis of Medical Practice*, 1966, 8 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Bradfield R. B., Jourdan M. H., *Lancet*, 1973, 22 Sept., 640.
Brown A. C., *Energy Metabolism*, in Ruch Th. C., Patton H. D., *Physiology and Biophysics*, 1973, Saunders, Philadelphia.
Dahlström H., *Basal Metabolism and Extracellular Fluid*, 1950, 21, suppl., 71.
Du Bois P., Du Bois E. F., *Arch. Intern. Med.*, 1916, **17**, 863.
Du Bois E. F., *Basal Metabolism in Health and Diseases*, 1936, Lea & Febiger, Philadelphia.
Fleisch A., *Helv. Med. Acta*, 1951, **18**, 23.
Harris J. A., Benedict F. G., *Carnegie Inst. Washington*, publ. n. 279, 1919.
Houssay B. A. *et al.*, *Human Physiology*, 1951, McGraw-Hill, New York.
Hunt L. M., *J. Appl. Physiol.*, 1969, **27**, 731.
James W. P. T. *et al.*, *Lancet*, 1978, 7 Jan.
Kleiber M., *Physiol. Rev.*, 1947, **25**, 511.
Krogh A., *Int. Z. Phys. Chem. Biol.*, 1914, **1**, 491.
Lepkovsky S., *Am. J. Clin. Nutr.*, 1973, **26**, 271.
Mayer J., Thomas D. W., *Science*, 1967, **156**, 327.
Peeler A. L. *et al.*, *J. Appl. Physiol.*, 1950, **3**, 197.
Roth P., Roth H. P., *Metabolism: Apparatus and Methods*, in Glasser O., *Medical Physics*, 1951, Year Book, Chicago.
Scano A., *Riv. Med. Aeron.*, 1950, **13**, 507.
Strand Fleur L., *Physiology - A Regulatory Systems Approach*, 1978, Macmillan, New York.
Tepperman J., *Metabolic and Endocrine Physiology*, 1973, 3 ed., Year Book, Chicago.
Vander A. J., Sherman J. H., Luciano D. S., *Human Physiology - The Mechanisms of Body Function*, 1980, 3 ed., McGraw-Hill, New York.

ARISTIDE SCANO

METACARPO: v. ARTO, *arto superiore* (II, 1135); MANO.

METACARPOFALANGEE ARTICOLAZIONI: v. ARTO, *articolazioni intrinseche della mano* (II, 1135); ARTICOLAZIONI (II, 1023); MANO.

METACICLINA: v. TETRACICLINE.

METACOLINA: v. ACETILCOLINA, *metacolina* (I, 200).

METACROMASIA

F. *métachromasie*. - I. *metachromasia*. - T. *Metachromasie*. - S. *metacromasia*.

Con questo termine viene definito il caratteristico cambiamento di colore che si manifesta per alcuni coloranti puri di anilina: 1) quando ne viene aumentata la concentrazione o si aggiungono sali in soluzione acquosa, ovvero quando viene abbassata la costante dielettrica del solvente; 2) quando si legano a determinate sostanze (dette cromotrope) sia in soluzione acquosa che in preparati istologici.

Questo secondo aspetto è stato in effetti il primo a venire considerato: il termine *metacromasia* è stato coniato oltre un secolo fa da Ehrlich (1877) con riferimento a tipiche variazioni tintoriali in sezioni di tessuto, e il fenomeno riveste ancora oggi un particolare interesse in istologia e in istochimica.

Perché si possa parlare di m. è essenziale che il cambiamento di colore sia ottenuto con un unico colorante puro (o con frazioni purificate) piuttosto che con miscele di coloranti.

Diversi coloranti anionici (acidi) e cationici (basici) sono stati descritti come metacromatici e di essi Lison (1935) ha fatto un amplissimo elenco considerandone pure i meccanismi di colorazione. In genere fra coloranti e composti cromotropi si formano legami elettrostatici tra gruppi polari a carica opposta.

Elementi costanti del fenomeno, che non segue la legge di Beer-Lambert, sono da considerare: 1) lo spostamento del picco di massimo assorbimento del colorante verso le lunghezze d'onda più brevi, e 2) la diminuzione dei coefficienti di estinzione molecolare al picco di assorbimento; in pratica, una volta stabilitosi tale legame, può risultare una luce trasmessa d'intensità minore e con un colore (metacromatico) in cui prevalgono le lunghezze d'onda più elevate rispetto al colore originario (ortocromatico).

Ad es., il blu di toluidina trasmette nel blu (ortocromasia) quando è in soluzione acquosa a bassa concentrazione o quando colora la cromatina dei nuclei; invece trasmette nel rosso porpora (m.) quando è in soluzione acquosa ad alta concentrazione o quando colora la matrice della cartilagine. Questo comportamento è rappresentato nelle figg. 1 e 2, che considerano le variazioni spettrali conseguenti rispettivamente ad aumenti di concentrazione e ad aggiunta di glicosaminoglicani (polisaccaridi).

Nell'applicazione istologica e istochimica sono stati considerati essenzialmente i coloranti metacromatici basici: essi appartengono soprattutto al gruppo delle tiazine (fra cui il blu di toluidina, l'azzurro A, il blu di metilene); inoltre vi sono coloranti dei gruppi del di- e trifenilmetano (violetto di metile) e delle ossazine (rosso neutro).

Tuttavia, anche solo per i tiazinici che sono stati meglio studiati, il meccanismo chimico e chimicofisico, per il quale gli spettri di assorbimento vengono alterati, non è chiaro: in generale, si può parlare di interazioni fra molecola e molecola di colorante e fra colorante e ambiente (altri ioni, sostanze cromotrope, etc.). Si possono ricordare, a tale riguardo, i contributi di Michaelis, il quale, inizialmente (1902), avanzò l'ipotesi di una trasformazione tautomerica del colorante e in seguito (1945) introdusse il concetto della formazione di polimeri del colorante.

Notevole è stato anche l'apporto degli studi di Sylvén (1954), che ha prospettato come causa della m. un'aggregazione ordinata delle molecole di colorante (con formazione di legami coplanari tra molecole adiacenti). Ciò avverrebbe sulla superficie della sostanza cromotropa, quando presente, e questa, con una serie lineare di gruppi laterali polianionici, agirebbe da centro di orientamento e di attrazione dei gruppi polari del colorante. Sylvén ha altresì stabilito che, per il manifestarsi dell'effetto metacromatico, i siti che legano le singole molecole di colorante

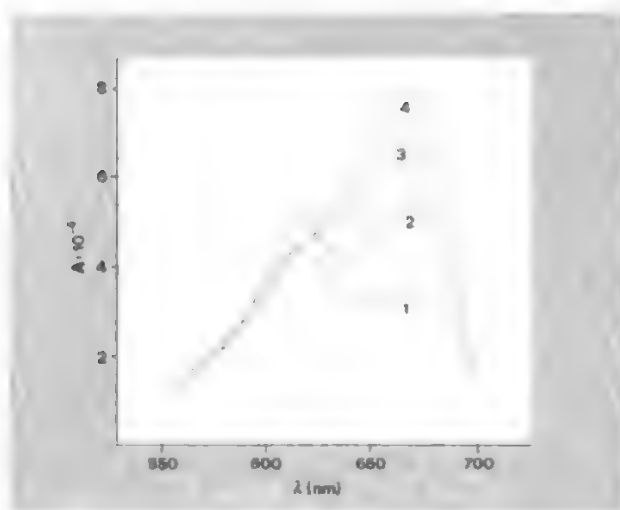



Fig. 1. Effetto della concentrazione sullo spettro di assorbimento del colorante metacromatico (blu di metilene) in soluzione acquosa. 1) 3,8 × 10^{-4} *M*; 2) 1,27 × 10^{-4} *M*; 3) 3,80 × 10^{-5} *M*; 4) 1,27 × 10^{-5} *M*. A) Assorbanza.

devono cadere entro un ambito di distanza ben definito (non oltre i 5 Å). In questa situazione, i livelli di energia degli elettroni interagiscono, dando origine a un nuovo assestamento di livello e di spaziatura; ne consegue un assorbimento a una nuova lunghezza d'onda. Vi è perciò ortocromasia se non vi sono perturbazioni e m. se vi sono interazioni. Fattori favorenti sono risultati, in genere, i cromotropi ad alta densità di carica, le variazioni del pH e l'aggiunta di ioni. Tale teoria è fra l'altro confermata da studi di Romhanyi (1963) sulla polarizzazione ottica (induzione di birifrangenza e dicroismo) che accompagna il fenomeno di m.

I coloranti metacromatici basici, oltre che venire usati come mezzo generico di colorazione dei tessuti, hanno una più definita utilizzazione isto- e citochimica (cfr. Pearse, 1968-1972).

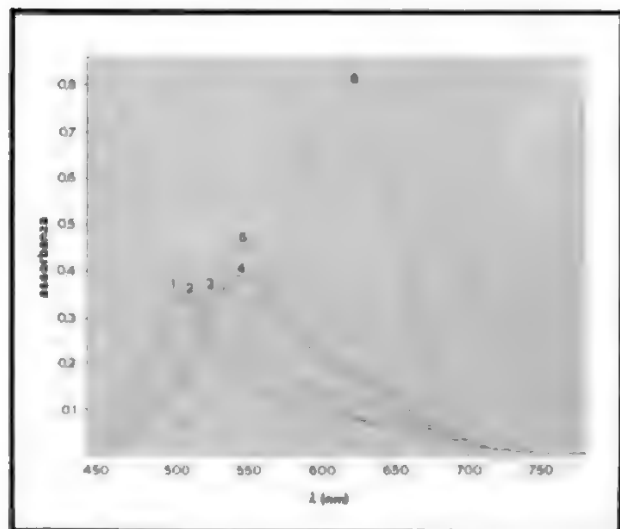



Fig. 2. Effetto dell'aggiunta di vari glicosaminoglicani sullo spettro di assorbimento di un colorante metacromatico (azzurro A) in soluzione acquosa. 1) Amido di riso; 2) ac. ialuronico solfato; 3) eparina, 4) ac. condroitinsolforico; 5) ac. ialuronico (sinoviale); 6) nulla (controllo).

I vari aspetti chimicofisici considerati non sono tuttavia esattamente trasferibili all'interpretazione istochimica, ma è generalmente accettato che l'effetto di m. (con coloranti basici) sta a significare la presenza di cariche elettronegative libere di superficie con una densità al di sopra di un certo livello soglia (non esattamente definibile); in altri termini, la m. è indicativa della presenza di polianioni (soprattutto glicosaminoglicani [fig. 3], ma anche lipidi, polipeptidi, acidi nucleici), aventi gruppi acidi diversi ravvicinati fra loro. In aggiunta, dopo trattamenti di ossidazione, glicosaminoglicani non cromotropi vengono resi tali per formazione di gruppi carbossilici. Vengono così, in primo luogo, studiati i secreti mucosi, la sostanza fondamentale del connettivo, la sostanza amiloide, etc.

È anche possibile mettere in evidenza una m. dopo trattamento di idrolisi con ac. cloridrico in alcune cellule endocrine (cellule APUD, secondo Pearse). Ciò sembra dovuto alla presenza di polipeptidi con alta concentrazione di gruppi acidi laterali: si parla in questo caso di basofilia e di m. *mascherata* (fig. 4) (v. PARANEURONI).

È nota, poi, la cromotropia dei lipidi (acidi grassi, solfo- e fosfolipidi): in particolare nella tecnica di Feyrter per la mielina (colorazione con ac. tartarico-tionina) la m. dipenderebbe dall'interazione con i radicali fosforici dei fosfatidi. Classica è infine la m. che compare nella colorazione ematologica di Giemsa, anche se qui le basi istochimiche sono poco definite: l'azzurro II contenuto nella miscela colorante è responsabile della messa in evidenza delle cosiddette granulazioni azzurrofile dei leucociti e delle granulazioni specifiche che si osservano nei granulociti basofili.

Più recente è l'identificazione di una m. di fluorescenza.

Si tratta di un fenomeno ottico nel quale una sostanza (detta fluoroforo) viene eccitata in conseguenza dell'assorbimento di una radiazione ed emette un'altra radiazione di lunghezza d'onda maggiore; in altri termini, una parte dell'energia radiante incidente è convertita in luce di fluorescenza. I coloranti fluorescenti sono comunemente detti fluorocromi; quelli metacromatici noti e studiati appartengono al gruppo delle acridine.

Valgono naturalmente anche per la m. di fluorescenza i principi generali già enunciati. Però il problema dell'uso dei coloranti fluorescenti metacromatici è alquanto complesso. Ad es., solo pochi glicosaminoglicani mostrano una m. di fluorescenza; in altri casi l'elevata densità di carica ionica può distorcere la simmetria dei sistemi di elettroni del colorante distruggendo uno dei prerequisiti fisici della fluorescenza; infine, l'aggregazione delle molecole del fluorocromo può dare origine a spettri di assorbimento metacromatici che portano all'estinzione della fluorescenza stessa.

Interessanti aspetti citochimici sono sorti nello studio dell'interazione fra i coloranti fluorescenti e gli acidi nucleici. A tale proposito, è entrato nell'uso comune l'arancio di acridina, che, a basse concentrazioni, dà una fluorescenza verde (ortocromatica) e a concentrazioni elevate sposta la sua emissione nel rosso (fluorescenza metacromatica). Già le osservazioni iniziali su cellule e tessuti, ancor prima che venissero approfonditi i meccanismi di interazione, avevano portato ad attribuire la fluorescenza verde del nucleo alla presenza di DNA e la fluorescenza rossa del citoplasma alla presenza di RNA; successivamente, l'effetto metacromatico è stato ritenuto indicativo anche della presenza di DNA denaturato, a singola elica.

Dai primi contributi di Michaelis (1947) lo studio delle interazioni acridine-acidi nucleici ha avuto fino ad oggi molti approfondimenti, per i quali si rinvia soprattutto all'opera di Rigler (1966) e di Darzynkiewicz (1979).

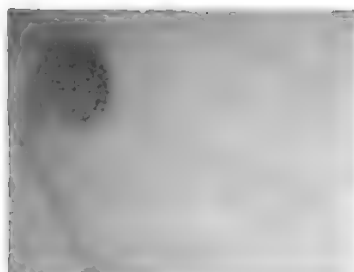



Fig. 3. Somite di embrione di pollo coltivato *in vitro*. La colorazione con blu di toluidina dimostra un nodulo fortemente metacromatico, indice dell'avvenuta differenziazione del blastema precartilagineo vertebrale (160 ×). (*Originale Renda*).

Fig. 4. Duodeno di maiale. Esempio di m. mascherata. Infatti dopo un pretrattamento con HCl 0,2 *N* a + 60 °C per 4 h si rendono metacromatiche con il blu di toluidina le granulazioni delle cellule endocrine (*frecce*) delle cripte della mucosa (600 ×). (*Originale Renda*).

Negli acidi nucleici sono stati identificati due siti di legame: essi differiscono per la loro affinità con i coloranti acridinici e per il possibile effetto di m.

Un primo legame forte, idrofobico, si realizzerebbe tipicamente nel DNA a doppia elica per l'intercalazione delle molecole piane del colorante fra coppie di basi nucleotidiche adiacenti: in questa situazione il numero massimo di siti di legame è ca. 1/6 del numero di radicali fosforici del DNA.

Un secondo legame debole, elettrostatico, si realizzerebbe tipicamente nel filamento singolo degli acidi nucleici, per l'interazione fra gli ioni fosforici (a carica elettrica negativa) e le molecole del colorante (a carica elettrica positiva), che rimangono esterne e orientate in modo disordinato: in questa situazione il numero massimo dei siti di legame si avvicina al numero dei radicali fosforici. In conseguenza di ciò, molecole di colorante legate a ioni fosforici adiacenti possono aggregarsi e interagire fra loro: ne consegue una perdita di parte dell'energia assorbita dal colorante e uno spostamento dello spettro di emissione verso fotoni a più bassa energia e cioè di più elevata lunghezza d'onda. Tale meccanismo quindi s'inquadra nell'interpretazione generale dell'effetto metacromatico già riferita ed elaborata soprattutto da Sylvén.

In definitiva oggi si può dire che il legame con arancio di acridina consente studi conformazionali anche quantitativi sugli acidi nucleici, distinguendo quelli a filamento singolo da quelli a doppia elica. Infatti, poiché l'intercalazione e il legame elettrostatico hanno diversa sensibilità in relazione alla forza ionica dell'ambiente, è possibile, variando la concentrazione di elettroliti e del colorante, trovare una condizione in cui si abbia la stessa efficienza di legame per i due fenomeni: ne consegue che al picco d'emissione l'intensità di fluorescenza è proporzionale alla quantità di acido nucleico a singola o a doppia elica.

Bibliografia

Darzynkiewicz Z., in Melamed M. R., Mullaney P. F., Mendelsohn M. L., *Flow Cytometry and Sorting*, 1979, Wiley, New York.
Ehrlich P., *Arch. Mikrosk. Anat.*, 1877, **13**, 263.
Lison L., *Arch. Biol.*, 1935, **46**, 599.
Michaelis L., *Einführung in die Farbstoffchemie für Histologen*, 1902, Karger, Berlin.
Michaelis L., Granick S., *J. Am. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 1212.
Michaelis L., *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1947, **12**, 131.
Pearse A. G. E., *Histochemistry Theoretical and Applied*, 1968-1972, Churchill, London.
Rigler R., *Acta Physiol. Scand.*, 1966, Suppl. **67**, 267.
Romhanyi G., *Acta Histochem.*, 1963, **15**, 201.
Sylvén B., *Q. J. Microsc. Sci.*, 1954, **95**, 3271.

GIUSEPPE GERZELI

METADONE

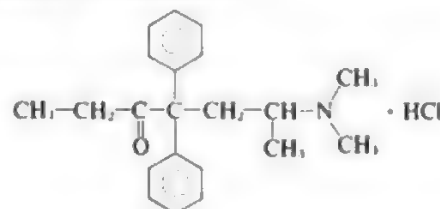
Sin.: amidone; N.R.: Physeptone; Polamidon; Dolophine, Eptadone. - F. *méthadone*. - I. *methadone*. - T. *Methadon*. - S. *metadina*.

SOMMARIO

Chimica e farmacologia

Chimicamente il metadone è il DL 6-dimetilamino-4-4-difenil-3-eptadone idrocloridrato.

La formula di struttura è:

$$CH_3{-}CH_2{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}C(C_6H_5)_2{-}CH_2{-}\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}{-}N(CH_3)_2 \cdot HCl$$

Il m. è stato sintetizzato per la prima volta in Germania durante la II guerra mondiale. Nel 1941, nel corso di ricerche su alcuni derivati della meperidina, G. Beckmuhl e H. Schaumann ne definirono la struttura chimica e lo suggerirono in terapia come analgesico di sintesi, sostituto della morfina. In Italia il m. è entrato in commercio nel 1951.

Il m. è un analgesico di sintesi con proprietà qualitativamente analoghe a quelle della morfina (v.). Per via parenterale 7,5 mg di m. producono un'analgesia equivalente a 10 mg di morfina, con una componente sedativa meno spiccata. Come la morfina produce ipotermia, ipoglicemia, aumentata secrezione di ormone antidiuretico. Dopo somministrazione cronica induce tolleranza e dipendenza fisica. Il m. dà una tolleranza crociata con la morfina e l'eroina. La caratteristica principale che lo differenzia dagli analgesici oppiacei (morfina, eroina) è quella di avere un tempo di azione più lungo e pertanto di dare, dopo somministrazione cronica, una sindrome di astinenza che inizia da 8 a 24 h dopo l'ultima somministrazione (in confronto alle 4-6 h della morfina); le concentrazioni ematiche di m. aumentano, inoltre, nelle prime 2-4 h per poi rimanere relativamente costanti nelle successive 24 h. Il m. viene metabolizzato soprattutto a livello epatico, seguendo due vie metaboliche principali: N-demetilazione e trasformazione in pirrolidina (per ciclizzazione); idrossilazione con formazione di idrossimetadone ossidato, ciclizzato poi a pirrolidone.

Indicazioni cliniche

La storia clinica del m. come analgesico (usato prevalentemente per il vantaggio che derivava da una somministrazione orale) è divenuta secondaria rispetto all'indicazione nella terapia delle tossicodipendenze da oppiacei e in particolare da eroina.

Negli U.S.A. già nel 1949 Isbell e Vogel incominciarono a studiare il possibile impiego del m. nella disintossicazione a dosi scalari dei morfinomani (*methadone detoxification*). Nel 1950 sono già attivi due centri specializzati per questo tipo di terapia: Fort Worth (Texas) e Lexington (Kentucky). È solo nel 1964 che viene proposto un nuovo uso del m., sempre in relazione alla tossicodipendenza da eroina: la terapia sostitutiva di manteni-

mento (*methadone maintenance*). In tale anno, Dole e Nyswander propongono la formazione di centri ambulatoriali per la distribuzione del m. come sostituto della eroina (reperita dai tossicodipendenti al mercato nero).

Questa «terapia» si fonda:

sulla tolleranza crociata tra m. ed eroina;

su una sostituzione caratterizzata da livelli ematici pressoché costanti;

sulla somministrazione orale, che tende a sopprimere la «liturgia» della iniezione, spesso parte essenziale della dipendenza;

sull'ipotesi della dipendenza come deficit dismetabolico irreversibile (tipo diabete o epilessia), da curare cronicamente con farmaci.

Dopo un'esperienza di 2 anni al Beth Israel Medical Center, i centri negli U.S.A. si moltiplicarono raggiungendo, nel 1976, il numero di 1800. In Italia l'uso sostitutivo del m. è iniziato nel 1974 nel Servizio di Tossicologia dell'Istituto di Farmacologia di Firenze.

Da questi richiami storici si comprende come l'uso del m. nei confronti della tossicodipendenza da eroina abbia assunto un duplice scopo.

1) *Disintossicazione*, che si propone di sopprimere il bisogno e quindi la necessità di una somministrazione di eroina, evitando, con la cessazione del suo uso, la sindrome da astinenza. In tal caso il m. deve essere somministrato per via orale, a dosi scalari, per un periodo non superiore ai 21 giorni. Mentre inizialmente vi era la tendenza a partire con dosaggi elevati di m. (fino a 150 mg/*die*), oggi si è del parere di utilizzare dosaggi minori, non superiori a 40 mg/*die*. Gli schemi tipici di una tale somministrazione sono: 20, 20, 20, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 0, 10, 0, 10, 0;

oppure: 40, 20, 40, 20, 20, 20, 20, 20, 10, 20, 10, 20, 10, 10, 10, 10, 0, 10, 0, 10, 0.

La dose giornaliera viene suddivisa in 2 somministrazioni uguali, alle 8 e alle 18.

2) *Sostituzione dell'eroina e somministrazione continuata*. Generalmente il tempo di somministrazione (che è di anni) tiene conto dell'efficacia di interventi paralleli di tipo psicologico o socio-riabilitativo (compito delle comunità terapeutiche). La somministrazione cronica di m. determina una sintomatologia tossica che è dissimile da quella dell'eroina solo relativamente ad alcuni sintomi: alcuni sono cioè presenti in modo più grave con il m. (per es., depressione e disturbi endocrini), altri sono più pronunciati con l'uso cronico dell'eroina (come quelli respiratori).

I sintomi più frequenti, in corso di terapia di mantenimento con m., e la correlazione tra effetti collaterali e dosi di mantenimento sono riportati rispettivamente nelle tabb. I e II.

TAB. I. SINTOMI PIÙ FREQUENTI NEL CORSO DELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO CON METADONE

Sintomi	Presenza in %
Aumento del peso corporeo	80
Incremento del consumo di alcol	40
Accresciuta ingestione di liquidi	63
Pollachiuria	37
Stipsi	70
Parestesie alle mani e ai piedi	32
Ritardo nell'eiaculazione	60
Allucinazioni	17

TAB. II. CORRELAZIONE TRA EFFETTI COLLATERALI E DOSE DI MANTENIMENTO CON IL METADONE

Sintomi	Dose di mantenimento	
	< 80 mg	120-140 mg
	Presenza in %	
Offuscamento della vista	8	[illegible]
Sonnolenza	41	34
Bruciori di stomaco	18	23
Edemi perimalleolari	8	14
Aumento ponderale	64	83
Parestesie	25	26
Ritardo nell'eiaculazione	57	51
Impotenza	26	23
Allucinazioni	10	14
Aumento dell'ingestione di liquidi	59	54
Pollachiuria	33	40
Stipsi	70	—

Considerazioni medico-sociali

L'uso del m. per la tossicodipendenza da eroina ha provocato l'apertura di un dibattito (ancora non concluso) sull'accettabilità della somministrazione sostitutiva dello stesso come terapia. Da un lato vi è chi sostiene che il m. è, a tutti gli effetti, una sostanza stupefacente (è infatti compreso nella tabella I delle sostanze stupefacenti della legge 685/1975); il suo uso avrebbe dunque il significato di semplice sostituzione di un oppiaceo semisintetico (come l'eroina) con uno totalmente sintetico; si tratterebbe di una pratica terapeutica che può presentare il rischio di indurre una dipendenza da m., senza che mai ve ne sia stata una precedente da eroina: infatti si è già verificata in America, e anche in Italia, l'immissione sul mercato nero del m. destinato alla terapia sostitutiva (*methadone diversion*). Secondo questa corrente, il m. rappresenterebbe, non una misura terapeutica, ma un intervento di controllo sociale tendente a diminuire i reati connessi con gli stati di necessità indotti dalle crisi di astinenza, nonché il piccolo spaccio dei consumatori d'eroina, diminuito o superato attraverso la distribuzione gratuita del farmaco. È secondo questo spirito che un recente decreto del Ministro per la Sanità (10 ottobre 1980) consente l'impiego di m. nei programmi di trattamento degli stati di dipendenza da oppiacei.

Secondo una corrente opposta, il m. sarebbe a tutti gli effetti una terapia, rappresentando la somministrazione razionale di una sostanza che compensa una carenza endogena di sostanze a funzione di neuromediatore (si è ipotizzato che tali sostanze possano essere le enkefaline). Avrebbe una maggiore razionalità d'uso rispetto alla eroina e alla morfina per le caratteristiche metaboliche ricordate e per la sua somministrabilità per via orale. Secondo questa corrente si giustificherebbero anche gli studi farmacologici intesi a produrre m.-ritardo, tali da consentire invece di una somministrazione quotidiana, una ogni 3 giorni, come potrebbe avvenire per un derivato già in sperimentazione negli U.S.A., noto come LAAM (L-alfa-acetilmetadolo).

V. anche: TOSSICOMANIE.

Bibliografia

Andreoli V., *Il medico e la droga*, 1979, Masson, Milano.
Andreoli V., Maffei F., Tamburino G., *Il ciclo della droga. Morfina, eroina, metadone*, 1978, Mondadori, Milano.
Dole V. P., Nyswander M. E., *J.A.M.A.*, 1975, **193**, 646.
Dole V. P., *Le Scienze*, 1981, **26**, 62.

VITTORINO ANDREOLI

METAGONIMUS GENERE

Genere della famiglia *Heterophyidae* (*Trematoda, Digenea, Opisthorchiida*) dotato dei seguenti caratteri: corpo piccolo assottigliato anteriormente con tegumento spinoso; ventosa ventrale verso la metà del corpo, compresa in un seno genitale sacciforme, spostata verso destra; cechi intestinali semplici, raggiungenti l'estremità posteriore; ovario anteriore, mediano; testicoli posteriori, situati obliquamente tra loro; vitellogeni raggiungenti il margine anteriore dell'ovario. Ciclo vitale attraverso due ospiti intermedi, il primo un mollusco, il secondo un pesce. Allo stadio adulto, parassiti di Mammiferi.

Il genere interessa l'uomo per la specie *M. yokogawai*, a distribuzione geografica quasi solo estremo-orientale, che ha per primo ospite intermedio un mollusco della famiglia *Thiaridae* e per secondo ospite intermedio un salmonide. L'uomo, e così il cane e il gatto, si infesta con l'ingestione di pesci portatori delle metacercarie, crudi o poco cotti. *M. yokogawai* si localizza sulla mucosa del digiuno determinando, nei casi di infestazione massiva, una forma di catarro intestinale. La frequenza della specie nelle regioni colpite è spesso elevata; recenti indagini nella Corea meridionale (1976-78) hanno posto in evidenza, in tre nuclei di popolazione di 359, 606 e 128 individui, un'incidenza della parassitosi rispettivamente del 29,2, 26,4 e 35,6%.

MARCELLO RICCI

METALLI E METALLOIDI

F. *métaux et métalloïdes*. - I. *metals and metalloids (nonmetals)*. - T. *Metalle und Metalloide (Nichtmetalle)*. - S. *metales y metaloides*.

Premessa

Secondo la Commissione per la nomenclatura di chimica inorganica della IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) «a causa del significato variabile che si dà nelle diverse lingue alla parola *metalloide*, il suo uso deve essere abbandonato. Gli elementi debbono essere classificati come metalli, semi-metalli e non-metalli». Questo suggerimento appare comprensibile e utile in quanto, confrontando testi in lingua inglese con testi di qualche anno fa in lingua italiana, si trova che con il termine metalloide vengono indicati, nelle due lingue, gruppi di elementi chimici differenti. Per meglio intenderci, consideriamo la tabella del sistema periodico schematizzata nella fig. 1, nella quale abbiamo indicato esplicitamente solo la parte che ci interessa. Orbene, gli AA. di lingua inglese indicano come metalloidi solo gli elementi chimici, specificati nella tabella con i rispettivi simboli, che si trovano lungo la linea nera che separa, necessariamente in maniera non netta, gli elementi così detti metallici dai non metallici; gli AA. italiani, seguendo la suddivisione data da Lavoisier, Berzelius e altri, chiamano invece metalloidi gli elementi chimici che nella tabella sono raggruppati come non-metalli.

Metalli e non-metalli

Le caratteristiche fisiche dei metalli sono abbastanza familiari; tra esse possiamo ricordare l'aspetto lucente detto appunto metallico, l'elevata conducibilità elettrica (che diminuisce con l'aumentare della temperatura), l'elevata conducibilità termica, la malleabilità, l'elasticità e la durezza. La più peculiare tra queste è la conducibilità elettrica, che per i metalli è molto elevata rispetto a quella di qualunque altro tipo di cristalli, con l'eccezione della grafite, che costituisce praticamente un caso particolare. Un'interpretazione di tale proprietà, come pure di tutte le altre, è connessa alla conoscenza della natura del legame chimico nei metalli. Questo tipo di legame viene oggi trattato con un modello così detto *a bande* e legato al nome di Bloch; noi cercheremo qui di esemplificarlo in maniera diversa e molto più qualitativa. Si può infatti immaginare che un cristallo di un elemento metallico sia costituito da un insieme di ioni positivi, disposti secondo un regolare reticolo e circondati da un certo numero di elettroni liberi capaci di muoversi in tutto il reticolo cristallino, che può considerarsi quasi fisso; a volte questo concetto si cerca di rappresentarlo dicendo che gli ioni sono immersi in un *mare* o in un *gas* di elettroni liberi. Come questa situazione possa realizzarsi è intuibile se si tiene presente che i metalli generalmente hanno:

1) da 1 a 3 elettroni sugli orbitali più esterni (v. ELEMENTI CHIMICI);

2) un basso valore del primo potenziale di ionizzazione, cioè un basso valore dell'energia necessaria per *estrarre* dall'atomo neutro, isolato e in fase gassosa, l'elettrone più esterno.

Fig. 1. Posizione dei metalli (*in celeste*) e dei non-metalli (*in grigio*) nel sistema periodico.

Fig. 2. In un metallo, lo spostamento di alcuni piani vicini non provoca la rottura del cristallo poiché gli elettroni mobili si riadattano alla nuova situazione.

Riferiamoci ad un esèmpio specifico: il sodio metallico. Questo elemento ha, allo stato fondamentale, una struttura elettronica $1s^2\ 2s^2\ 2p^6\ 3s^1$ (v. ELEMENTI CHIMICI). Nell'orbitale più esterno è presente un solo elettrone, che può essere *estratto* secondo il processo $Na \rightarrow Na^+ + 1e$.

Senza entrare nel merito di come il processo avviene e dell'energia in gioco, possiamo immaginare che, una volta formatosi il cristallo, gli ioni Na^+ si trovino in certe posizioni dello spazio costituendo il reticolo, mentre gli elettroni derivanti dall'orbitale 3s sono liberi di muoversi, sono cioè delocalizzati su tutto il reticolo cristallino. In due dimensioni, un cristallo di sodio metallico può essere schematizzato come in fig. 2, *A*.

Questo modello, costituito da ioni e da un certo numero di elettroni liberi di muoversi, permette di capire perché l'applicazione di un campo elettrico in un sistema metallico dà luogo a una corrente elettrica; dà inoltre anche la possibilità di interpretare la malleabilità dei metalli. Quando infatti un cristallo metallico è sottoposto ad una forza che sposta uno o più piani di atomi rispetto ad altri, le interazioni tra le unità cariche non cambiano in quanto gli elettroni delocalizzati schermano sempre nella stessa maniera gli ioni positivi (fig. 2, *B*).

L'interpretazione del legame chimico nei non-metalli è stata discussa nella voce LEGAMI CHIMICI, alla quale si rimanda; alcune molecole di non-metalli costituiscono proprio gli esempi utilizzati per la trattazione del concetto di legame chimico covalente.

Per quanto riguarda le proprietà chimiche dei metalli e dei non-metalli, non è possibile stabilire regole generali anche se ci sono stati dei tentativi in proposito. Si dice, ad es., che gli ossidi dei metalli hanno carattere basico mentre quelli dei non-metalli hanno carattere acido; tale carattere però è molto variabile; egualmente è noto che tutti i metalli alcalini e alcalino-terrosi (Li, Na, K, Ca, Mg, etc.) reagiscono spontaneamente con l'acqua per dare idrogeno gassoso e i rispettivi ioni; ma, in generale, la capacità dei metalli e dei non-metalli a ossidarsi o a ridursi è deducibile solamente in base alla conoscenza dei rispettivi potenziali normali di ossidoriduzione.

Bibliografia

Altman S. L., *Band Theory of Metals: the Elements*, 1970, Pergamon, Oxford.
Lee G. L., Van Orden H. O., Ragsdale R. O., *Chimica generale ed organica*, 1974, Piccin, Padova.
Pimentel G. C., Sportley R. D., *Understanding Chemistry*, 1971, Holden-Day, S. Francisco.

MAURIZIO CIGNITTI

METALLI PESANTI

F. *métaux lourds.* - I. *heavy metals.* - T. *Schwermetalle.* - S. *metales pesantes.*

Chimica

Denominazione invalsa nel linguaggio tecnico per indicare alcuni elementi metallici dotati di elevato p. s., appartenenti al gruppo I del sistema periodico (Cu, Ag, Au), al gruppo II (Zn, Hg, Cd), al gruppo III (Tl), al gruppo IV (Ti, Zr, Sn, Pb), al gruppo V (V, Nb, Sb), al gruppo VI (Cr, Mo), al gruppo VII (Mn) e al gruppo VIII (Fe, Co, Ni ed elementi della famiglia del platino). Sono quindi elementi che non hanno tra loro una stretta analogia chimica (tranne la valenza multipla e una grande capacità di combinazione con gli alogeni e le basi azotate comuni a tutti), né analogo comportamento elettrochimico. Vengono avvicinati per il loro elevato p. s. quando sono allo stato di metallo compatto, come si rileva dalla tab. I.

Questi elementi sono diffusi in natura e molti di essi si trovano nel regno vegetale e in quello animale (v. BIOELEMENTI).

La maggior parte dei metalli pesanti esercita nello stato diviso una grande attività catalitica (v. CATALISI E CATALIZZATORI); spesso a tale attività è legata l'importanza biochimica di alcuni di essi.

V. anche: ELEMENTI CHIMICI; METALLI E METALLOIDI.

Biochimica

Dal punto di vista biologico i m. p. si possono distinguere in essenziali, cioè indispensabili al mantenimento delle funzioni vitali, e accidentali, cioè privi di un ruolo biologico dimostrabile. Gli accidentali, a loro volta, si possono dividere in tossici e non tossici. Nella tab. II, ottenuta dai dati di Schroeder e Nason, sono classificati i m. p. trovati nel corpo umano ed è specificato altresì il loro contenuto corporeo ed ematico, nonché la loro assunzione quotidiana media con la dieta. È appena il caso di precisare che qualsiasi m. p. essenziale, a dosi sufficientemente elevate, può essere tossico e, all'opposto, che qualche m. p., considerato accidentale, può essere invece essenziale; e se è considerato accidentale, lo è in quanto il suo fabbisogno è talmente piccolo da non essere stato fin qui possibile provocare sperimentalmente un quadro di deficienza. L'esistenza di una proteina contenente Cd, la metallotioneina, la presenza di Pb in tutta la materia vi-

TAB. I. PESO SPECIFICO DEI METALLI PESANTI

Elemento	p. s. a 20 °C	Elemento	p. s. a 20 °C
Ti	4,5	Co	8,9
V	6,1	Ni	8,9
Zr	6,49	Cu	8,96
Sb	6,62	Mo	10,2
Zn	7,14	Ag	10,5
Cr	7,19	Pb	11,4
Sn	7,30	Tl	11,85
Mn	7,43	Pd	12,0
Fe	7,86	Hg	13,6
Nb	8,4	Au	19,3
Cd	8,6	Pt	21,4

TAB. II. CLASSIFICAZIONE DEI METALLI PESANTI ABITUALMENTE RISCONTRATI NEL CORPO UMANO, LORO CONTENUTO E LORO ASSUNZIONE CON LA DIETA

(da Schroeder e Nason, modificata)

Metalli pesanti	Contenuto				Assunzione media con la dieta (mg/*die*)
	corporeo		ematico	plasmatico	
	(mg)	(µg/g)	(mg totali)	(mg totali)	
Essenziali					
Ferro	4200	60	2500	3,6	15
Zinco	2300	33	34	5,6	8-15
Rame	72	1,0	5,6	3,5	3,2
Manganese	12	0,2	0,14	0,025	2,2-8,8
Molibdeno	9,3	0,1	0,083	—	0,3
Cromo	1,7	0,02	0,14	0,074	0,05-0,1
Cobalto	1,5	0,02	0,0017	0,0014	0,3
Possibilmente essenziali					
Vanadio	<18	0,3	0,088	0,031	2,0
Nichelio	10	0,1	0,16	0,09	0,4
Accidentali tossici					
Piombo	120	1,7	1,4	0,14	0,450
Cadmio	50	0,7	0,036	—	0,215
Stagno	<17	0,2	0,68	0,10	4,0
Mercurio	13	0,2	0,026	0,009	0,02
Antimonio	7,9 (?)	0,1	2,024	0,16	<0,15
Non tossici					
Zirconio	420	6,0	13	1,2	4,2
Niobio	110 (?)	1,6	13	<0,25	0,62
Oro	<10	0,1	0,00021	—	—
Titanio	9	0,1	0,14	0,12	0,85

vente, la stimolazione della sintesi proteica da Hg-metile sono dati che appunto non permettono di escludere l'essenzialità di questi m. p. ritenuti accidentali. Recentemente, inoltre, sono stati forniti argomenti probativi a favore dell'essenzialità dello Sn.

Allo stato attuale la classificazione di cui sopra appare valida in considerazione del numero di m. p. generalmente considerati essenziali, della dose capace di determinare effetti tossici a breve o a lungo termine e dei livelli presenti nell'ambiente, che rappresentano molte volte il risultato della contaminazione ad opera dell'uomo.

Con i m. p. possono essere connessi due diversi quadri di manifestazioni morbose: il quadro da carenza, per diminuito apporto di un m. p. essenziale, e il quadro tossico, dovuto all'intrinseca tossicità di un m. p. a alle dosi elevate di qualsiasi m. p.

Il quadro di carenza è stato discusso con i singoli bioelementi (v.). In quanto alla tossicità dei diversi composti di uno stesso metallo, va detto che essa dipende dallo stato di ossidazione del metallo. In genere, la forma meno tossica è quella che presenta lo stato di ossidazione più stabile, cioè quello che il m. p. presenta naturalmente nel suolo e nelle acque: ad es. il Cr e il Mn, che naturalmente sono poco tossici, diventano assai tossici quando acquistano lo stato di ossidazione rispettivamente, +6 e +7. Altre volte alcuni composti organici dei m. p., ad es. l'Hg-metile, il Pb e lo Sn-trietile e tetraetile, diventano particolarmente tossici a causa della loro solubilità nei lipidi e quindi nel sistema nervoso.

La tossicità dei m. p. può essere il risultato o di una azione diretta o di un antagonismo biologico. Esempi di antagonismo biologico sono stati rilevati *in vivo* o *in vitro* tra Nb e V, Mo e W, Mo e Cu, Ag e Cu, Au e Cu, Ni e Cu, Cd e Zn, Cd e Se.

I m. p. sono capaci: *a*) di reagire con i gruppi SH formando mercaptidi; *b*) di combinarsi con le proteine e gli acidi nucleici formando complessi rispettivamente con la catena laterale di alcuni aminoacidi o con le basi puriniche e pirimidiniche; *c*) di legarsi con i fosfolipidi. Numerosi enzimi possono essere attivati, altri inibiti e altri ancora modificati nella loro specificità di azione. A quest'ultimo riguardo si ricorda, come esempio, il caso della carbossipeptidasi: sostituendo nel centro attivo dell'enzima lo Zn con Hg o Cd, si ottiene l'aumento dell'attività esterasica e la scomparsa dell'attività peptidasica. Va anche ricordato, infine, che i m. p. modificano le proprietà chimicofisiche degli acidi nucleici.

Dopo somministrazione di m. p. in dosi tossiche, sono state osservate numerose ripercussioni biochimiche, quali, ad es., modificazioni del trasporto di aminoacidi e di cationi, della sintesi proteica e degli acidi nucleici, del metabolismo del glicoso e delle porfirine, dei processi respiratori cellulari, etc., nonché aberrazioni cromosomiche, alterazioni delle membrane cellulari e degli organelli subcellulari.

La tossicità a lungo termine di piccole quantità di m. p. è la conseguenza del loro accumulo nell'organismo. Nei tessuti dell'uomo e degli animali si è trovato accumulo di Cd nel rene, nel fegato e nell'aorta; di Pb nelle ossa, nei capelli, nell'aorta, nel fegato e nel rene; di Hg nel rene, nel tessuto adiposo e nei capelli; di Sn nel cuore, nell'intestino e nei polmoni; di Sb nei capelli,nelle ossa e nel fegato.

TAB. III. MALATTIE E CONDIZIONI CHE SI ACCOMPAGNANO A DEFICIENZA O AD ECCESSO DI METALLI PESANTI IN TRACCIA

(da Schroeder e Nason)

Malattie e condizioni	Deficienze	Eccessi	Note o trattamento
Arteriosclerosi	**Cr**		somministrazione
Sintomi ischemici	Zn		somministrazione
Ulcere indolori	**Zn**		somministrazione
Infarto miocardico	Zn	Mn, Ni, Cu	secondari nel sangue
Diabete mellito giovanile	Cr		nei capelli
Diabete blando dell'adulto	**Cr**		somministrazione
Ipertensione arteriosa	Zn?	**Cd**	chelazione?
Assunzione di contraccettivi orali	Zn		somministrazione
Gravidanza	Zn, Mn? Cr, Cu?		somministrazione
Tossiemia gravidica	**Zn**	**Cd**	
Malnutrizione	Cr, Mn, Cu, Zn, Mo		somministrazione
Kwashiorkor	Cr, Mn, Cu, Zn, Mo?		somministrazione
Alcolismo cronico	Zn, Mn		
Alimentazione endovenosa protratta	Zn, Mn, Cu		somministrazione
Convalescenza postoperatoria	Zn		somministrazione
Ferite a lenta guarigione	**Zn**		somministrazione
Insufficienza renale	Zn		somministrazione
Ipoproteinemia	Cu		nel sangue
Eccessiva proteinuria	Zn		
Lupus disseminato	Mn?		
Artrite reumatoide		Cu	
Sindrome da idralazina	Mn		somministrazione
Emocromatosi idiopatica		**Fe**, Pb	chelazione
Degenerazione epatolenticolare		Cu, Ag	chelazione
Siderosi dietetica (Bantu)		**Fe**, Pb	chelazione?
Cirrosi epatica dell'adulto	Zn	Cu	somministrazione Zn
Cirrosi epatica giovanile		Cu, Ag	
Carie dentaria	Mo?		
Ritardo mentale giovanile		**Pb**	test di chelazione
Astenia		Pb	test di chelazione
Neurosi		Pb	test di chelazione
Parkinsonismo		Mn	test di chelazione?
Sindrome di Milkman		Cd	chelazione
Cancro polmonare		**Ni, Cr (VI)**	tessuti
Tubercolosi attiva	Zn		somministrazione
Infezioni croniche	Zn		somministrazione
Stati allergici	Co?		
Malformazioni cartilaginee	Mn?		
Calcoli renali (xantina)	Mo		

Gli elementi in neretto sono considerati fattori causali delle malattie.

La somministrazione di m. p. tossici in animali da laboratorio, a dosi tali da determinare nei tessuti livelli sovrapponibili a quelli osservati nell'uomo, determina quasi sempre rallentamento nello sviluppo corporeo, diminuzione della longevità e insorgenza di quadri patologici.

Per gli avvelenamenti da m. p. si rimanda alle singole voci. Nella tab. III sono riportate invece le malattie, o le condizioni, che si accompagnano a deficienza o ad eccesso di determinati m. p.

Bibliografia

Schroeder H. A., Nason A. P., *Clin. Chem.*, 1971, **17**, 461.
Underwood E. J., *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*, 1971, 3 ed., Academic Press, New York.
Vallee B. L., Ulmer D. D., *Ann. Rev. Biochem.*, 1972, **41**, 91.

GIOVANNI CARROZZA

Farmacologia

I m. p. esplicano la loro azione tossica combinandosi con uno o più gruppi reattivi essenziali a molte funzioni biologiche. Gli ioni metallici sono in grado di formare con diversa affinità, legami ionici o covalenti con svariati atomi, donatori di elettroni, presenti nei componenti cellulari, derivati da azoto, solfo e ossigeno. Queste interazioni degli ioni metallici possono alterare la conformazione molecolare, rompere legami idrogeno, spiazzare cationi essenziali dal loro sito d'azione, inibire attività catalitiche.

I m. p. e i loro sali sono stati in passato impiegati in terapia, ma il loro uso è ormai abbandonato, specialmente nel trattamento delle malattie infettive, in seguito all'avvento di farmaci molto più efficaci. Tra essi solo alcuni sali d'oro e di platino trovano ancora posto tra i farmaci di impiego clinico, rispettivamente nel trattamento dell'artrite reumatoide e di alcune forme neoplastiche. Pertanto, l'interesse farmacologico dei m. p. si è spostato, in epoca recente, soprattutto su due punti: il ruolo biologico di tracce minime di m. p. e la loro tossicità. La risposta degli organismi biologici ai m. p. è infatti di tipo bifasico. L'organismo può risentire dell'assenza di un m. p.: questo è comprensibile sulla base delle nostre conoscenze, che un notevole numero di enzimi non può funzionare senza una quantità minima di un determinato metallo. Se però nell'organismo lo stesso metallo è in eccesso, si può evidenziare una seconda fase legata alla sua tossicità. Lo studio della funzione essenziale dei m. p. è materia in continuo sviluppo, soprattutto dopo l'avvento

di tecniche analitiche molto sensibili che hanno rivoluzionato i metodi di indagine a disposizione (spettrofotometria ad assorbimento atomico). Inoltre lo sviluppo industriale e agricolo ha incrementato la diffusione dei m. p. nell'ambiente con il conseguente aumento dei rischi di intossicazione. Le funzioni essenziali dei metalli possono manifestarsi a diversi livelli di complessità biologica: in sistemi biochimici semplici i metalli partecipano in modo essenziale alle reazioni di catalisi enzimatica, ai processi di ossidoriduzione, alla stabilizzazione strutturale delle proteine, alla protezione degli acidi nucleici. Negli animali, nel loro insieme, sono note molte malattie legate alla carenza di questi metalli: così mancanze di ferro, rame e cobalto (come Vit. B_{12}) causano forme di anemia, di zinco insufficienza gonadica, etc. Il problema della essenzialità dei metalli è poi in continua trasformazione e vi sono ora sorprendenti evidenze sperimentali che dimostrano l'essenzialità di molti metalli finora non ritenuti tali (cromo, selenio, etc.) (v. OLIGODINAMICI ELEMENTI). Questi stessi metalli, come già detto, se in quantità eccessiva possono essere tossici. Forme note in patologia umana sono l'emocromatosi per eccesso di ferro, la malattia di Wilson per eccesso di rame, etc.

Non è possibile trattare la farmacologia dei m. p. in modo unitario e pertanto si rimanda alle singole voci. Infatti, solo per esemplificazione, i m. p. si fissano ai vari organi in modo molto diverso e in quantità molto diverse. Per es., il manganese si fissa di preferenza nel fegato, il cadmio sui reni, il piombo sulle ossa. L'organo nel quale il metallo raggiunge le concentrazioni più alte può essere l'organo bersaglio (cadmio-rene) o può solo rappresentare l'organo di deposito (piombo-ossa). La ripartizione nel sangue tra plasma e frazione corpuscolata è spesso ineguale, l'emivita biologica è sensibilmente diversa e le principali vie di escrezione possono variare da metallo a metallo. Infine prescindendo dalle modalità dell'intossicazione (acuta o cronica) e dalla forma chimica del metallo (valenza, sale, etc.), che determinano notevoli variazioni nel quadro clinico dell'intossicazione per ogni metallo, ricordiamo che, ad es., il mercurio è un potente neurotossico e nefrotossico, il cadmio è nefrotossico, il piombo emotossico e neurotossico, etc.

Bibliografia

Brown S. S., *Clinical Chemistry and Chemical Toxicology of Metals*, 1977, Elsevier-North Holland, Amsterdam.
Crepet M., *Medicina del lavoro*, 1979, UTET, Torino.

MARCELLO LOTTI

METALLOPROTEINE: v. PROTEINE.

METAMERIA

F. *métamèrie*. - I. *metamerism*. - T. *Metamerie*. - S. *metameria*.

Modello di organizzazione morfologica che si osserva in animali a simmetria bilaterale e nel quale l'organismo appare costituito da una serie di segmenti più o meno simili (metameri) che si ripetono lungo l'asse longitudinale del corpo. Il primo segmento (*acron* o *cefalidio*) è quello che porta il cervello e gli organi di senso, nell'ultimo (*pigidio*) si apre l'apertura anale; la formazione di nuovi segmenti avviene immediatamente davanti al pigidio, e i segmenti più vecchi sono perciò quelli situati più cefalicamente.

Un'organizzazione tipicamente metamerica si trova nei tre grandi *phyla* degli Anellidi, degli Artropodi e dei Cordati, nei quali i metameri più giovani sono quelli caudali; non si può invece considerare metamerica in senso stretto l'organizzazione segmentale di altri animali, ad es. delle tenie (Platelminti, Cestodi) nelle quali le proglottidi situate all'estremità caudale sono le più mature.

La metameria è *omonoma* quando i segmenti, spesso riconoscibili all'esterno, sono (fuorché naturalmente il primo e l'ultimo) identici o molto simili tra loro; ognuno di essi ha le stesse appendici, gli stessi orifizi, le stesse strutture tegumentarie e gli stessi organi interni (gangli e nervi, muscoli, sacchetti celomatici, nefridi, spesso gonadi e gonodotti). Questo tipo di m. si osserva negli Anellidi.

La m. viene definita *eteronoma* quando i segmenti non sono uguali tra loro e si raggruppano a formare regioni che possono essere morfologicamente assai diverse; si trova tipicamente negli Artropodi nei quali l'organizzazione metamerica, sempre presente nella larva, può nell'adulto essere mantenuta pressoché integralmente o ridursi con la formazione di un capo, di un torace e di un addome.

Nei Vertebrati (*subphylum* dei Cordati) la m. è evidente soprattutto durante lo sviluppo embrionale, in rapporto all'organizzazione segmentale del mesoderma (somiti); sono quindi metameriche la muscolatura del tronco (che nei Ciclostomi e nei Pesci resta visibilmente tale anche nell'adulto) e le strutture nervose, vascolari e ossee in rapporto con questa muscolatura. Nei Vertebrati sono strutture metameriche le vertebre, le costole, i gangli spinali, le radici nervose di senso e di moto, i muscoli segmentali vertebrali e costali, i reni primitivo (pronefro) e intermedio (mesonefro).

I tre *phyla* di animali metamerici rappresentano, per numero di specie, la grande maggioranza degli animali viventi e comprendono le forme di vita più evolute (Insetti, Vertebrati); questo ha naturalmente portato a ritenere che l'organizzazione segmentale possa averne favorito il successo evolutivo. La m. favorisce certamente il movimento degli organismi a simmetria bilaterale, consentendo la flessibilità del corpo; si può inoltre pensare che l'introduzione di varianti evolutive nei segmenti di una struttura morfologicamente ripetitiva possa avvenire con una relativa economia di informazioni genetiche e senza alterare bruscamente il rapporto tra l'intero organismo e l'ambiente. Non vi è tuttavia accordo sull'origine della condizione metamerica dei Cordati, che molti ritengono evoluta indipendentemente da quella degli Invertebrati.

Bibliografia

Cockrum E. L., McCauley W. J., *Zoologia*, 1970, Piccin, Padova.
Dollander A., Fenart R., *Eléments d'embryologie*, 1970, Flammarion, Paris.
Nelsen O. E., *Comparative Embryology of the Vertebrates*, 1953, McGraw-Hill, New York.
Omodeo P., *Biologia*, 1977, UTET, Torino.
Padoa E., *Manuale di anatomia comparata dei vertebrati*, 1969, Feltrinelli, Milano.
Romer A. S., *Anatomia comparata dei vertebrati*, 1977, Piccin, Padova.

SALVATORE RUSSO-CAIA

METAMORFOPSIA

F. *métamorphopsie*. - I. *metamorphopsia*. - T. *Metamorphopsie*. - S. *metamorfopsia*.

Per metamorfopsia s'intende un'ondulazione delle linee rette e pertanto una deformazione delle immagini, generalmente secondaria ad alterazioni della retina. È fenomeno caratteristico delle coroiditi, dipendente dal sollevamento irregolare della retina soprastante all'area di coroide sede del processo flogistico, delle sindromi ma-

culari e del distacco di retina. Esiste anche una m. cerebrale, dipendente da lesioni dell'area visiva — in modo particolare del giro sopramarginale e del giro angolare — e dell'area temporoparietale, come segno di alterazione dell'orientamento spaziale e della percezione della forma e dei contorni.

PAOLA PIVETTI PEZZI

METANO

F. *méthane.* - I. *methane.* - T. *Methan.* - S. *metano.*

Composto corrispondente alla formula CH_4; è il primo termine della serie degli idrocarburi alifatici saturi, o *paraffine*, e può venire considerato come il più semplice composto organico.

Il metano è un gas inodoro, incolore e insaporo. Ha p. m. 16,04; *d* 0,7168 g/l a 0 °C e a 760 mmHg; p. f. −184 °C; p. e. −161,5 °C. È poco solubile in acqua (9 ml per 100 ml di acqua, a +20 °C). Riscaldato a ca. +1000 °C, si decompone in carbonio e idrogeno. Reagisce energicamente col cloro, che sostituisce progressivamente gli atomi di idrogeno. Mescolato con l'aria, il m. brucia se si trova nel rapporto del 5÷15%.

Quando il celluloso delle piante subisce una particolare fermentazione subacquea, si originano diversi prodotti organici gassosi, tra cui predomina il m. che perciò viene anche chiamato *gas delle paludi.* M. si è formato altresì nel corso dei processi che hanno condotto alla formazione dei giacimenti di carbon fossile e di petrolio; esso è perciò chiamato anche *gas delle miniere.* Quando il carbone viene estratto, il m. che si trova negli interstizi si mescola con l'aria (nel rapporto del 3,5÷7,5%) costituendo la pericolosa miscela esplosiva denominata *grisou.* Nel gas naturale, del quale sono noti e sfruttati anche in Italia vari giacimenti, il m. è contenuto nel rapporto del 60÷98%; nel gas illuminante, nel rapporto del 25÷35%. Negli organismi animali (particolarmente negli erbivori) si può trovare m. nel sangue e nei gas intestinali; questi ultimi, in certi casi, ne possono contenere fino al 50%.

Usi. – Il m. viene in gran parte utilizzato come combustibile domestico e industriale; come carburante per autoveicoli ha, rispetto alla benzina, i vantaggi di non richiedere la presenza di additivi antidetonanti (come i piombo-alchili) e di dar luogo in misura molto inferiore all'emissione di sostanze inquinanti coi gas di scarico.

Il m. costituisce inoltre un'importante materia prima per l'industria chimica e le sue trasformazioni fanno parte della petrolchimica; tra le maggiori utilizzazioni chimiche del m. si possono ricordare la produzione del gas di sintesi (impiegato a sua volta per le produzioni dell'ammoniaca e dell'alcol metilico, nonché per le idroformilazioni e per le idrogenazioni), dei clorometani (cloruro di metile, cloruro di metilene, cloroformio, tetracloruro di carbonio), del solfuro di carbonio, dell'acetilene, del nerofumo.

GIORGIO CASTELFRANCHI

METAPLASIA

F. *métaplasie.* - I. *metaplasia.* - T. *Metaplasie.* - S. *metaplasia.*

È termine non sempre usato in modo rigoroso; comunque esso vuol semplicemente significare trasformazione tessutale, cioè possibilità che un determinato tessuto differenziato acquisti le caratteristiche differenziative di un altro. Si comprenderà che buona parte dell'evoluzione ontogenetica dei tessuti e degli organi potrebbe considerarsi metaplastica. In realtà si limita l'uso di questo termine ai casi patologici (anche solo modestamente tali) che intervengono a sviluppo ultimato o pressoché ultimato.

Talora si tratta di una trasformazione nella direzione differenziativa, come un passo ulteriore della differenziazione: per es., la trasformazione malpighiana di rivestimenti epiteliali non malpighiani in visceri che, essendo prolassati verso l'esterno (per es., utero, vescica), avvertono uno stimolo ambientale abnorme e si modificano nel senso delle parti esterne dello stesso apparato (per es., utero → vagina); in qualche caso si ha corneificazione, cioè una metaplasia cutanea di un rivestimento mucoso, sia pure pluristratificato, quando vi siano irritazioni meccaniche croniche (bocca, esofago, etc.). Tutti questi casi hanno avuto anche il nome di *prosoplasia*, ad indicare appunto un avanzamento della differenziazione, già potenzialmente avviata in quella direzione.

Invece vi sono casi di pura trasformazione in assenza di una congruità dimostrabile con stimoli esterni: m. malpighiana (o piatta) degli sbocchi delle ghiandole cervicali del collo uterino anche senza prolasso; m. malpighiana della pelvi renale, della mucosa della cistifellea, dei bronchi, dei dotti prostatici, etc.

La m. è una modificazione reversibile. Se però le cause che l'hanno indotta sono persistenti, si può verificare la trasformazione cancerosa di un epitelio metaplastico (v. EPITELIOMA).

In genere è assai più difficile, però, una m. in senso inverso, cioè la trasformazione di un epitelio malpighiano in uno cilindrico.

Il termine m., significando trasformazione, potrebbe a prima vista essere più congruamente applicato nel caso dei tumori. In realtà i tessuti neoplastici possono assai più facilmente, e con risultati assai più sorprendenti, subire processi metaplastici; ma non può esservi sinonimia tra m. e neoplasia, per molte ragioni, e anche perché nei tumori maligni si verifica anzi spesso — proprio come segno più preciso di malignità — *anaplasia*, cioè incapacità alla differenziazione.

La m. interessa naturalmente anche le cellule mesenchimali e i loro prodotti differenziativi: m. ossea dei connettivi in alcune affezioni infiammatorie di questi; m. cartilaginee, adipose, etc.

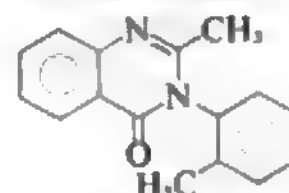
V. anche: CELLULARE PATOLOGIA (III, 1447).

MASSIMO ALOISI

METAPSICHICA: V. PARAPSICOLOGIA.

METAQUALONE

F. *méthaqualone.* - I. *methaqualone.* - T. *Methaqualon.* - S. *metacualona.*

Derivato del chinazolone ad azione ipnotico-sedativa, con la seguente formula di struttura:

Viene impiegata la base, insolubile (N.R.: Fadormir; Quaalude; Revonal) o il cloridrato, moderatamente solubile in acqua (N.R.: Melsedin; Oblioser; Parest). Sono state preparate forme in supposta e per iniezione, ma praticamente il metaqualone è usato soltanto per via orale.

Nell'animale, oltre all'effetto ipnotico, di efficacia simile a quella dei barbiturici, ha quelli anticonvulsivo, miorilassante, anestetico locale e antitosse. Tali azioni non hanno peraltro trovato un'applicazione terapeutica. La tossicità acuta (nel ratto la DL_{50} è di ca. 130 mg/kg per via peritoneale e 330 mg/kg *per os*) e la tossicità cronica sono pure analoghe a quelle dei barbiturici.

Il m. è rapidamente assorbito nel tubo digerente. Nell'uomo, il processo si completa praticamente in 2 h. Viene totalmente metabolizzato (prevalente idrossilazione del gruppo ortotolilico) nell'organismo ad opera degli enzimi microsomali epatici ed è escreto nelle urine e nella bile, per la massima parte in forma coniugata. I fenomeni di assuefazione e di farmacodipendenza che si osservano dopo m. hanno una cospicua componente psichica, anche se sono stati osservati attacchi convulsivi, per improvvisa interruzione dell'uso, in forti consumatori abituali.

Dosi ipnotiche normali non provocano nell'uomo alterazioni del quadro elettroencefalografico del sonno naturale; per dosi superiori viene ridotta la fase oculomotoria rapida (sonno REM). Consigliato a piccole dosi refratte (50-75 mg, 3-4 volte al giorno) anche come sedativo diurno, l'impiego terapeutico principale del m. è come ipnotico, a dosi di 150-300 mg da prendere alla sera. Largamente usata a tale scopo, specie nei paesi anglosassoni, anche l'associazione con difenidramina (N.R.: Mandrax), che porterebbe ad un potenziamento degli effetti.

Anche se sembra provocare minori, ma non rari, disturbi al risveglio, l'impiego del m. non presenta particolari vantaggi nei confronti di quello dei barbiturici. L'introduzione di ipnotici benzodiazepinici, sicuramente meglio tollerati e soprattutto meno pericolosi, ne ha reso oggi ancor meno giustificato l'uso, se non in casi di intolleranza o di insensibilità a questi ultimi.

Per il rilievo di una possibile azione teratogena nell'animale ne è comunque sconsigliato l'impiego durante la gravidanza.

Quali effetti secondari sono state osservate parestesie, agitazione e ansietà prima dell'insorgenza del sonno o, specie se le condizioni ambientali ostacolano l'addormentamento, in luogo di questo.

Un dosaggio eccessivo provoca agitazione, delirio, fenomeni piramidali e convulsioni. Queste manifestazioni sono a volte particolarmente cospicue e prolungate e costituiscono l'aspetto più caratteristico e di difficile controllo del quadro tossico. La depressione cardiaca e respiratoria è in genere meno seria che non con i barbiturici. Sono stati osservati coma profondo per assunzione di 2-3 g, morte per 6-8 g. Sono noti, però, casi di sopravvivenza e di lento recupero, senza residuati permanenti, dopo uno stato comatoso della durata di diversi giorni, anche con dosi assai superiori (45 g in un paziente). Non è conosciuta una terapia specifica contro l'intossicazione. Di scarsa e limitata efficacia la diuresi forzata e la dialisi. Per i fenomeni ipercinetici consigliato l'uso di bloccanti neuromuscolari e non di sedativi.

Ha avuto un larghissimo impiego come «droga», specie insieme ad alcolici, per il suo effetto disinibente, senza depressione o sonnolenza, e per una supposta attività afrodisiaca. L'avvelenamento da m., accidentale o intenzionale, è giunto a costituire in alcuni paesi, durante gli anni '60, una larga parte della casistica dei centri specialistici. Anche se una vera e propria dipendenza è rara, l'abuso del farmaco è un problema sociale di notevole importanza (Pascarelli; Inaba *et al.*). Per tale ragione il m. è stato posto sotto controllo in quasi tutti i paesi e in alcuni, come in Italia, è stato ritirato dal commercio.

Fra i numerosi congeneri, ad azione analoga, sono da citare il mecloqualone, il nitrometaqualone e l'etinazone.

Bibliografia

Ibe K., *Ark. Toxicol.*, 1965, **21**, 179; 289.
Ibe K., *Ark. Toxicol.*, 1966, **22**, 16.
Inaba D. S., Gay G. R. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1973, **224**, 1505.
Pascarelli E. F., *J.A.M.A.*, 1973, **224**, 1512.

FRANCO BONATI

METARAMINOLO: v. SIMPATICOMIMETICI FARMACI.

METASTASI

F. *métastase*. - I. *metastasis*. - T. *Metastase*. - S. *metástasis*.

La riproduzione, nel medesimo organismo, di un processo morboso locale prende il nome di *metastasi* quando il secondo focolaio si forma in seguito a migrazione di cellule abnormi (m. *neoplastica*) o di agenti infettivi (m. *infettiva*). Il limite fra i due processi non è netto nel caso dei tumori provocati da virus oncogeni, dove le m. possono essere la conseguenza sia di una colonizzazione di cellule neoplastiche, migrate dal tumore primitivo, sia della fissazione a distanza di particelle virali, capaci d'indurre la trasformazione neoplastica di cellule normali dell'ospite.

Il fenomeno della riproduzione metastatica è particolarmente importante nel campo dei tumori maligni, la cui pericolosità non dipende tanto dal tumore di origine, che in molti casi può essere asportato o distrutto in maniera radicale, quanto dall'esistenza di micrometastasi, clinicamente inapparenti, destinate a diventare manifeste in un tempo successivo, in sedi dove la loro distruzione è molto problematica o addirittura impossibile, stante anche il carattere di aumentata malignità che esse generalmente possiedono rispetto al tumore di partenza.

La formazione delle m. neoplastiche dipende schematicamente da 4 fattori: 1) debole adesione reciproca delle cellule del tumore di origine che ne favorisce il distacco dalla massa tumorale; 2) mobilità delle cellule neoplastiche; 3) autonomia metabolica di tali cellule; 4) loro potere immunogeno generalmente modesto.

In condizioni fisiologiche, la tendenza delle cellule di un organo ad aggregarsi fra loro varia da un organo all'altro, esistendo tessuti caratterizzati da una forte aggregazione cellulare e tessuti (per es. quello linfatico) dove l'aggregazione è debole, tanto che cellule si distaccano dal tessuto passando nei liquidi circolanti per riaggregarsi eventualmente in una sede diversa. Di conseguenza il confronto fra normale e neoplastico non può essere generico, ma deve avvenire fra un tumore maligno e il tessuto che ne rappresenta la matrice. Si osserva allora che la forza con la quale le cellule di un tessuto sono aggregate fra loro si riduce quando esse subiscono la trasformazione neoplastica. In molti tumori maligni è sufficiente la compressione o lo stiramento della massa neoplastica, dovuti ai movimenti dell'organo in cui il tumore è impiantato, per far passare nella parte venosa del microcircolo numerose cellule tumorali, ciò che può essere favorito anche dalle inevitabili manipolazioni della massa neoplastica durante la sua asportazione chirurgica.

Sperimentalmente la minore mutua adesività delle cellule neoplastiche è stata dimostrata in qualche caso misurando la forza che bisogna esercitare sull'ago di un micromanipolatore per distaccare le cellule di un tumore in confronto a quelle del tessuto sano di origine, oppure dalla maggiore «resa» di cellule neoplastiche isolate che si ottiene, in confronto al normale, agitando una poltiglia di tessuto neoplastico con una soluzione salina isotonica. Notoriamente l'aggregazione cellulare è assicu-

rata in certi casi dai desmosomi, filamenti che uniscono le cellule adiacenti mediante legami chimici covalenti (per es. legami disolfuro), ma prevalentemente da legami non covalenti o da cariche di segno opposto, distribuite, secondo una topologia caratteristica per ogni tessuto normale, sulla membrana cellulare. Tuttavia le forze di adesione più forti sono quelle di Van der Waals, dovute a fluttuazioni di carica di molecole polarizzabili poste sulla superficie di due membrane adiacenti. Tutte queste forze sono operanti solo a distanza minima fra le due membrane cellulari. Se le due superfici si allontanano, diventano prevalenti le forze repulsive di tipo coulombiano, dovute alla prevalenza di cariche negative. La forte negatività delle cellule tumorali (onde la loro maggiore migrazione anodica se vengono sottoposte a un campo elettromagnetico) è dovuta prevalentemente all'ac. sialico degli sfingoglicolipidi di membrana.

L'importanza della mutua adesione delle cellule neoplastiche per la genesi delle m. è dimostrata dall'esistenza di tumori animali, con caratteri morfologici e biochimici di malignità, che non danno m. perché le loro cellule sono fortemente aggregate. Basta iniettare in circolo una sospensione di tali cellule per ottenere una riproduzione del tumore in varie sedi.

Il processo che favorisce l'allontanamento delle cellule neoplastiche dal tumore di origine è la loro mobilità, la quale a sua volta dipende dalla debolezza dell'aggregazione.

In condizioni normali, finché le cellule fanno parte di un tessuto, esse, pur possedendo in potenza la capacità di muoversi, restano immobili a causa dei *messaggi* di tipo inibitorio che ricevono dalle cellule adiacenti. Basta la discontinuazione di un tessuto, a elementi labili o stabili, come accade in caso di ferita, perché le cellule marginali si muovano e si moltiplichino. Si afferma spesso che le cellule neoplastiche sono dotate di una capacità locomotoria superiore al normale, ma ciò non è dimostrato. Come nelle cellule normali, in quelle neoplastiche il meccanismo della locomozione consiste nell'emissione di una sottile lamella citoplasmatica (lamellipodio) che si allunga, prende contatto in alcuni punti con un supporto e successivamente si accorcia contraendo sottili filamenti di struttura simile a quelli della miosina e trascinando verso di sé il corpo cellulare.

Le cellule neoplastiche si muovono in maniera generalmente disordinata, cioè cambiando spesso direzione, ma il tragitto che sono capaci di compiere (ca. 4 mm al giorno) è enorme, dell'ordine di migliaia di volte il diametro cellulare. La migrazione delle cellule neoplastiche è favorita dall'emissione di fermenti proteolitici, che aprono loro la strada in mezzo alle cellule e alle sostanze intercellulari dei tessuti normali circostanti. Probabilmente è con tale mezzo che le cellule neoplastiche migranti superano la barriera dei capillari e delle venule postcapillari, nonché quella dei capillari linfatici. Va sottolineato, tuttavia, che distacco e migrazione di cellule non sono sufficienti perché si abbia m. È noto difatti che, in gravidanza, cellule coriali possono passare in circolo e fissarsi nel filtro capillare polmonare senza peraltro colonizzarvi, andando incontro a fenomeni regressivi e venendo alla fine distrutte.

La disseminazione metastatica delle cellule neoplastiche nell'organismo può avvenire per vie diverse. Si distinguono m. per *contatto*, per *disseminazione*, per *via linfatica* e per *via sanguigna*. Le m. per *contatto*, in verità assai rare, consistono nell'innesto e nella moltiplicazione di cellule neoplastiche sulla superficie di un organo che sia a contatto con un tumore. Per es., un carcinoma della gengiva si può trasmettere alla faccia interna della guancia, un carcinoma del labbro superiore si può innestare nel labbro inferiore, e così via. Il fenomeno è facilitato dall'esistenza di soluzioni di continuità nell'epitelio di copertura dell'organo sano, tali da favorire la vascolarizzazione dell'innesto, mentre è ostacolato dalla flora microbica, sempre presente sulla superficie delle mucose. L'innesto ha maggiore probabilità di attecchire sulle superfici di organi interni ricoperti da una sierosa, ove l'ambiente è asettico. Tuttavia, in tali condizioni il tipo di m. di gran lunga prevalente è quello per *disseminazione*. Questa si può verificare quando un tumore maligno raggiunge la superficie della sierosa, distrugge la membrana e si affaccia direttamente nella cavità, entro la quale cadono e migrano numerose cellule neoplastiche. Le cavità sierose rappresentano un buon terreno di coltura per tali cellule, purché esse siano dotate di una forte attività glicolitica (v. TUMORI), stante la bassa tensione di ossigeno esistente in quelle sedi. Le cellule neoplastiche migrano sulla superficie della sierosa sia per mobilità propria, sia perché trascinate dalle correnti del velo liquido che bagna la superficie della cavità. Per disseminazione esse possono colonizzare anche a distanza notevole dal punto di partenza, simulando a un esame superficiale l'esistenza di un tumore primitivo di un altro organo, come si verifica per es. nei cosiddetti tumori di Krukenberg, neoplasie delle ovaie di derivazione metastatica da carcinomi del tratto gastrointestinale.

Le m. per *via linfatica* sono molto frequenti, tanto che si possono mettere in evidenza in oltre il 50% dei tumori maligni. La penetrazione delle cellule neoplastiche entro i capillari linfatici si verifica con facilità, stante la sottigliezza della parete di questi vasellini. Penetrate entro il lume di un capillare linfatico, le cellule maligne si possono moltiplicare rapidamente nella nuova sede, tanto da infarcire un vaso linfatico tributario dell'organo di origine del tumore per un lungo tratto del suo decorso. Tale processo, indicato col nome di *permeazione*, non si può considerare una m., perché privo del carattere di crescita discontinuata dal focolaio di partenza. Ma molte cellule, trascinate dalla corrente linfatica, vengono veicolate arrestandosi nel primo filtro che trovano sulla loro strada, rappresentato dai linfonodi tributari, ove possono essere distrutte dai meccanismi immunitari oppure si possono alla fine moltiplicare, costituendo un primo focolaio metastatico. Onde la nota pratica chirurgica di asportare i linfonodi tributari di un carcinoma anche se questi appaiono privi di m.; più discutibile invece la pratica di irraggiare i linfonodi satelliti con raggi X, perché l'irraggiamento non sempre distrugge tutte le cellule neoplastiche, mentre sicuramente compromette l'attività di cellule immunocompetenti capaci di distruggere tali cellule. Se il processo di metastatizzazione procede, di linfonodo in linfonodo, le cellule neoplastiche raggiungono alla fine il sistema venoso. In tal modo m. *ematogene* (o per via sanguigna) possono essere la conseguenza di un'iniziale diffusione metastatica per via linfatica.

Altra via di diffusione metastatica è quella *ematogena*, che molti considerano la più importante.

In passato si dava molto rilievo alla regola di Virchow, secondo la quale i carcinomi si diffondono per via linfatica e i sarcomi per via sanguigna; oggi si riconosce che tale distinzione è troppo schematica, per quanto esistano sarcomi immaturi che danno esclusivamente m. ematogene. In tali tumori, a causa della discontinuità della parete endoteliale del microcircolo, le cellule neoplastiche si affacciano direttamente nel lume dei capillari arteriosi e delle venule postcapillari, e di conseguenza il loro passaggio in circolo è molto facilitato.

Oltre che nei vasellini del microcircolo, le cellule neoplastiche possono penetrare anche nelle piccole vene, dopo iniziale invasione dei linfatici dell'avventizia. Al

contrario la parete delle arteriole viene ben difficilmente superata dalle cellule neoplastiche.

Poiché le cellule neoplastiche, una volta penetrate nel lume vasale, seguono passivamente il corso del sangue, è facile prevedere il luogo dove esse avranno la maggiore probabilità di arrestarsi. Quelle che provengono da organi, le cui vene sono tributarie delle vene cave, trovano una prima barriera nel filtro del microcircolo polmonare; quelle provenienti da organi, il cui sangue venoso viene convogliato nella vena porta, la trovano nel microcircolo del fegato; quelle che provengono da tumori polmonari si possono fissare in qualunque punto del microcircolo della grande circolazione; pertanto non si può escludere che esse diano m. anche nello stesso polmone, tramite le arterie bronchiali. Tuttavia il problema della localizzazione delle m. non può essere posto tenendo conto unicamente della topografia dei *filtri* incontrati dalle cellule neoplastiche trascinate dalla corrente sanguigna. E questo per diverse ragioni.

È stato dimostrato sperimentalmente che cellule neoplastiche, che per il loro volume si dovrebbero arrestare nei vasellini del primo microcircolo che incontrano sulla loro strada, sono spesso capaci di passare oltre a causa della loro plasticità e dei movimenti che mettono in atto, senza dimenticare che un eventuale superamento del filtro può essere dovuto anche all'esistenza di *shunts* arterovenosi. Sembra inoltre che l'arresto delle cellule neoplastiche nel microcircolo di un organo piuttosto che di un altro dipenda dall'adesione della membrana delle cellule tumorali a quella delle cellule endoteliali del vasellino, la cui topologia di superficie sarebbe diversa da un organo all'altro. Se l'arresto di cellule neoplastiche dipendesse unicamente da fattori meccanici, dovrebbe esistere una correlazione fra la grandezza di un organo (e quindi l'estensione del suo microcircolo) e la frequenza delle m., cosa che spesso non si verifica. Per es., i carcinomi del polmone dovrebbero dare con grande prevalenza m. nella muscolatura scheletrica, stante la grande massa dei muscoli, cosa che invece non accade. L'arresto delle cellule neoplastiche circolanti può essere ostacolato in questo caso anche dalla mobilità di questi organi, che contraendosi spremono il sangue contenuto nel microcircolo. Un tessuto ove un evento del genere non si verifica è quello osseo, il quale è sede frequente di m. Le frequenti m. ossee dei carcinomi di organi del piccolo bacino, della mammella e della tiroide sono state attribuite a variazioni di pressione nel plesso venoso vertebrale, con inversione di flusso dovuta alle scarse valvole delle vene che lo compongono.

Se si confronta il notevole numero di cellule neoplastiche circolanti nel sangue di un ammalato di tumore maligno con lo scarso numero di m., si deve concludere che la probabilità delle cellule maligne di sopravvivere deve essere minima. L'esame istologico seriato del polmone, in soggetti deceduti per tumori, il cui sangue refluo incontra il microcircolo polmonare come primo filtro, ha dimostrato che il rapporto fra il numero delle m. polmonari e il numero delle cellule neoplastiche presenti nel polmone è piccolissimo. Questi dati permettono di concludere che: 1) la grandissima maggioranza delle cellule neoplastiche circolanti non sopravvive; 2) quelle che sopravvivono e si fissano in un filtro, nella maggior parte dei casi non si moltiplicano sufficientemente per dare una m. nel senso anatomoclinico del termine, cioè restano nella fase di micrometastasi.

Secondo la teoria della sorveglianza immunitaria, le cellule neoplastiche sarebbero distrutte dai linfociti T, mentre quelle presenti in circolo potrebbero essere sensibilizzate da anticorpi specifici e lisate dai fattori del complemento. Rimandando alla voce TUMORI per maggiori notizie sull'immunità antineoplastica, è sufficiente ricordare qui che i tumori spontanei degli animali (ad eccezione di quelli virali) e dell'uomo sono scarsamente immunogeni e che di conseguenza la reazione difensiva dell'organismo contro il tumore, quando esiste, non è sicuramente riconducibile a un meccanismo immunitario semplice. Le cellule neoplastiche possono essere distrutte nell'uomo dai linfociti N, cellule dotate di attività citotossica, presenti sia nei portatori di tumore sia nei soggetti sani, nonché dai macrofagi, prevalentemente da quelli «armati» da anticorpi prodotti dai linfociti B e da linfochine liberate dai linfociti T. Una reazione di rigetto di carattere non immunitario può essere rappresentata dal fenomeno dell'allosteria, per cui cellule dotate di una particolare topologia di membrana non sopravvivono se vengono a contatto con cellule normali dotate di una diversa topologia.

In rari casi l'asportazione del tumore primitivo fa regredire le m. Il fenomeno si manifesta con relativa frequenza nel caso del corionepitelioma, il quale si può considerare come un allotrapianto di un tumore fetale nell'organismo materno e quindi, in quanto dotato di antigeni di istocompatibilità diversi da quelli della madre, soggetto a una reazione di rigetto da parte di questa, quando l'asportazione della massa neoplastica principale permette di concentrare sulle m. l'azione dei linfociti T sensibilizzati. È evidente che, qualunque sia il meccanismo col quale molte cellule neoplastiche sono distrutte, quelle che sopravvivono sono le più maligne, e che la loro espansione clonale darà luogo a una popolazione cellulare più aggressiva di quella di origine. Questo fenomeno viene accentuato dalla cosiddetta *progressione neoplastica* (v. TUMORI). Per questa ragione abbastanza spesso i tumori metastatici sono più maligni del tumore di origine.

È noto dalla clinica che le m. possono fare la loro comparsa anche parecchi anni dopo l'asportazione di un tumore maligno, ciò che equivale a dire che al momento dell'asportazione del tumore dovevano essere presenti micrometastasi, le quali non si sono sensibilmente accresciute per molto tempo. Il lungo periodo di latenza che precede la manifestazione anatomoclinica di una m. può dipendere dal fatto che essa è restata a lungo in stato stazionario, in quanto esisteva un equilibrio fra cellule che si moltiplicavano e cellule che morivano, oppure che la micrometastasi era formata da cellule in fase G_0, cioè da cellule vive incapaci di moltiplicarsi, finché uno stimolo appropriato (ad es., ormonale) non le ha fatte passare nella fase G_1, cioè entrare nel ciclo replicativo. Non si può dimenticare infine che la selezione clonale operata inevitabilmente dalle difese dell'organismo — qualunque esse siano — può condurre all'espansione di un clone che presenta un vantaggio selettivo sulle cellule normali. Tale è il caso di cellule neoplastiche dotate di una glicolisi elevata, di cellule capaci di assumere aminoacidi e proteine dall'ambiente extracellulare con velocità superiore a quella delle cellule normali circostanti, e simili.

La riproduzione metastatica dei più comuni tumori della specie umana varia a seconda dei caratteri del tumore e della sua localizzazione, come specificato nella trattazione dei singoli tumori, alle voci relative. I dati riportati di seguito si riferiscono ai tumori di più frequente osservazione.

I *carcinomi del polmone* per via linfatica danno m. precoci nei linfonodi dell'ilo polmonare e del mediastino e possono dare

un'infiltrazione metastatica diffusa della pleura viscerale; per via sanguigna danno, nell'ordine, m. nel fegato, nei surreni, nel cervello, nello scheletro, nei reni, nella milza e, raramente, nel cuore.

I *carcinomi dell'esofago*, a seconda della loro localizzazione, possono dare m. per via linfatica nei linfonodi mediastinici e cervicali, oppure in quelli iuxtacardiali od epigastrici e per via ematica al polmone; mentre i carcinomi della parte bassa dell'esofago possono dare m. al fegato tramite la vena porta.

I *carcinomi dello stomaco* metastatizzano per via linfatica nei linfonodi perigastrici, dai quali si diffondono a linfonodi più lontani; la localizzazione ai linfonodi sopraclaveari sinistri (segno del Troisier) avviene attraverso la cisterna del Péquet e il dotto toracico. M. polmonari e pleuriche possono avvenire tramite i linfatici transdiaframmatici e mediastinici. Alle m. per disseminazione nella cavità peritoneale si è già accennato. M. ematogene si formano con frequenza nel fegato tramite la vena porta, m. polmonari si possono formare secondariamente alla localizzazione epatica o direttamente tramite le vene esofagee e azygos. Dai focolai polmonari si possono poi formare m. nello scheletro.

I *carcinomi primitivi del fegato* danno m. ai linfonodi dell'ilo epatico, a quelli peripancreatici, a quelli dell'ilo polmonare, e m. per via ematica al polmone e alla pleura.

I *carcinomi della cistifellea* danno m. linfatiche ai linfonodi dell'ilo epatico, al pancreas e al duodeno, e m. ematogene nel fegato per via portale.

I *carcinomi del corpo e della coda del pancreas* danno m. ai linfonodi peripancreatici, gastrici, mesenterici e a quelli dell'ilo epatico; numerose m. ematogene al fegato avvengono per via portale, previa invasione della vena splenica.

I *carcinomi dell'intestino* danno m. per via linfatica ai linfonodi satelliti e per via ematogena al fegato. In certi casi si può avere regressione delle m. linfonodali dopo l'asportazione della massa neoplastica primitiva.

I *carcinomi del rene* danno m. ematogene spesso precedute da estese trombosi neoplastiche della vena renale. Le m. si osservano prevalentemente al polmone, ma anche allo scheletro, all'encefalo, al fegato, etc. Per via retrograda si possono avere m. ematogene al cordone spermatico, all'epididimo, al parametrio, alla vagina. Tuttavia la maggioranza dei focolai neoplastici che si osservano nel rene sono di origine metastatica.

I *tumori della vescica* danno m. ai linfonodi iliaci e m. ematogene che si fissano prevalentemente nel polmone, nello scheletro e nel surrene.

I *carcinomi della prostata* colpiscono per via linfatica i linfonodi regionali e per via ematica danno precocemente m. nelle ossa spugnose del bacino e nella colonna vertebrale. Le localizzazioni metastatiche perineurali sono causa dei vivi dolori che accompagnano la malattia.

Il *seminoma del testicolo* dà m. nei linfonodi lomboaortici e più tardivamente m. ematogene, prevalentemente nel polmone e nel fegato; analogamente si comportano il *corionepitelioma* e il *carcinoma embrionale*.

I *tumori maligni dell'ovaio*, la cui classificazione è tuttora oggetto di discussioni, danno frequentemente m. endoperitoneali, che si possono manifestare come masse neoplastiche multiple adese alla sierosa e anche, in alcuni casi, in forma di tumori-ascite.

I *carcinomi del corpo dell'utero* danno origine a m. relativamente tardive, fenomeno a cui si deve l'elevata percentuale di guarigione dopo isterectomia. Esse possono manifestarsi nei linfonodi pelvici e lomboaortici e anche nell'ovaio; m. ematogene colpiscono di preferenza polmone e fegato.

Le m. del *corioncarcinoma*, della cui reversibilità si è già detto, possono manifestarsi in altre parti dell'utero, nella salpinge, nella vagina e anche nei polmoni, nel cervello, nel fegato, nei reni.

I *carcinomi epidermoidi del collo dell'utero*, a evoluzione generalmente molto lenta, lasciati a se stessi, possono dare m. per via linfatica nei linfonodi parametriali, paracervicali, ipogastrici, iliaci esterni e successivamente in quelli sacrali, iliaci comuni, inguinali, paraortici; le m. ematogene si manifestano preferenzialmente nel fegato, polmoni e scheletro.

I *carcinomi della mammella* danno con notevole prevalenza m. per via linfatica. I linfonodi colpiti per primi sono quelli regionali (ascellari, situati fra i muscoli grande e piccolo pettorale, e mediastinici anteriori), quelli colpiti in un secondo tempo i sottoclaveari e i sottodiaframmatici. Le m. ematogene colpiscono i polmoni, il fegato e le ossa spugnose, ove hanno carattere osteolitico. Altre sedi sono i surreni, le ovaie, l'ipofisi.

I *carcinomi della tiroide* danno più comunemente m. ematogene che si localizzano nello scheletro e nei polmoni, quelle per via linfatica colpiscono i linfonodi cervicali.

L'*osteosarcoma* metastatizza di regola, come prima stazione, nel polmone, dal quale può raggiungere altri organi, fra cui frequentemente lo scheletro; eccezionali le m. nei linfonodi regionali. Lo stesso si può dire del *condrosarcoma*, che tuttavia metastatizza più tardivamente, del *fibrosarcoma*, dell'*emangiosarcoma* e del *rabdomiosarcoma*.

I *sarcomi immaturi* danno m. ematogene prima polmonari, poi in molte altre sedi.

I *melanomi* danno m. sia per via ematica che linfatica; esse si possono manifestare anche dopo molti anni dall'asportazione del tumore primitivo. Nei casi avanzati si trovano spesso m. multiple nel fegato.

Il termine m. viene usato, come si è detto, anche nel campo delle malattie infettive per indicare la formazione di uno o più focolai infiammatori a distanza dal focolaio di origine, dal quale sono manifestamente derivati. Un esempio è il cosiddetto *ascesso metastatico*, che si forma quando cocchi piogeni contenuti in un focolaio purulento vengono veicolati a distanza dalla corrente della linfa e del sangue e si fissano in un altro organo, provocandovi un nuovo ascesso. La migrazione dei germi patogeni, in questo caso, è puramente passiva dato che i cocchi in questione non hanno organuli di locomozione. La disseminazione dal focolaio di origine si verifica in quanto il processo morboso discontinua in qualche punto la parete dei vasellini venosi e linfatici, consentendo il passaggio in circolo di materiale contenente microrganismi (emboli settici), che si fissano nel microcircolo di altri organi oppure nei linfonodi satelliti. Il fenomeno si può verificare anche quando granulociti, contenenti nel loro interno microrganismi non ancora distrutti, migrano attraverso le vie linfatiche e da queste nel circolo ematico, favorendo la disseminazione metastatica del processo morboso. In altri casi una tale diffusione può avere come punto di partenza un trombo settico di un grosso vaso (tromboflebite) in via di disfacimento, oppure derivare da trombi settici formatisi sulle valvole o sulle pareti del cuore, in certi casi di endocardite.

La diffusione metastatica di processi infettivi localizzati non è frequente, in quanto la flogosi tende a circoscrivere l'infezione e a distruggere *in situ* i microrganismi, mentre l'organismo, durante l'evoluzione del primo focolaio, ha il tempo di reagire immunologicamente, rendendo improbabile la colonizzazione degli agenti infettivi in altre parti dell'organismo. Di conseguenza tale diffusione si può avere quando la flogosi non riesce a delimitare l'infezione (ad es. in alcune infiammazioni da streptococchi), oppure quando si ha una caduta delle difese umorali e cellulari dell'organismo. La tbc miliare, nella quale si formano innumerevoli piccoli granulomi metastatici di tipo macrofagico, privi dell'alone di linfociti T, può essere portata come esempio della seconda alternativa.

Una particolare forma di riproduzione metastatica è quella del granuloma lipofagico (v. ELAIOMA), costituito da cisti ripiene di grasso, circondate da un tessuto granulomatoso ricco di cellule giganti e di fibroblasti, che tende a trasmettersi ai linfonodi satelliti per diffusione e migrazione di gocce di grasso che, a loro volta, diventano centri attorno ai quali si organizza un nuovo granuloma.

Bibliografia

Ascenzi A., Mottura G., *Trattato di anatomia patologica*, 1976, UTET, Torino.

Favilli G., *Patologia generale*, 1977, Ambrosiana, Milano.
Prodi G., *La biologia dei tumori*, 1977, Ambrosiana, Milano.
Walther H. E., *Krebsmetastasen*, 1948, Schwabe, Basel.
Willis R. A., *The Spread of Tumours in Human Body*, 1944, Churchill, London.

ENRICO CIARANFI

METASTRONGYLUS GENERE

Genere della famiglia *Metastrongylidae* (*Strongyloidea: Nematoda*), presentante i seguenti caratteri: corpo filiforme, a cuticola liscia; bocca con 2 labbra laterali trilobate. Maschio con spicoli lunghi e sottili, borsa caudale a grandi lobi laterali e piccolissimo dorsale con formula: coste ventrali ben separate, esternolaterale grande e separata dalle altre laterali, mediolaterale grande, posterolaterale rappresentata da una piccola branca nascente dalla mediolaterale, esternodorsale sottile ben separata dalla dorsale, doppia, piccola e sottile. Femmina con estremità posteriore fortemente ricurva su se stessa e vulva vicino all'ano; ovovivipara.

I rappresentanti di questo genere sono normalmente parassiti delle vie bronchiali dei suini, che si infestano ingerendo i lombrichi, ospiti intermedi. La letteratura medica riporta tuttavia alcuni rari casi di infestazione dell'uomo da *M. apri*.

MARCELLO RICCI

METATARSALGIA

F. *métatarsalgie*. - I. *metatarsalgia*. - T. *Metatarsalgie*. - S. *metatarsalgia*.

Sino a qualche anno fa, con il termine metatarsalgia ci si riferiva quasi esclusivamente alla malattia di Thomas Morton o neuroma del nervo interdigitale, che, come vedremo più sotto, rappresenta solamente un aspetto, e certo non il più importante, di questo capitolo di patologia. M., infatti, significa «dolore dell'avampiede» e, considerata in questo senso, la sua frequenza è così elevata da farla ritenere la causa statisticamente più importante di un piede doloroso.

La m. colpisce quasi esclusivamente il sesso femminile (ca. 90% dei casi) e ciò non è dovuto soltanto ad una naturale predisposizione, ma, certamente, anche all'uso di calzature a tacco alto e punta stretta.

Molte le cause che determinano una m.; il loro inquadramento è opera di AA. moderni che si sono interessati a questo argomento, in particolare Lelièvre e Viladot. A quest'ultimo, uno studioso spagnolo, va il merito di una classificazione che per la sua chiarezza e completezza deve essere riportata (tab. I).

I tre principali gruppi nei quali le m. possono essere inquadrate sono quindi: il gruppo delle alterazioni biomeccaniche, il più frequente e importante; il gruppo delle affezioni localizzate all'avampiede senza alterazioni biomeccaniche; e infine il gruppo delle affezioni generali o a distanza, con precoce e importante interessamento dell'avampiede.

Prenderemo qui in considerazione solo i principali quadri di ogni gruppo, accennando appena a quelli meno frequenti.

Metatarsalgie da alterazioni biomeccaniche

Pur nella varietà dei singoli quadri, queste m. hanno delle caratteristiche comuni che sono rappresentate principalmente dal dolore al carico in corrispondenza della zona di appoggio metatarsale. Oltre a ciò, si rilevano sul piano cutaneo, callosità particolarmente evidenti, dove si verifica il sovraccarico e, a livello dei tessuti profondi, degli igromi più o meno voluminosi che possono dar luogo, a seguito di fatti infiammatori, a vere e proprie borsiti. Frequenti anche, nei casi più avanzati, le alterazioni articolari (lussazioni e sublussazioni metatarsofalangee) e le alterazioni ossee sotto forma di periostiti.

Fra le m. da sovraccarico anteriore ricordiamo quelle che si manifestano nel piede equino e nel piede cavo. In entrambe queste condizioni l'avampiede è sovraccaricato; aumentando l'angolo formato fra il piano d'appoggio e

TAB. I. CAUSE DI DOLORE NELL'AVAMPIEDE (da Viladot)

I. Alterazioni biomeccaniche

1. Sovraccarico di tutto l'avampiede:
   a) nel piede equino;
   b) nel piede cavo.
2. Irregolare distribuzione del carico nell'avampiede:
   a) sindrome da insufficienza del primo raggio:
      forma acuta: malattia di Deutschländer;
      forma cronica:
         cause: debolezza del primo raggio;
         conseguenze: ipercheratosi; borsite; lussazione delle dita intermedie; periostite;
   b) sindrome da sovraccarico del primo raggio:
      alluce rigido;
      sesamoidite;
   c) sindrome da insufficienza dei raggi intermedi:
      di origine congenita;
      da malattia neurologica;
      iatrogena;
   d) malformazioni delle dita:
      alluce (alluce valgo, etc.);
      quinto dito (quinto varo, etc.);
      dita intermedie (dito a martello, etc.).

II. Malattie localizzate nell'avampiede

1. Affezioni ossee:
   a) malacia: malattia di Köhler e di Thiemann;
   b) osteiti acute e croniche;
   c) tumori benigni e maligni.
2. Affezioni articolari:
   artriti infettive: acute e croniche.
3. Patologia dello spazio intermetatarsale:
   a) malattia o cosiddetto neuroma di Morton;
   b) sindrome dolorosa del secondo spazio.
4. Affezioni delle parti molli:
   a) ipercheratosi e borsiti;
   b) verruche;
   c) radiodermiti;
   d) epidermofitosi;
   e) patereccì;
   f) tumori ungueali e periungueali.

III. Malattie generali

1. Lesioni neurologiche:
   a) sindrome del canale del tarso;
   b) affezioni dei tronchi nervosi;
   c) algodistrofie riflesse;
   d) lesioni del S.N.C.
2. Malattie vascolari:
   a) sindromi funzionali: malattia di Raynaud, eritromelalgia, etc.;
   b) sindromi acute: trombosi ed embolia;
   c) sindromi croniche: malattie ischemizzanti;
   d) lesioni da freddo.
3. Malattie articolari:
   a) artrite reumatoide;
   b) spondiloartrite anchilopoietica.
4. Alterazioni metaboliche:
   a) gotta;
   b) diabete.

Fig. 1. *A sinistra*: insufficienza del 1° raggio: alluce addotto (secondo altri AA. *abdotto*, in quanto riferito al piano sagittale mediano del tarso), 2° e 3° dito a martello. *A destra*: radiograficamente è evidente la divergenza dei metatarsali, la convergenza delle dita e la lussazione della 2ª e 3ª metatarsofalangea. (*Osservazione Ghisellini*).

l'asse metatarsale, si verifica un'iperestensione falangea che toglie l'aiuto dell'appoggio digitale alle teste metatarsali già esposte ad un carico eccessivo. L'iperestensione falangea, a causa del conseguente arretramento dell'inserzione dei muscoli interossei, concorre all'incremento progressivo della deformità, producendo la deformità *en griffe* delle dita, di osservazione frequente.

Sia il piede equino che il piede cavo, quando il trattamento conservativo, prevalentemente ortotico, risulta insufficiente, debbono essere corretti chirurgicamente, con tecniche operatorie ora limitate alle parti molli, ora agenti direttamente sullo scheletro.

Metatarsalgie da insufficienza del 1° raggio, dei raggi intermedi e da deformità delle dita

Sono le più frequenti; il quadro classico è quello di natura congenita (piede di Dudley Morton) per brevità e adduzione del 1° metatarsale e conseguente divaricamento a ventaglio dei metatarsali intermedi. Questi ultimi risultano sovraccaricati con la secondaria conseguenza di lussazione, specie della 2ª e 3ª metatarsofalangea (fig. 1).

Le dita assumono un andamento convergente con alluce addotto, 5° dito varo e 2° dito frequentemente atteggiato «a martello». Oltre a queste cause congenite, si riconoscono cause acquisite, in specie iatrogene, quale risultato di certe tecniche chirurgiche per alluce valgo che comportano ampie resezioni metatarsali o falangee e osteotomie metatarsali. Pur esistendo una varietà acuta di questa m. (frattura delle reclute o frattura occulta del 3° metatarsale o malattia di Deutschländer) la più frequente è la varietà cronica, nella quale compaiono in modo paradigmatico le principali e caratteristiche alterazioni comuni alle m. da alterazioni biomeccaniche, come precedentemente descritte. Il trattamento fisioterapico e quello ortotico (con l'uso di particolari plantari) sono riservati ai casi iniziali o lievi: per i casi più gravi sono stati ideati numerosi interventi chirurgici che hanno in comune l'obiettivo di ripristinare, nel modo migliore, un equilibrato appoggio di tutte le teste metatarsali. Meno frequenti le sindromi da sovraccarico del 1° raggio, dovute essenzialmente all'«alluce rigido» conseguente all'artrosi della prima metatarsofalangea. Questa localizzazione, come ogni altra forma artrosica, può essere di tipo primario o secondario a preesistenti alterazioni, quali fratture, artrite gottosa, interventi chirurgici, etc. Il trattamento può essere anche in questi casi conservativo o cruento.

Un aspetto particolare del sovraccarico del 1° raggio è l'infiammazione, per appoggio scorretto, dei due sesamoidi del 1° metatarsale: cosiddetta «sesamoidite». Il trattamento è in questi casi generalmente conservativo (plantari idonei e infiltrazione locale di preparati corticosteroidei).

Le *sindromi da insufficienza dei raggi intermedi* sopravvengono, come dice la definizione, quando viene a mancare l'appoggio sui metatarsali centrali. La patogenesi può essere congenita (aplasia o ipoplasia dei raggi intermedi), neurogena (piede cavo neurogeno con accentuazione della volta trasversa) o iatrogena, quale risultato di una resezione eccessiva o esclusiva dei metatarsali centrali, e conseguente sovraccarico del 1° e del 5°. Il trattamento potrà essere ortotico nei casi lievi mentre in quelli più gravi si renderà necessario un riallineamento chirurgico dei metatarsali.

Le *deformità delle dita* rappresentano un altro capitolo delle m. da alterazioni biomeccaniche. Ricordiamo brevemente queste deformità, perché alcune di esse, come per es. l'alluce valgo, sono ampiamente trattate in altra sede.

Il dito «a martello», il dito «a collo di cigno» e la flessione dell'interfalangea distale sono deformità che colpiscono le dita intermedie e che determinano dolori il più delle volte ribelli alla terapia medica e tali da indirizzare verso un trattamento correttivo chirurgico.

A carico del 1° dito il quadro più comune è quello dell'alluce valgo, per la cui descrizione si rinvia alla voce PIEDE E COLLO DEL PIEDE.

Altre deformità a carico di questo raggio sono l'alluce flesso e l'alluce varo. Nel primo caso, come dice il nome, si nota la flessione dorsale del 1° metatarsale, la flessione plantare della falange basale e l'iperestensione di quella distale.

In corrispondenza della metatarsofalangea si determina una sporgenza del dorso del piede che volgarmente è detta «cipolla dorsale» (Viladot).

Nell'alluce varo, invece, il dito è deviato all'interno e può giungere a formare un angolo quasi retto con il piede.

Per ambedue queste deformità il solo trattamento efficace è quello chirurgico.

A carico del 5° dito la deformità più comune è il *quinto dito varo*, determinato dalla contemporanea deviazione esterna del 5° metatarsale e interna del 5° dito; l'anomalia può essere congenita (e in questo caso quasi sempre bilaterale) o acquisita, quale si verifica nel piede triangolare da insufficienza del 1° raggio, come già descritto. Il trattamento, dopo un tentativo conservativo, sarà in genere cruento.

Metatarsalgie da malattie localizzate all'avampiede

Sono state elencate nella classificazione di Viladot e molte di esse (osteiti, artriti, verruche, patereccі, neoplasie, etc.) non hanno in realtà alcun'altra caratteristica oltre alla sede.

Ricordiamo quindi solamente quelle legate alla patologia dello spazio intermetatarsale e precisamente: la malattia di Morton e la sindrome dolorosa del 2° spazio.

La prima forma, come abbiamo detto, è stata per molti anni considerata l'unica e vera m.: descritta per la prima volta da Thomas Morton, nel 1876, la m., che colpisce in genere persone adulte e preferibilmente di sesso femminile, si manifesta clinicamente con dolori violenti e improvvisi, che insorgono generalmente a livello del 3° spazio intermetatarsale per irradiarsi a tutto l'avampiede. L'obiettività è in genere assolutamente negativa e anche soggettivamente, nei periodi intervallari fra le crisi dolorose, non si rileva di solito alcun sintomo. Si tratterebbe di una neurite microtraumatica (Betts; Ottolenghi e coll.; Viladot) talora con produzione di un neuroma o pseudoneuroma, la cui localizzazione prevalente al 3° spazio intermetatarsale troverebbe giustificazione nella situazione anatomica della regione, per il fatto, cioè, che frequentemente il nervo plantare interno del 3° spazio è di volume nettamente superiore agli altri (e di qui la sua maggiore vulnerabilità), perché costituito dalla confluenza di rami provenienti dal plantare interno e dal plantare esterno (fig. 2).

nervo plantare interno
nervo plantare esterno
sede del neuroma di Morton

Fig. 2. Schema illustrante la situazione anatomica delle formazioni nervose dell'avampiede che giustifica la più frequente localizzazione del neuroma di Morton al terzo spazio intermetatarsale. (*Da Viladot, modificata*).

Il trattamento, inizialmente medico o comunque incruento (infiltrazione di anestetici, associati o meno a cortisonici), sarà, in caso d'insuccesso, chirurgico, con resezione della zona patologica del nervo.

Di più recente descrizione è la sindrome del 2° spazio intermetatarsale (Serre e coll., 1973), che clinicamente si manifesta con dolori acuti a tale livello a causa dell'infiammazione della pseudoarticolazione esistente fra la 1ª e la 2ª metatarsofalangea: il trattamento è conservativo, con infiltrazioni cortico-anestetiche locali, che rapidamente portano alla remissione della sintomatologia.

Metatarsalgie da malattie generali

Quest'ultimo gruppo è naturalmente quello meno caratteristico, poiché in esso vengono elencate tutte quelle affezioni che possono clinicamente manifestarsi con dolori localizzati all'avampiede.

Vengono quindi considerate affezioni di diversa natura (neurologica, vascolare, articolare, metabolica) che trovano una più ampia descrizione nelle voci ad esse dedicate e che hanno in comune solo il fatto di poter essere responsabili di una m.

Ricordiamo brevemente, per la sua specifica localizzazione e per i problemi terapeutici che induce, la sindrome del canale del tarso, descritta da Kerck nel 1962: è una vera sindrome «da intrappolamento» per costrizione in questo canale osteofibroso inestensibile del nervo tibiale posteriore nel momento in cui si divide nel plantare esterno e nel plantare interno.

Quando tale costrizione si manifesta, ne conseguono segni soggettivi e obiettivi intuibili; più evidenti i primi, che si esprimono come parestesie e dolori, irradiati soprattutto all'avampiede.

Il trattamento potrà essere inizialmente conservativo (infiltrazioni cortico-anestetiche); in caso di insuccesso, chirurgico (ampia apertura del canale del tarso).

Bibliografia

Betts L. O., *Med. J. Aust.*, 1940, 514.
Deutschländer H., *Dtsch. Zbl. Chir.*, 1921, **39**.
Kerck J., *J. Bone Joint Surg.*, 1962, **44 A**, 180.
Lelièvre J., *Pathologie du pied*, 1967, Masson, Paris.
Morton D., *The Human Foot*, 1948, Columbia Univ. Press., New York.
Morton D., *Human Locomotion and Body Form*, 1962, Williams & Wilkins, Baltimore.
Morton T., *On Cases of Pain Affection of the Foot*, 1876, Med. Times, Philadelphia.
Ottolenghi C., Petracchi J., Schajowicz P., *Bol. Soc. Argent. Circ. Ortop.*, 1948, 7, 262.
Serre H., Simon C. *et al.*, *Podologie*, 1973, 1, 10.
Viladot A., *Patologia clinica dell'avampiede*, 1975, Verduci, Roma.

FRANCO GHISELLINI

METATARSO: v. ARTO, *arto inferiore* (II, 1215); PIEDE E COLLO DEL PIEDE.

METATARSO-FALANGEE ARTICOLAZIONI: v. ARTO, *arto inferiore* (II, 1220); PIEDE E COLLO DEL PIEDE.

METATARSUS VARUS CONGENITUS

Con la denominazione *metatarsus varus congenitus* o, come preferisce Lelièvre, *pes adductus,* s'intende una malformazione congenita che rientra nel più ampio capitolo del piede torto. Monolaterale o bilaterale, può coesistere o meno con altre deformità. Clinicamente l'avampiede appare addotto in modo brusco a livello dell'articolazione di Lisfranc, sicché, tra avampiede e retropiede, viene a costituirsi un'evidente angolazione. Per contro, il bordo esterno del piede risulta convesso con apice in corrispondenza della base del 5° metatarsale. Viladot e coll. danno importanza, nella genesi e nella stabilizzazione della deformità, ad uno stato di contrattura dell'adduttore dell'alluce. Anche i radiogrammi dimostrano che l'anomalia è localizzata principalmente a livello dell'interlinea di Lisfranc. Di solito il danno maggiore è estetico, poiché la malformazione è poco dolorosa. Nelle prime settimane di vita si ricorre alla correzione incruenta mediante gessi correttivi, cui potrà fare seguito, negli anni, l'uso di calzature ortopediche. Nei casi, non frequenti, nei quali il trattamento incruento risulta insufficiente si ricorre alla terapia chirurgica per la quale sono state proposte svariate tecniche. Negli adulti l'intervento di elezione è la resezione-artrodesi a base esterna della articolazione di Lisfranc.

Bibliografia
Goidanich I. F., *Compendio di ortopedia e traumatologia,* 1958, Calderini, Bologna.
Lelièvre J., *Pathologie du pied,* 1971, Masson, Paris.
Viladot A., *Patologia e clinica dell'avampiede,* 1975, Verduci, Roma.

FRANCO GHISELLINI

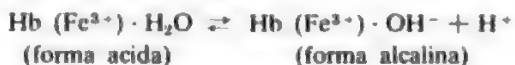
METAZOI: v. ZOOLOGIA.

METEMOGLOBINA

Sin.: ferriemoglobina; raro: emiglobina. - F. *méthémoglobine.* - I. *methemoglobin.* - T. *Methämoglobin.* - S. *metahemoglobina.*

La metemoglobina [MetHb] è il prodotto di ossidazione del ferro ferroso del gruppo eme dell'emoglobina (v. EMOGLOBINE) a ferro ferrico. L'ossidazione dell'Hb a MetHb può ottenersi con varie sostanze, ad es., ferricianuro e nitriti, od ossigeno molecolare.

Nella MetHb la sesta posizione di coordinazione del ferro ferrico dell'eme è occupata da una molecola d'acqua o da uno ione ossidrile. L'acqua di coordinazione si dissocia secondo lo schema:

$$\text{Hb}\,(Fe^{3+})\cdot H_2O \rightleftarrows \text{Hb}\,(Fe^{3+})\cdot OH^- + H^+$$
$$\text{(forma acida)} \qquad \text{(forma alcalina)}$$

Non è quindi un fatto sorprendente che lo spettro della MetHb vari con il pH. A pH acido la MetHb appare bruno-scura in soluzioni concentrate e giallo-verde in quelle diluite. Il suo spettro presenta nel visibile due massimi, a 500 e 630 nm, e banda di Soret a 405 nm (fig. 1). La MetHb acida è la forma presente a pH fisiologico. A pH alcalino la MetHb è più rossastra: presenta due massimi, differenti, nel visibile, a 540 e 575 nm, e banda di Soret a 410 nm. Alcune rassomiglianze chimicofisiche tra ossiemoglobina e MetHb alcalina hanno portato alcuni studiosi a ritenere che il ferro dell'eme dell'ossiemoglobina sia nello stato ferrico a basso *spin.* Entrambe le forme di MetHb sono paramagnetiche: la forma acida ha un momento magnetico di 5,77 μ_B, che corrisponde quasi perfettamente al valore di 5 elettroni disappaiati; la forma alcalina ha momento magnetico di 4,4 μ_B ed è una miscela di forme ad alto e basso *spin,* il cui rapporto dipende dalla temperatura.

Tra i derivati della MetHb la cianometemoglobina è ottenuta per aggiunta di cianuro alla MetHb. Questo derivato è assai stabile e il ligando può essere rimosso solo con difficoltà; il derivato è, inoltre, assai resistente alla denaturazione. Il suo spettro di assorbimento nel visibile mostra un singolo massimo a 540 nm, ciò che rende utile l'uso del derivato nella determinazione della concentrazione dell'Hb. Si tratta di un complesso a basso *spin.* La MetHb può legare all'atomo di ferro altri ligandi, quali il fluoruro, l'imidazolo e il cianato. Alcuni di questi derivati sono stati oggetto di estese indagini strutturali e funzionali.

L'effetto della MetHb sulla fisiologia respiratoria è d'importanza clinica: in sua presenza la curva di dissociazione dell'Hb per l'ossigeno è alterata e, di conseguenza, l'ossiemoglobina cede con maggiore difficoltà l'ossigeno ai tessuti.

In condizioni fisiologiche la MetHb è presente in piccole quantità (1-2% della emoglobina totale) negli eritrociti, dove si forma continuamente e dove continuamente viene ridotta attraverso sistemi enzimatici (principalmente ad opera della NADH-MetHb-reduttasi). Il *deficit* di questo enzima (detto anche diaforasi) è responsabile della metemoglobinemia congenita. Il mantenimento della MetHb ai livelli fisiologici richiede un equilibrio tra la sua velocità di formazione e quella di riduzione: la capacità di riduzione dell'Hb posseduta dall'eritrocita è ca. 250 volte maggiore della sua capacità di ossidazione: perciò una cianosi evidente s'instaura nell'organismo umano solo quando il livello di MetHb raggiunge valori

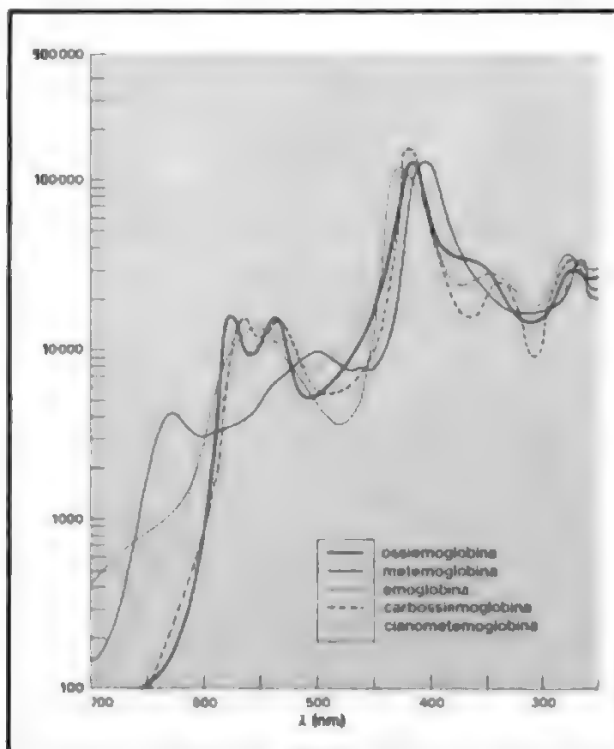



Fig. 1. Spettri di assorbanza di alcuni derivati dell'emoglobina: in ascissa, lunghezza d'onda (λ); in ordinata, estinzione molare (ε). Tutti i derivati presentano un'alta assorbanza fra 400 e 440 nm (banda di Soret).

di 1,5-2,0 g/100 ml di sangue, cioè solo quando tale equilibrio sia stato fortemente compromesso. Nei pazienti affetti da metemoglobinemia congenita si hanno, in generale, livelli di MetHb compresi tra il 10 e il 40% della Hb totale; livelli simili si raggiungono per somministrazione di alcune sostanze. In tutti questi casi tali livelli vengono tollerati con l'instaurarsi di una sintomatologia modesta, attribuibile alla diminuita capacità di trasporto dell'ossigeno da parte del sangue. La concentrazione letale di MetHb nell'uomo è stata valutata al di sopra del 70%. Poco è noto circa i processi fondamentali della lenta ma continua formazione negli eritrociti di MetHb in condizioni fisiologiche. Il gruppo eme è protetto dall'eccessiva ossidazione da catene aminoacidiche laterali fortemente idrofobiche. Mentre l'ossiemoglobina è relativamente più stabile all'ossidazione, la velocità di autossidazione è proporzionale alla concentrazione di deossiemoglobina. Una protezione contro l'ossidazione è esercitata, inoltre, da processi metabolici attivi: specialmente la glutatione-perossidasi, che decompone l'acqua ossigenata (che può venire impegnata nella formazione di MetHb) ad acqua mentre il glutatione (GSH) è ossidato a GSSG. Svolgono un ruolo fisiologicamente assai meno rilevante, rispetto alla NADH-MetHb-riduttasi, nella riduzione intraeritrocitaria della MetHb: l'ac. ascorbico (probabilmente senza intervento di enzimi), la NADPH-deidrogenasi e il GSH (anch'esso non enzimatico).

Per ciò che riguarda il ruolo della MetHb nel catabolismo dell'Hb, esso non è stato ancora ben definito; comunque non sembra che la MetHb ne sia un intermedio essenziale.

Metodo di dosaggio della metemoglobina

Il metodo spettrofotometrico di Evelyn e Malloy è il più utilizzato per la sua semplicità e per la validità dei risultati ottenuti. Tale metodo è basato sul fatto che la MetHb ha un picco caratteristico a ca. 630 nm e che scompare per la sua trasformazione in cianometemoglobina per trattamento con cianuro di potassio. Un'aliquota del campione in esame viene trattata con ferricianuro di potassio (0,152 *M*) per trasformare tutta l'Hb in MetHb: essa viene letta a 630 nm (A_1T); successivamente viene trattata con cianuro di potassio (0,077 *M*) per essere trasformata in cianometemoglobina: anch'essa viene letta a 630 nm (A_2T); una seconda aliquota del campione viene letta a 630 nm (A_1B) e successivamente trattata con cianuro di potassio in modo da trasformare tutta la MetHb preesistente in cianometemoglobina e letta a 630 nm (A_2B). La MetHb nel campione, in % di emoglobina totale, è data da:

$$\frac{A_1B - A_2B}{A_1T - A_2T} \cdot 100$$

Bibliografia

Amiconi G., Antonini E. *et al.*, *Emoglobina: struttura, funzione e ruolo fisiologico*, 1975, Tamburini, Milano.
Antonini E., Brunori M., *Hemoglobin and Myoglobin in Their Reactions with Ligands*, 1971, North-Holland, Amsterdam.
Evelyn K. A., Malloy H. T., *J. Biol. Chem.*, 1938, **126**, 655.
Lehamann H., Huntsman R. G., *Man's Hemoglobins*, 1974, 2 ed., North-Holland, Amsterdam.

MARINO MARINUCCI

METEMOGLOBINEMIA

F. *méthémoglobinémie*. - I. *methemoglobinemia*. - T. *Methämoglobinemie*. - S. *metahemoglobinemia*.

La quota di emoglobina nei globuli rossi che, per ragioni fisiologiche o patologiche, viene ossidata dalla forma ferrosa (bivalente) a quella ferrica (trivalente), e che pertanto non può più legarsi all'ossigeno, si chiama *metemoglobina* (MetHb). Normalmente il globulo rosso possiede tutta una serie di meccanismi enzimatici mediante i quali l'emoglobina, adibita al trasporto dell'ossigeno, viene protetta dall'azione ossidante di prodotti chimici e farmaceutici. Infatti, attraverso la demolizione del glicoso a piruvato e lattato, vengono prodotti i coenzimi piridinici NADH ed NADPH, che servono a mantenere allo stato ridotto (funzionale) sia l'emoglobina (per mezzo della metemoglobin-reduttasi NADH-dipendente o diaforasi) sia il glutatione (mediante la glutation-reduttasi NADPH-dipendente). Questo tripeptide, mediante i suoi gruppi SH, contribuisce anch'esso a mantenere l'emoglobina allo stato funzionale. Nel globulo rosso normale la metemoglobina che si viene continuamente formando viene ridotta ad emoglobina proprio attraverso la metemoglobin-reduttasi e l'azione riducente del glutatione (GSH) e dell'ac. ascorbico presente nel sangue. Nel soggetto normale è presente una piccola quota di metemoglobina, che non supera l'1%.

Questi brevi cenni possono essere utili a far comprendere il meccanismo fisiopatologico che è alla base delle due forme principali di metemoglobinemia, quella *congenita*, da deficienza di metemoglobin-diaforasi, e quella *acquisita*, nella quale l'enzima ha un'attività normale, ma farmaci o sostanze tossiche ne ostacolano la funzione. Diverso è il caso della m. da anormalità congenita della parte globinica dell'emoglobina, nota come emoglobinopatia M (v. EMOGLOBINOPATIE, V, 1430).

Deficienza congenita di metemoglobin-reduttasi (diaforasi)

Questo difetto enzimatico viene trasmesso con modalità autosomica recessiva. Dal punto di vista elettroforetico, l'enzima sembra normale, tuttavia ne sono state descritte alcune varianti (Kaplan *et al.*). Dal punto di vista clinico, il sintomo principale consiste nella cianosi, senza ippocratismo digitale, cianosi che nei casi di deficienza enzimatica grave assume un colore violetto e un aspetto estetico negativo e può essere associata a policitemia (secondaria). Concentrazioni di metemoglobina del 10-25% sono ben tollerate e solo livelli del 30-40% possono comportare lieve dispnea da sforzo e cefalea. Si tratta in realtà di pazienti «più blu che malati». Tale rara deficienza enzimatica è stata descritta in famiglie di eschimesi, indiani, europei, cinesi, etc. In qualche caso la deficienza di metemoglobin-reduttasi è risultata associata a ritardo mentale, oltreché a carenza di glutation-reduttasi, senza che però si potesse stabilire un rapporto causale sicuro fra deficienza enzimatica e intellettiva (Jaffè *et al.*).

Anche in due casi di fratellini calabresi, descritti da Ajmar e coll. vi era associata una deficienza di glutation-reduttasi. I globuli rossi dei due soggetti, marcati con ^{51}Cr e trasfusi in due soggetti sani, venivano distrutti dalla primachina somministrata giornalmente ai recettori. Tuttavia la distruzione di questi globuli rossi potrebbe essere imputata sia alla deficienza di metemoglobin-reduttasi che a quella di glutation-reduttasi.

La somministrazione, frazionata nella giornata, di ac. ascorbico o di blu di metilene riduce quasi completamente la cianosi intensa (violetta) in tutti i casi di deficienza di metemoglobin-reduttasi.

Metemoglobinemia da emoglobina M

Questa seconda forma ereditaria di m. non è legata a difetti enzimatici eritrocitari, bensì ad anormalità dovute a

sostituzioni aminoacidiche a livello delle catene α o delle catene β. Dalle prime descrizioni di Hörlein e Weber, in Germania, si è giunti a identificare numerose varianti di emoglobina M (v. EMOGLOBINOPATIE). Anche queste forme entrano nella diagnosi differenziale delle cianosi ereditarie, accanto alla m. da deficienza di diaforasi, e alla cianosi delle cardiopatie congenite. A differenza delle m. da deficienza di diaforasi, questi casi non si giovano dell'introduzione di ac. ascorbico e di blu di metilene, a causa della configurazione molecolare interna delle emoglobine M, che impedisce la riduzione del ferro dallo stato ferrico a quello ferroso.

Metemoglobinemia da farmaci o sostanze tossiche

Il meccanismo mediante il quale farmaci o sostanze tossiche possono provocare m. in soggetti normali (senza deficienza di metemoglobin-reduttasi) consiste nel soverchiamento delle capacità riduttive dell'enzima eritrocitario da parte di sostanze aventi capacità ossidanti. Ciò risulta più comune nei bambini, in cui vi è fisiologicamente una bassa attività di diaforasi. Questo è il caso dei nitriti, potenti agenti riducenti (attraverso la generazione di H_2O_2?), anilina, fenacetina, sulfonamidi, nitrobenzene, nitrotoluene, etc. Sono specialmente pericolosi l'acqua di pozzo contenente nitrati (che nello stomaco si convertono in nitriti) e, per quanto riguarda i neonati, il contatto con panni colorati all'anilina o con altri coloranti tossici. Il ferro dell'eme può essere ossidato direttamente dal ferricianuro, dal tartrato ferrico, dal rame bivalente, da cromati, clorati, da certi chinoni e dall'allossana.

I segni clinici provocati da tassi di metemoglobina superiori alla norma, cioè quelli propri dell'anossia, sono direttamente proporzionali alla quantità e alla rapidità con cui si forma la metemoglobina. Livelli di metemoglobina del 20-30% si accompagnano a dispnea, tachicardia, cefalea, affaticabilità, lipotimia, nausea, anoressia e vomito. Sonnolenza e *stupor* si osservano per concentrazioni intorno al 55-60%; valori oltre il 70% sono probabilmente letali. È da rilevare che i sintomi di tossicità che si notano nelle m. di grado elevato sono superiori ai sintomi clinici che si riscontrano in casi di anemia di pari gravità. Si ritiene, pertanto che, nei casi di grave m., i sintomi di tossicità presenti, e non riferibili alla diminuita quantità di ossiemoglobina funzionale, siano dovuti all'effetto prodotto dalla sostanza metemoglobinizzante direttamente sui tessuti.

Bibliografia

Ajmar F., Gaetani G. F. *et al.*, *Br. J. Haematol.*, 1972, **23**, 2.
Hörlein A., Weber G., *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1948, **735**, 476.
Jaffè E. R., *Am. J. Med.*, 1966, **41**, 786.
Kaplan J., Beutler E., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1967, **29**, 605.
Williams W. J., Beutler E. *et al.*, *Hematology*, 1977, McGraw-Hill, New York.
Wintrobe M. M., *Clinical Hematology*, 1975, Lea & Febiger, Philadelphia.

EMANUELE SALVIDIO

METENAMINA

Sin.: esametilentetramina; N.R.: Urotropina. - F. *méthénamine*. - I. *methenamine*. - T. *Methenamin*. - S. *metenamina*.

La metenamina si presenta come una polvere bianca, cristallina e inodore. È solubile in 1,5 parti di acqua, in 8 parti di alcol e in 12 di cloroformio; è insolubile in etere. Ha la formula bruta $C_6H_{12}N_4$; p. m. 140,2. È incompatibile con tannini e agenti ossidanti; è decomposta da acidi e da sali acidi. In soluzione acquosa (3,68%) è isosmotica con il siero e causa emolisi degli eritrociti.

La m. è facilmente assorbita dal tubo gastroenterico ed è rapidamente eliminata in forma immodificata con le urine. Nelle urine acide è idrolizzata con liberazione di formaldeide; la stessa reazione avviene nel succo gastrico acido e riguarda ca. il 10-30% della dose somministrata. Viene usata nel trattamento delle infezioni delle vie urinarie, particolarmente quelle causate da *Escherichia coli*. La dose è di 0,5-2 g al giorno, *per os*. Può provocare, per massiva liberazione di formaldeide, irritazione della vescica con stranguria ed ematuria.

Topicamente viene utilizzata nelle preparazioni deodoranti, poiché, in presenza di prodotti acidi di decomposizione, libera sulla cute formaldeide.

L'*anidro-metilencitrato di m.* (N.R.: Elmitolo) è il più importante derivato della m. e, come questa, si usa (a dosi singole di 0,5-1 g, ripetibili 3 volte al dì) nelle infezioni delle vie urinarie. Ha la formula bruta: $C_7H_8O_7 \cdot (CH_2)_6N_4$; p. m. 344,33; p. f. $+165 \div 170$ °C (con decomposizione). Si presenta come una polvere bianca, cristallina, inodore, di sapore acidulo, solubile in 8 parti d'acqua, con reazione acida, scarsamente solubile in alcol e in etere.

Recentemente si è aperto un dibattito sulle eventuali proprietà mutagene e cancerogene della formaldeide. Il fatto ha di riflesso influenzato negativamente l'impiego clinico, già di per sé modesto, della m. e del suo anidrometilencitrato.

Bibliografia

Aiazzi Mancini M., Donatelli L., *Trattato di farmacologia*, 1969, Vallardi, Milano.
Donatelli L., Marmo E., *Manuale di farmacologia*, 1981, UTET, Torino.

EMILIO MARMO

METENCEFALO

F. *métencèphale*. - I. *metencephalon*; *hind-brain*. - T. *Hinterhirn*; *Metencephalon*. - S. *metencéfalo*; *epencéfalo*.

Durante lo sviluppo dell'encefalo (v.), il metencefalo si origina quando si raggiunge lo stadio a 5 vescicole, dato che il rombencefalo si suddivide dando origine cranialmente al m. e caudalmente al mielencefalo. Esso rappresenta, quindi, la IV vescicola encefalica e confina in alto con il mesencefalo e in basso con il mielencefalo. Nel m. distinguiamo le seguenti parti: una ventrale, rappresentata dal pavimento del primitivo tubo neurale, che forma la protuberanza anulare o ponte di Varolio; una dorsale, o volta, che, sviluppandosi molto di più, formerà il cervelletto; ed infine le parti laterali che daranno origine ai peduncoli cerebellari medi.

Il cervelletto (v.) si presenta dapprima come un cercine disposto trasversalmente. Successivamente in esso si formano 4 solchi trasversali e mediani e in tale zona si originerà quella parte che corrisponde al verme del cervelletto. Le parti laterali si accrescono e verranno a costituire gli emisferi cerebellari nei quali, successivamente, compariranno dei solchi diretti trasversalmente.

La parte posteriore del cervelletto si assottiglia e, continuandosi con l'ependima che riveste il IV ventricolo, verrà a costituire il velo midollare posteriore.

La primitiva cavità del m. contribuisce alla formazione del IV ventricolo.

RED.

METEORISMO

F. *météorisme.* - I. *meteorism.* - T. *Gasbauch; Meteorismus.* - S. *meteorismo.*

SOMMARIO

Generalità

Con il termine *meteorismo* s'intende un complesso di situazioni cliniche secondarie a modificazioni qualitative e quantitative dei gas presenti nel tubo digerente.

La fisiopatologia dei gas intestinali ha ricevuto da sempre molta attenzione da parte dei medici, senza che si sia giunti però a una definizione precisa dei molteplici quadri clinici presumibilmente dovuti alla presenza dei gas stessi. Attualmente l'argomento è stato riconsiderato con molta accuratezza allo scopo di evidenziare qualche eventuale connessione tra disordini della motilità intestinale, alcune sindromi dolorose non inquadrabili nosologicamente e modificazioni del contenuto dei gas nel lume del tubo digerente. Per lungo tempo l'aria atmosferica deglutita fu ritenuta la sola sorgente dei gas intestinali e in base a tale convinzione ogni problema patologico veniva ricondotto al complicato gioco di fattori che legano l'aerofagia alla nevrosi d'ansia. Attualmente, invece, vengono presi in considerazione anche altri meccanismi patogenetici, molto più complicati che non la semplice aerofagia.

La conseguenza più immediata di questo viraggio nello studio del m. è un diverso approccio terapeutico al paziente con i sintomi da «troppa aria nell'intestino».

Fisiopatologia

Un soggetto normale elimina dal retto dai 200 ai 2000 ml di gas al giorno, con una media di ca. 600 ml.

Il volume del gas presente nel tubo digerente è stato misurato mediante pletismografia e con la tecnica del *wash-out* di argon a infusione intestinale rapida. Entrambe queste tecniche hanno dimostrato che la quantità di gas presente nei soggetti normali a digiuno non supera i 200 ml nell'intero tubo digerente.

I gas eliminati per via anale sono costituiti per il 99% da azoto, ossigeno, anidride carbonica, ac. solfidrico, metano e idrogeno. È interessante notare che l'O_2 e l'N_2, gas che possono penetrare nel tratto gastrointestinale mediante la deglutizione, sono risultati, in un'indagine, presenti in una percentuale complessiva di casi non superiore al 50%: ciò conferma definitivamente che l'aria deglutita non rappresenta sempre la principale sorgente dei gas presenti nell'intestino.

I 200 ml di gas contenuti nel tratto intestinale di un soggetto normale adulto sono distribuiti nel modo seguente: 50 ml nello stomaco, qualche ml nel tenue e 100-150 ml nel colon. Essi provengono dall'aria deglutita, dal processo di neutralizzazione dell'HCl gastrico nel digiuno, dalla fermentazione batterica nel colon e dalla diffusione secondo i gradienti di tensione parziale tra mucosa intestinale e sangue.

La raccolta gassosa presente nello *stomaco* si origina dal gas deglutito con i cibi o con la saliva e da quello contenuto nei cibi stessi. La quantità di aria atmosferica che raggiunge lo stomaco con questa modalità varia notevolmente da un soggetto all'altro, e può raggiungere i 500 ml nel corso di un solo pasto. Durante un periodo di stress psichico ansiogeno possono essere deglutiti molti litri di aria atmosferica, la maggior parte della quale viene eruttata oppure avviata verso il tenue; in qualche caso quest'aria può distendere talmente la bolla gastrica da scatenare una sintomatologia notevole (*Magenblase Syndrom*, v. sotto). Il gas non eliminato mediante eruttazione passa nell'intestino tenue: il suo movimento di va e vieni nell'antro gastrico, oppure il suo passaggio attraverso il piloro, genera tipici rumori improvvisi e guazzanti.

Nell'*intestino tenue* è di solito contenuta solo una piccola quantità di gas, perché esso viene rapidamente assorbito oppure sospinto nel colon. La presenza di gas genera in questa sede dei rumori a bassa intensità, sordi, con frequenza identica a quella della peristalsi intestinale (7-12 volte al min). La loro scomparsa è uno dei segni di assenza di motilità intestinale. Dalla reazione di 1 mEq di HCl con 1 mEq di HCO_3^- (questa reazione avviene principalmente a livello del digiuno) si liberano ca. 25 ml di CO_2, alla temperatura corporea. Nel corso di uno svuotamento gastrico normale, i 50 mEq di HCl in media presenti reagiscono con un'eguale quantità di bicarbonato dando origine a 1250 ml di CO_2. Ciò fa aumentare la tensione parziale intraluminale del gas molto rapidamente, permettendo alla maggior parte del CO_2 prodotto di diffondere rapidamente verso il sangue. Il CO_2 che si origina, invece, nel colon, dalla reazione degli acidi organici con i bicarbonati secreti dalla mucosa, possiede una tensione molto bassa e quindi diffonde verso il torrente sanguigno molto lentamente. Nel tenue, in condizioni normali, è modestissima la quantità di gas prodotta da fermentazione batterica. In condizioni patologiche — ad es. ostruzione — la fermentazione batterica può invece produrre fino a 3500 ml di gas nell'arco di 24 h.

Il *colon* contiene di solito ca. 100 ml di gas, dovuto principalmente alla fermentazione batterica. Campioni di gas emessi dall'orifizio anale, analizzati con gascromatografia o spettrometria di massa, hanno mostrato una composizione molto differente da campione a campione. Le percentuali relative pur potendo subire variazioni molto forti sono di solito le seguenti (Sleisenger-Fordtran): N_2 11-92%; O_2 0-11%; CO_2 3-54%. L'H_2, di origine esclusivamente batterica, in parte diffonde nel sangue e viene eliminato dai polmoni. Nel colon di ca. un 1/3 dei soggetti normali si produce inoltre una quantità apprezzabile di CH_4 (0-56%); questa caratteristica sembra attribuibile a fattori genetici e/o ambientali. Sono presenti, inoltre, nel *flatus* piccolissime quantità di H_2S (meno dello 0,01%). Le quantità di H_2 e di CH_4 dipendono in notevole misura dalla natura dei residui alimentari non assorbibili, e possono aumentare se sono presenti alcuni oligosaccaridi contenuti nei legumi oppure in caso di intolleranza al lattoso.

La presenza di CH_4 e di O_2 nel lume del colon, costituendo una miscela esplosiva, si è resa responsabile di gravi traumi e di perforazioni in corso di manovre di elettrocauterizzazione attraverso il sigmoidoscopio.

Aspetti clinici

I quadri clinici che si originano da modificazioni nel contenuto dei gas intestinali sono espressione di moventi fisiopatologici diversi e si associano il più delle volte a disturbi di tipo emozionale e ad enterocolopatie di ordine funzionale.

Da un punto di vista clinico è necessario considerare ai due estremi l'*eruttazione* e la *flatulenza*, espressioni rispettivamente di m. gastrico e intestinale, distinguendo all'interno della prima situazione patologica la *sindrome da distensione della bolla gastrica (Magenblase Syndrom)*, e le *sindromi della flessura epatica e splenica* all'interno della seconda.

L'aerofagia (v.) rappresenta la causa più comune dell'*eruttazione*, che è il risultato dello svuotamento della bolla gastrica, del rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore e della fuoruscita dell'aria dall'esofago. L'avvenuta eruttazione modifica per lo più la situazione funzionale e motoria provocando attenuazione o scomparsa dei sintomi, che in genere sono rappresentati da senso di distensione e dolenzia epigastrica.

Alcuni soggetti non sono in grado di eruttare con facilità per una particolare conformazione dello stomaco (stomaco detto «a cascata», o «a corno di toro»): in

questo caso l'aerofagia può rendersi responsabile di disturbi particolarmente intensi. Osservazioni protratte nel tempo hanno fatto prospettare la possibilità che l'aerofagia predisponga all'insorgenza dell'ernia iatale.

La *sindrome da distensione della bolla gastrica* è una particolare forma di m. gastrico con sintomatologia di notevole rilievo, che compare in genere nell'immediato periodo postprandiale (15-20 min). Questi pazienti, ansiosi ed emotivi, deglutiscono aria in eccesso per tutta la giornata, anche se il disturbo affiora clinicamente solo dopo un pasto, per lo più quello della sera, specie se abbondante e se consumato in fretta.

In questi soggetti, oltre ad eruttazioni ripetute che non risolvono la sintomatologia di base (evidente tensione e dolenzia epigastrica, talora singhiozzo), può osservarsi dolore puntorio al bordo costale sinistro, talora irradiato alla regione pettorale omolaterale, cui può associarsi palpitazione, senso di soffocazione e respiro corto. Questa *pseudoangina* deve essere differenziata dall'*angor* coronarico vero e proprio che spesso, va ricordato, può associarsi ad aerofagia non specifica, secondaria al dolore e all'ansietà.

Un aumento del gas dello stomaco può conseguire non solo ad aerofagia ma anche a liberazione di anidride carbonica in pazienti con ipersecrezione gastrica (v. sopra), specie se coesiste abuso di bicarbonato, come pure in pazienti con ipo-acloridria, per interazione dei bicarbonati di origine pancreatica con acidi organici prodotti dall'abnorme fermentazione gastrica.

Un'eccessiva *flatulenza* dipende per lo più da aria deglutita e trasportata nell'intestino tenue e nel colon.

Se quest'aria non viene prontamente assorbita e/o espulsa all'esterno (ad es. per turbe della funzione del colon), può provocare distensione addominale diffusa e spasmo reattivo (riflesso peristaltico) con dolore. La comparsa di disturbi dipende dalla rapidità con cui avviene la distensione e dal tono di base dell'intestino, a sua volta influenzato dallo stato emotivo del soggetto.

Oltre che dall'aerofagia, la quantità di gas presente nel canale intestinale può dipendere da numerosi altri fattori quali abnorme secrezione di muco (che interferisce con l'assorbimento della CO_2 e dell'H_2), rapido transito e/o disturbi della digestione enzimatica, con arrivo al colon di abbondanti residui alimentari scarsamente digeriti che vanno incontro a fermentazione batterica, iperproliferazione microbica nel tenue, e infine fattori dietetici quali ingestione di grosse quantità di farinacei mal cotti, di cellulosa o di oligosaccaridi non digeribili, presenti in abbondanza in alcuni legumi, che vengono poi fermentati dalla flora microbica. Il m. intestinale, oltre che di tensione addominale, dolenzia diffusa e borborigmi, può esser causa di notevole imbarazzo sociale per il paziente, e fonte di ansietà nel timore di affezioni gastrointestinali serie.

Le *sindromi della flessura epatica e di quella splenica* si presentano in genere con una notevole distensione addominale e dolenzia ai quadranti superiori, sia spontanea che alla palpazione delle rispettive sedi. Possono comparire delle crisi dolorose crampiformi molto violente che, per quanto concerne la flessura epatica, possono simulare una colecistopatia, e per la flessura splenica una pseudoangina (v. sopra). La base fisiopatologica è rappresentata da un'alterazione nella motilità del colon, che porta ad un intrappolamento dell'aria in queste sedi anatomicamente predisposte. Questo tipo di dissinergia tra diversi segmenti del colon costituisce la caratteristica fondamentale del colon irritabile (v. COLOPATIE FUNZIONALI). La sintomatologia può esser scatenata da crisi emozionali o dai pasti, ambedue in grado di attivare il riflesso gastrocolico e quindi di accentuare la dissinergia motoria di base. Va ricordato che è stato possibile riprodurre la sintomatologia su riferita insufflando sperimentalmente aria con apposite sonde nelle flessure.

La *diagnosi* di m. richiede, oltre che il riconoscimento dei quadri sintomatologici secondari all'accumulo di gas in eccesso, anche la valutazione dei meccanismi in causa nel singolo paziente (aerofagia, liberazione di CO_2, fermentazione) e l'esclusione di malattie organiche primitive che possono associarsi a m. e talvolta venir mascherate da questo. Una sindrome meteorica sovrapposta può infatti oscurare il quadro clinico di forme lievi di ulcera peptica, ernia iatale, colelitiasi e *angina pectoris.*

Ai fini diagnostici risulta utile registrare il miglioramento sintomatico che consegue all'eruttazione, all'emissione di *flatus,* alla defecazione e al clistere. L'esame radiografico diretto dell'addome in fase acuta può dimostrare una dilatazione della bolla gastrica o grosse quantità di aria nella flessura epatica o in quella splenica o in tutto l'intestino.

La diagnosi di laboratorio nel paziente meteorico può richiedere l'impiego di molte tecniche, che vanno dall'esame delle feci ai comuni sondaggi gastrico e duodenale, fino a manovre più complesse e sofisticate quali la manometria per lo studio della motilità intestinale e i test respiratori (v. INTESTINO TENUE E CRASSO). In alcuni centri viene praticata un'analisi qualitativa cromatografica dei gas eliminati col *flatus*, per lo più a scopi di ricerca scientifica.

Il *trattamento* del paziente meteorico è piuttosto articolato. La terapia di fondo, essendo l'aerofagia causa della maggior parte delle sindromi meteoriche, è rappresentata dalla psicoterapia e da tutte quelle misure rivolte ad eliminare il disturbo emotivo responsabile della deglutizione di aria in eccesso.

Si può sfruttare in determinati casi l'effetto antispastico degli anticolinergici, ponendo però attenzione a non deprimere eccessivamente la motilità intestinale e a non provocare secchezza delle fauci, che potrebbero a loro volta accentuare l'aerofagia.

Negli anziani con ipocinesia del colon possono invece essere impiegati i farmaci colinergici, allo scopo di facilitare l'espulsione dei gas.

La terapia prevede inoltre l'eliminazione dei fattori causali specifici, ad es. l'ipersecrezione di HCl mediante antiacidi che non liberino CO_2, oppure modificazione della flora batterica mediante antibiotici non assorbibili.

Può risultare utile l'impiego della metoclopramide, che agevola lo svuotamento gastrico, del simeticone, che agirebbe come agente umidificante favorendo la dispersione delle bolle di aria, oppure di preparati di carbone ad azione adsorbente.

In alcuni casi si rende poi necessario anche un controllo dietetico, per quanto riguarda sia le abitudini alimentari che la composizione dei pasti, con restrizione dei farinacei e/o prescrizione di alimenti ricchi di cellulosa o di oligosaccaridi non digeribili.

Bibliografia

Bond J. H., Levitt M. D., *Med. Clin. North Am.*, 1978, **1**, 155.
Lasser R. B., Levitt M. D., Bond J. H., *Gastroenterology*, 1976, **70**, 906.
Levitt M. D., *Gas in the Gut*, in *Consultation Medicine World News*, 1975, Apr. 21, p. 107.
Roth J. A., *Gastrointestinal Gas*, in Bockus H. L., *Gastroenterology*, IV, 1976, Saunders, Philadelphia.
Sleisenger M. H., Fordtran J. S., *Gastrointestinal Disease*, 1978, Saunders, Philadelphia.

PIERO ROSSI E ADRIANO ZAFFIRO

METEOROPATIE

F. *météoropathie.* - I. *meteoropathy.* - T. *Meteoropathie.* - S. *meteoropatia.*

SOMMARIO

Definizioni. Classificazioni. Generalità

Le meteoropatie sono malattie determinate dai fattori e dagli elementi del clima, dalla loro variazione nel tempo e dalla variazione dell'abituale rapporto tra essi e il singolo individuo; possono altresì essere ascritte fra le m. le influenze che i fattori suddetti esercitano sul decorso (gravità, complicazioni, esito, etc.) di malattie già esistenti; le seconde vengono anche definite sindromi meteoropatiche secondarie o reazioni meteoropatiche. Si possono pertanto considerare: m. in senso stretto, cioè le reazioni *specifiche* che compaiono soltanto in occasione dell'evento meteorologico, con caratteristiche cliniche e biochimiche specifiche, e m. secondarie, cioè le reazioni *aspecifiche* che possono complicare una situazione morbosa esistente in maniera aspecifica, come qualunque altra evenienza, anche non meteorologica. Le prime regrediscono col cessare o con lo stabilizzarsi della variazione meteorologica; nelle forme secondarie aspecifiche invece l'effetto permane anche dopo la fine, la variazione e la stabilizzazione della perturbazione.

Meteoropatologia è lo studio dei rapporti tra la patologia degli esseri viventi e i fattori atmosferici; a questi si tende ad aggiungere i fattori cosmici. Tratteremo della meteoropatologia umana con richiami a quella zoologica.

In base alla definizione che abbiamo dato sopra, si possono presupporre e classificare tanti tipi di m. quanti sono i fattori e gli elementi del clima (pressione, temperatura, radiazione solare, venti, umidità, potenziale elettrico, ionizzazione, campo magnetico, etc.); altre classificazioni sono possibili riguardo agli organi, ai tessuti, ai sistemi biologici interessati (v. BIOMETEOROLOGIA, II, 2361).

Dalla definizione suddetta vanno pertanto escluse la cosiddetta patologia climatica (quella più frequente in un determinato clima), la patologia stagionale (quella più frequente in una determinata stagione, in rapporto anche alla situazione geografica) e la patologia da mancata acclimatazione. Non sempre, tuttavia, la differenza di queste patologie tra loro e con le m. è evidente e/o possibile. Anche la definizione sopra riportata appare a taluni troppo estesa e si tende a limitare il concetto di m. alle *manifestazioni morbose dipendenti da brusche variazioni meteorologiche e insorgenti in soggetti anormalmente sensibili* (meteorolabili): si veda anche il concetto di tipologia meteorotropica (v. BIOMETEOROLOGIA, II, 2353).

Etiopatogenesi

Le difficoltà che talora insorgono per quanto riguarda l'interpretazione scientifica delle m. originano dall'osservazione empirica che gli effetti delle variazioni climatiche non colpiscono in ugual modo e nello stesso tempo astronomico tutti gli individui; si può soltanto stabilire una correlazione statistica che elimini possibili errori, coincidenza di altri fattori, etc. Alla base della climatopatologia, della meteoropatologia e anche, per molti aspetti, della patologia stagionale sembra essere il fattore individuale; ma la stessa persona può reagire in maniera diversa di fronte allo stesso stimolo: da questo punto di vista hanno importanza le *esperienze* fisiologiche e patologiche immediatamente precedenti lo stimolo climatico; inoltre, le modalità di reazione sono diverse in rapporto alla fase del ritmo biologico della funzione organica interessata dallo stimolo climatico. Così l'insieme dei fattori esaminati, «costituzione» in generale, esperienza e ritmi biologici, fa sì che non solo ogni individuo sia diverso da un altro e risponda in maniera diversa allo stesso stimolo climatico, ma che lo stesso individuo presenti in tempi diversi una diversa reazione ad esso.

Il presupposto indispensabile, in medicina moderna, per stabilire il criterio di m. è il rapporto causa-effetto documentato e statisticamente significativo con un evento meteorologico; le difficoltà che derivano da questa impostazione riguardano sia la componente meteorologica che quella biologica.

Per la prima va considerato quanto segue: *a*) il gran numero di parametri che debbono essere presi in considerazione (v. ATMOSFERA) e soprattutto le loro intrinseche interdipendenze con la relativa difficoltà di valutarli isolatamente (ad es. rapporto temperatura-umidità); *b*) non sempre i rilievi meteorologici disponibili sono validi per considerazioni biologiche; *c*) non sempre i rilievi meteorologici sono sufficientemente protratti nel tempo; *d*) talora i medici e i biologi dimenticano che, anche in termini di valutazione biologica, il clima va inteso come un processo dinamico esprimente la successione ritmica e periodica di stati di energia derivanti, per effetto reciproco, dall'energia in arrivo — energia solare — e dai costituenti dell'atmosfera. Ogni fattore climatico rappresenta una forma speciale di energia; l'ambiente atmosferico influenza l'organismo umano per apporto, trasformazione, sottrazione e spostamento di energia.

Sul piano biologico, va considerato anzitutto che lo sviluppo delle specie viventi, uomo compreso, è avvenuto in determinate condizioni climatiche rappresentanti sia l'ambiente in cui normalmente l'uomo vive, sia un continuo stimolo alla sua omeostasi. Pertanto, anche ai fini degli studi di meteoropatologia, si dovranno conoscere i concetti di acclimatazione, adattamento, risposta elementare, assuefazione, per valutare i meccanismi e il lavoro che l'organismo, nel corso di essi, è costretto ad esprimere anche in rapporto al punto di partenza abituale od occasionale («legge del valore iniziale»; v. BIOMETEOROLOGIA, II, 2351).

Le influenze biologiche del tempo e del clima sull'organismo umano, in particolare le principali strutture sensibili agli stimoli meteorologici e gli effetti degli stimoli meteorologici sui processi fisiologici sono trattati nella voce BIOMETEOROLOGIA.

Per tutte queste ragioni i risultati ottenuti nelle osservazioni di meteoropatologia non sempre appaiono univoci e non sempre le considerazioni che se ne traggono sono soddisfacenti, nonostante gli sforzi dei ricercatori.

Dice Tromp che studi biometeorologici capaci di offrire convincenti evidenze di effetti biologici durante condizioni di tempo anormali (tempeste, tornadi, etc.) sono estremamente rari, perché, generalmente, non sono conosciuti i dati fisiologici di uomini o animali per un lungo periodo di tempo precedente l'e-

vento meteorologico. Lo stesso A., esaminando alcuni parametri biologici del sangue prelevato da maschi sani per un lunghissimo periodo di tempo (da 20 a 10 anni), in Olanda e in Norvegia, ha notato che durante il 1974, anno considerato meteorologicamente anomalo, in molte parti del mondo comparvero valori anormali della velocità di sedimentazione, dell'emoglobina, delle γ-globuline, del Picardi p-test e della pressione diastolica (è in corso l'analisi e la discussione dettagliata dei dati).

Modificazioni di parametri ematologici in rapporto ad evenienze meteorologiche compaiono anche in soggetti che non presentano segni clinici di m., specifica e aspecifica (cfr. ricerche di Fradà); inoltre vanno considerati gli studi *in vitro* su colloidi instabili in connessione con le variazioni del campo magnetico, l'elettricità atmosferica, il ciclo delle macchie solari (Picardi).

Meteoropatie collegate ai venti (anemopatie)

I venti sono movimenti dell'aria rispetto alla terra, provocati dal riscaldamento e conseguente innalzamento dell'aria in una determinata zona e successivo richiamo di masse d'aria che, nel loro spostamento, sono influenzate dal moto rotatorio della terra. Sono un fattore climatico (e quindi bioclimatico) determinante, perché trasportano le caratteristiche climatiche del luogo di provenienza, determinando variazioni delle condizioni atmosferiche locali. Sono caratterizzati da: direzione (punto cardinale da cui spirano), velocità (spazio percorso nell'unità di tempo), intensità (pressione esercitata su 1 m^2 di superficie), struttura (uniformità di movimento delle masse d'aria).

Le più note m. collegate ai venti che spirano in Europa e intorno al bacino del Mediterraneo sono le seguenti.

Sindrome dello scirocco

Già descritta da Ippocrate, questa sindrome compare quando spira il vento noto in Italia come scirocco. Esso si origina dalla differenza di pressione atmosferica tra l'Africa settentrionale e il Mediterraneo, spira da SSE verso le coste della Sicilia, dell'Italia meridionale e della Grecia. Provenendo dal Sahara, è in origine secco e trasporta sabbia; spostandosi sul Mediterraneo si satura di umidità divenendo, oltre che caldo, umido: con queste caratteristiche è noto in Italia; determina inoltre aumento del potenziale elettrico e della ionizzazione positiva dell'atmosfera; è presente depressione barometrica.

Gli individui colpiti da questa sindrome avvertono cefalea, astenia o irrequietezza, cardiopalmo, algie precordiali, ansia, insonnia, ipotensione. È stata inoltre rilevata statisticamente una maggiore incidenza di m. aspecifiche: coliche epatiche e renali; disturbi vascolari cardiaci e cerebrali; etc.

La sindrome è stata studiata a Palermo da Fradà e coll. anche in soggetti privi di manifestazioni cliniche; in concomitamza con lo scirocco sono stati rilevati: aumento del valore ematocrito, del tasso emoglobinico, piastrinosi, aumento iniziale dell'attività coagulativa seguito da ipocoagulabilità. Negli arteriosclerotici la risposta ipercoagulativa è molto più elevata e prolungata e non è seguita dalla fase ipocoagulativa: questo fatto sottolinea l'importanza del terreno predisponente. A parte ciò, le dette modificazioni sono più evidenti negli ipertiroidei e nei neurodistonici e meno evidenti negli iposurrenalici e nei cirrotici.

Sindrome del vento dell'Est

È stata studiata a Bari da Pende; colpisce di preferenza i neurolabili: i disturbi (astenia, talora febbre) compaiono 12-24 h prima che inizi a soffiare il vento, che è umido e piuttosto freddo.

Sindrome del Föhn

Il *Föhn* è un vento, talora di notevole violenza, che nasce nei luoghi dove esistono due regioni separate da una catena di monti; è tipico delle zone temperate e prevalente agli inizi della primavera. È molto frequente lungo la cordigliera alpina, specialmente sul versante svizzero-germanico, meno su quello austriaco, ma si verifica anche in altre regioni. Per quanto riguarda le Alpi, trova origine o in un ciclone atlantico a nord delle Alpi o, meno frequentemente, in un ciclone mediterraneo. L'aria umida giunta a ridosso di un versante, generalmente quello italiano, riceve una spinta ascensionale, durante la quale si raffredda e pertanto perde umidità provocando piogge e nevicate; precipita poi dalla parte opposta asciutta, riscaldandosi man mano che scende a valle; in senso stretto, è questo vento che spira dalla vetta caldo e asciutto che prende il nome di *Föhn*: provoca tepore nelle zone interessate, con repentina fusione delle nevi (può provocare valanghe), ed è associato a riduzione della pressione barometrica, aumento del potenziale elettrico e del tenore di ozono; Mörikofer (1950) non ha trovato evidenti fluttuazioni del numero degli ioni; è stato anche prospettato aumento del tenore di protossido di azoto; non esistono tuttavia dimostrazioni esaurienti su rapporti causa-effetto tra questi fenomeni e la sindrome clinica.

Gli effetti biologici di questo vento sono stati descritti da molto tempo, in epoca moderna fin dal 1820 (Lusser), tuttavia alcuni ritengono tali effetti non sempre in rapporto con l'evento meteorologico e attribuiscono importanza a suggestioni psichiche, specialmente se il vento è associato ad altre evenienze, a volte spettacolari.

La sintomatologia clinica è caratterizzata generalmente da astenia fisica e psichica con ipotensione e, in alcuni casi, con riduzione, anche rilevante, dei poteri di concentrazione e di autoinibizione, diminuita tolleranza a stimoli sgradevoli; oppure compaiono irritabilità, ansietà, ipertensione. Possono insorgere (De Rudder) cefalea, vertigini, emorragie, stasi venosa, formazione di emboli; Sutermeister (1960) ha rilevato aumentata ritenzione di acqua con edemi e dolore alle cicatrici.

Un'inchiesta, fatta a Monaco di Baviera (Kneisel, 1960), ha dimostrato una relazione tra il *preföhn* e l'aumento del numero di suicidi; nessun rapporto è stato invece rilevato a Innsbruck (Prohaska, 1947). È stato anche notato un aumento degli infortuni: W. S. Moos, dell'Università dell'Illinois, ha studiato una possibile correlazione fra la comparsa a Zurigo del *Föhn* e la frequenza degli incidenti stradali nel periodo 1958-1961. In questi anni, valutando le 4 h precedenti e le 4 h seguenti alla comparsa del vento, è stato osservato, durante le 4 h precedenti, un aumento degli incidenti rispetto alla media annuale; l'A. tuttavia non trae particolari conclusioni.

Possono comparire sindromi meteoropatiche aspecifiche, con aggravamento di malattie preesistenti.

La sindrome può insorgere anche 24 h prima dell'arrivo del vento (*preföhn*), mantenersi per tutta la sua durata, scomparire appena cessa o protrarsi dopo la cessazione.

Sindrome del vento del Sud (vent du midi)

Tipica della regione di Montpellier e di Lione, in concomitanza col vento si determinano aumento della temperatura, dell'umidità relativa, e riduzione della pressione barometrica e del potenziale elettrico. Questa sindrome colpisce prevalentemente i lattanti (soprattutto quelli un tempo ascritti alla cosiddetta diatesi linfatica) provocando insonnia, agitazione, talora elevazione febbrile che può raggiungere i 40 °C, con convulsioni, vomito, diarrea e, nei casi gravi, disidratazione. Nell'adulto compaiono irritabilità o depressione fisica e psichica, insonnia. Se i fenomeni non sono determinati da altri fattori, cessano quando il vento cade.

Possono comparire anche manifestazioni meteoropatiche aspecifiche in malattie preesistenti: malattie reumatiche, epilessia, emottisi nella tbc polmonare, emicrania, algie precordiali.

Sindrome del vento caldo secco del deserto

Le modificazioni indotte nell'organismo umano dai venti caldi secchi sono state studiate soprattutto da Sulmann e coll., a Gerusalemme, dove spira il vento chiamato *sharav*.

La condizione meteorologica studiata aveva le seguenti caratteristiche: aumento della temperatura di 15 °C sopra la media di quel periodo dell'anno; umidità relativa del 25-30% e, per la situazione specifica di Gerusalemme, presenza di correnti d'aria orientali (venti del deserto) preceduta da elevata ionizzazione dell'aria sia negativa (utile) che positiva (nociva).

Gli studi clinici hanno comportato lo studio dei seguenti parametri urinari: serotonina e il suo metabolita ac. 5-idrossindolacetico; sodio e potassio; 17-chetosteroidi e 17-idrossisteroidi; adrenalina e noradrenalina; istamina e tiroxina; creatinina e

diuresi. Sulla base dei controlli neurormonali sono stati distinti tre principali tipi di reazione allo stress meteorologico (le percentuali riguardano i casi colpiti dalla sindrome).

1. *Sindrome da ipersecrezione di serotonina o sindrome irritativa.* – Compare 1-2 giorni prima del vento caldo secco quando la ionizzazione del fronte climatico comincia a interessare il paziente. Comprende ca. il 43% dei casi ed è caratterizzata dalla comparsa di uno o più dei seguenti sintomi: insonnia, irritabilità, tensione, emicrania, nausea, vomito, scotomi, ambliopia, edemi, palpitazioni cardiache, acidità gastrica, dispnea, rossori con sudorazione o brividi, raffreddore da fieno, congiuntiviti, laringite, faringite, tracheite, vertigini, tremori, iperperistalsi, pollachiuria.

Come detto sopra, i venti caldi secchi inducono aumento della ionizzazione dell'aria, con leggera preponderanza degli ioni positivi: sarebbe proprio questo fenomeno a provocare la messa in circolo di serotonina in almeno un quarto dei soggetti con sindrome irritativa. In questi casi il trattamento con aeroionoterapia negativa avrebbe effetto profilattico e/o curativo, con relativa diminuzione del tasso urinario di serotonina e 5-HIAA. La sindrome può inoltre essere trattata con farmaci antagonisti della serotonina: pizotifene (Sandomigran®), metisergide (Deserril®), diidroergotamina (Diidergot®), ciproeptadina (Periactin®).

2. *Sindrome da deficiente escrezione di catecolamine o sindrome da esaurimento.* – Compare nel 44% dei casi, caratterizzata da ipotensione, affaticamento, cefalea, apatia, depressione, confusione, ridotta capacità di concentrazione, atassia, adinamia, episodi ipoglicemici con necessità di ingerire cibo. I disturbi possono aggravarsi negli anni successivi; la sindrome compare sia in soggetti residenti da molto tempo in paesi subtropicali, sia in quelli dell'area del *Föhn*. La sindrome può essere curata con piccole (1/4 di compressa) dosi di antiMAO: isocarbossazide (Marplan®).

3. *Sindrome da ipertiroidismo frusto.* – Caratterizzata da aumento dell'eliminazione urinaria di tiroxina e istamina, si rileva nel 13% dei casi. Compaiono i sintomi descritti per i primi due gruppi, ma quasi mai cefalea; caratteristici sono leggeri segni di ipertiroidismo: tachicardia, sudorazione, arrossamenti della pelle, acne, perdita di peso malgrado l'aumento dell'appetito; iperattività. L'aumento dell'escrezione di istamina e tirosina e la tachicardia sono presenti solamente quando spira il vento. La sindrome può essere curata con antitiroidei: metimazolo; β-bloccanti o carbonato di litio (mg 250 × 3).

Sono state inoltre identificate altre due condizioni: adiposità, nel 4% dei casi; e ipertensione, nel 3% dei casi. Il trattamento è sintomatico.

Sindrome dei periodi temporaleschi

È la m. più comune, può comparire in qualsiasi luogo e non è legata a manifestazioni meteorologiche specifiche (per es. determinati venti), ma si manifesta in occasione di intense o brusche variazioni atmosferiche. È caratterizzata da dolori muscolari, articolari, ossei, nelle sedi di pregressi traumi e di calli cutanei dei piedi; cefalea o crisi di emicrania, modificazioni dell'umore, irritabilità, depressione psichica; non infrequente l'alterazione dell'abituale ritmo del sonno, fino a vera e propria insonnia; in alcuni soggetti è possibile rilevare anche aumento della temperatura.

La maggior parte dei disturbi scompare quando inizia la pioggia.

Sindrome del fronte ciclonico

È una sindrome che compare in occasione del passaggio dei fronti ciclonici, specialmente del fronte caldo.

Il termine *fronte*, introdotto dal climatologo norvegese Bjerknes, indica in climatologia la superficie di separazione fra due masse di aria con proprietà fisiche diverse (ad es. una calda e l'altra fredda): lungo questa superficie si hanno variazioni più o meno brusche di alcuni fattori del clima, in particolare della pressione atmosferica, della temperatura, dell'umidità e del campo elettrico. Numerose ricerche sembrano confermare l'importanza dell'influenza dei fronti aerei nei riguardi della patologia umana; si parla di frontologia medica come di un'ipotesi di lavoro in meteorologia medica e in meteoropatologia. In genere è il passaggio del fronte caldo (caratterizzato da temperatura elevata, pressione atmosferica bassa, umidità elevata) che provoca disturbi all'organismo. Lungo la superficie del fronte si verificano perturbazioni atmosferiche: temporali, intensificazione del vento, etc. Le m. si manifestano in genere prima (talvolta ore, talaltra persino giorni) che compaiano le suddette perturbazioni, essendo i disturbi dell'organismo dovuti non alle perturbazioni evidenti in sé (temporali, etc.) ma ai fenomeni atmosferici (variazione della pressione, etc.) che le determinano.

I sintomi sono rappresentati da: modificazioni del ritmo del sonno, algie, talora ipertermia, irritabilità, etc. Possono aggravarsi per passaggi ripetuti del fronte. La loro patogenesi non è chiarita.

Aspetti particolari di fisiopatologia

Reumatologia

Il ruolo fisiopatologico dei fattori climatici in reumatologia (come le eventuali influenze terapeutiche) va considerato in base ai criteri moderni e a corrette classificazioni nosografiche. In linea generale i fattori climatici sembrano influire non tanto sull'etiopatogenesi delle reumopatie, quanto nel riaccendere o aggravare alcuni sintomi delle stesse (Tegner; Fox; Van Bremen; Moens; Keekgren; Cervini; etc.). Brusche variazioni della pressione barometrica (in qualche modo richiamando la convinzione secondo la quale i reumoartropatici funzionerebbero da barometri), aumento dell'umidità, specialmente se con diminuzione della temperatura, mutamenti della carica elettrica, frequenti variazioni meteorologiche sono gli elementi e le situazioni climatiche più frequentemente chiamati in causa (Hill); interessando soprattutto il sintomo dolore e determinando rigidità articolare e tumefazione articolare e pararticolare e peggiorando la soggettività e la cenestesi dei pazienti. Sembrano più influenzate la malattia artrosica e le fibrositi secondarie (Abdulpatakhov, 1970; Hill, 1960; Holbrook, 1965; Hollander, 1963; Pilger, 1970).

Benché variazioni climatiche possano rientrare tra gli stimoli in grado di compromettere l'integrità lisosomale (ruolo etiopatogenetico unitario assegnato agli enzimi lisosomali nelle reumoartropatie da Weissmann e altri), non c'è dubbio che tali variazioni meglio si colleghino agli aspetti dolorosi e flogistici delle reumoartropatie e pertanto risultino in rapporto con i meccanismi che ne sono alla base. Sappiamo che i fattori di permeabilizzazione flogistica e d'induzione algogena sono prevalentemente legati al sistema kininogeno-kinine e ad altri composti umorali (amine biogene, prostaglandine, etc.); si va, inoltre, sempre più precisando il ruolo delle endorfine, sul cui metabolismo sembra influire il calore. La possibilità che variazioni climatiche (in particolare: carica elettrica atmosferica, concentrazione degli ioni negativi e positivi a diverse dimensioni, calore, pressione atmosferica, umidità, mediate o non dalla particolare sensibilità individuale) possano influire sui fenomeni suddetti e su quelli connessi alla trasmissione, percezione e valutazione soggettiva del dolore, appare suggestiva, ma deve essere considerata un'ipotesi di lavoro. Si può anche ipotizzare, e naturalmente sperimentare, un'azione del clima mediata attraverso l'influenzamento del metabolismo degli steroidi (ricerche di Hays, 1975, sul ritmo circadiano del

cortisolo in animali a bassa pressione atmosferica) o degli stessi meccanismi immunitari (cfr. ricerche di Kozar, 1975, sul ritmo stagionale della reattività immunologica non specifica).

Coronaropatie

I risultati delle ricerche di molti studiosi sul rapporto fra situazione meteorologica e coronaropatie, in particolare l'infarto del miocardio, sono tuttora controversi. Alcuni AA. (Adesola; Kutchera; Miller; Steve; etc.) non riconoscono dipendenze di sorta; altri invece hanno trovato una maggiore incidenza di infarto del miocardio nei periodi dell'anno caratterizzati da basse temperature (Rosahn); altri ancora al passaggio di fronti atmosferici e alle conseguenti variazioni climatiche (Byorck; Nicolaev; etc.); altri infine a brusche variazioni della temperatura e della pressione.

Per questi ultimi, il comune denominatore di situazioni climatiche differenti, capaci di influenzare negativamente il sistema cardiovascolare, è stato riferito ad interventi del sistema neurovegetativo sottoposto a reazioni di stress dalle variazioni meteorologiche ambientali. L'adattamento al caldo o al freddo o all'umidità comporterebbe un aumento della gittata cardiaca, dell'energia di contrazione della fibra miocardica e quindi del lavoro cardiaco, della pressione arteriosa sistemica e intracardiaca, che possono costituire condizioni facilitanti una crisi di insufficienza acuta miocardico-coronarica, ove concomitino con altre situazioni di stress su un sistema anatomo-funzionale in equilibrio instabile.

Una siffatta patogenesi consente anche di conciliare le osservazioni, apparentemente contrastanti, effettuate dai diversi AA. che si sono occupati dell'argomento e che di volta in volta hanno dato un peso preponderante alla pressione, alla temperatura, all'umidità, alla ionizzazione e alla conducibilità elettrica dell'aria, alla presenza di particelle pulviscolari.

In Italia (Ciammaichella), nel 1975, si sono potuti osservare, in un ospedale romano, due netti picchi di recrudescenza in agosto e in novembre, caratterizzati, dal punto di vista climatico, dall'arrivo di flussi di aria calda dalle regioni subtropicali.

Patologia ostetrica

Numerosi AA. hanno rilevato, tra gestosi e andamento stagionale e/o evenienze meteorologiche, una correlazione riguardante le gestosi tardive o del III trimestre e non quelle precoci o neurovegetosi gravidiche, né le sistemopatie od organopatie gravidiche.

Sono stati presi in considerazione l'esposizione al freddo, le cadute improvvise della pressione barometrica, le piogge, i temporali, la velocità e la direzione dei venti e persino fenomeni astronomici, quali le macchie solari e i raggi cosmici. Mills e coll. hanno sostenuto che le condizioni climatiche valutate attraverso combinazioni della temperatura, della pressione atmosferica e dell'umidità possono facilitare l'insorgenza di uno stato eclamptico o essere responsabili di fenomeni funzionali presenti nello stato eclamptico. Maurizio ha dato molta importanza ai bruschi mutamenti della pressione atmosferica nella comparsa delle gestosi, ma altri, come Sapeika, Scheyer, Serluca, non hanno invece notato alcun rapporto tra le gestosi del III trimestre e i fattori meteorologici. Più che un determinato clima, sembrano influire sulla malattia le variazioni di stagione, ma sembrano differenti, se non contrastanti, i rilievi intesi a determinare quale passaggio di stagione incida di più sulla malattia.

In ricerche del 1965, eseguite in Sardegna, Andria ha osservato che la maggior frequenza dei casi di nefropatia non complicata da eclampsia si è avuta nel mese di gennaio e che seguono, con frequenza via via decrescente, i mesi di febbraio, aprile, marzo e dicembre. Per la nefropatia complicata da eclampsia, la maggior frequenza si è avuta nel mese di ottobre, seguito, con percentuali inferiori, da aprile, dicembre, febbraio e marzo. Relativamente alle stagioni, il numero più rilevante di casi di nefropatia non complicata e di eclampsia si è registrato rispettivamente in primavera e in inverno; tale frequenza è convalidata anche dal confronto dei casi di gestosi con il numero dei parti registrati nelle diverse stagioni. Piozzi, nel 1952 a Perugia, ha trovato una maggiore incidenza nella stagione invernale, ma se si considerano i dati riportati da Serluca nella Clinica di Cagliari, dal 1951 al 1955, si nota un'incidenza diversa. Sembra quindi non esistere, neppure nella stessa regione, un rapporto preciso, o almeno statisticamente significativo, tra frequenza dei casi di gestosi e mutamenti meteorologici.

Alcuni AA. (Andria) concludono che l'andamento stagionale delle gestosi del III trimestre è molto variabile, non coincidendo i periodi di maggiore frequenza nelle varie regioni e nella stessa regione nei diversi anni, e che quindi le modificazioni dei fenomeni atmosferici non sono da considerare come causa determinante, ma soltanto coadiuvante o scatenante.

Studi più recenti (Neutra, 1974) fatti nell'ospedale di Cali in Columbia e riguardanti 156 donne eclamptiche e 465 controlli, furono correlati mediante *computer* ai rilievi sulla pioggia, temperatura e umidità relativa del giorno di ammissione e dei due precedenti. I dati dimostrano che le percentuali di eclampsia sono due volte più alte nei giorni freschi o umidi che nei giorni con valori medi di temperatura e umidità. Analizzando il fenomeno, Goodal ritiene, sulla base dell'esistenza di alti valori di criofibrinogeno nella preeclampsia, che l'aumentata frequenza dell'eclampsia nei giorni freddi possa essere correlata ad eccessi di criofibrinogeno. L'abbassamento della temperatura ambientale, nella donna gravida con eccesso di criofibrinogeno, può determinare iperviscosità del sangue e danneggiamento della microcircolazione, particolarmente nel cervello (l'iperviscosità dell'eclampsia è anche associata ad aumento dei livelli di emoglobina dovuti al passaggio di plasma nei tessuti e a stimolazione dell'eritropoiesi per ischemia renale).

Altre evenienze

Le variazioni meteorologiche sono state messe anche in rapporto con numerose evenienze umane. Riportiamo alcune recenti osservazioni riguardo alle nascite, alle morti, all'insorgenza del cancro.

Distribuzione del sesso nelle nascite

La distribuzione stagionale del sesso nei nati vivi in un determinato luogo, è stata correlata con la distribuzione stagionale delle piogge ivi cadute ca. 320 giorni prima. Nelle città australiane, dove la caduta di pioggia è tipicamente stagionale, nel rapporto tra i sessi prevale quello maschile ca. 320 giorni dopo l'inizio della stagione, mentre si raggiunge la minore percentuale di maschi nei 320 giorni che seguono la stagione secca (Lyster, 1970). Nelle aree metropolitane degli U.S.A. c'è una associazione negativa tra il contenuto atmosferico di NO_2 e la percentuale di nascite, sebbene non vi siano osservazioni sul rapporto tra i sessi. L'osservazione della caduta quotidiana di pioggia e l'analisi dell'acqua da bere in Brisbane,

Queensland, sono state comparate (Lyster, 1974) con le nascite giornaliere nel reparto maternità degli ospedali di quella città. L'intervallo tra le due serie di eventi cessa di essere una semplice approssimazione e diviene abbastanza preciso a 320 giorni.

Ci fu anche un intervallo esatto di 320 giorni tra lo smog che interessò la grande Londra dal 5 al 9 dicembre 1952 e la nascita di 109 maschi e 144 femmine nei 16 ospedali di Londra dal 22 al 26 ottobre 1953. Questa anomalia comparve in mezzo a un lungo periodo durante il quale c'era stata una prevalenza di nascite di sesso maschile.

Mortalità

Da un'analisi del fenomeno in rapporto a variazioni meteorologiche eseguito da MacFarlane e Waller (1976) risulta che il confronto tra le registrazioni delle morti settimanali nella grande Londra e le temperature dell'estate del 1975 mostra un aumento temporaneo della mortalità, che coincide con l'ondata di caldo estendentesi dal tardo luglio a metà agosto. Ci fu anche un aumento delle registrazioni di morte nella prima settimana di giugno, quando ci fu un cambiamento climatico dal freddo con piccola nevicata alla stagione molto calda (ma queste registrazioni possono essere state alterate dal fatto che nella precedente settimana c'erano state festività civili). Aumenti della mortalità associati con ondate di caldo sono stati ampiamente riportati nell'America del Nord, sebbene il quadro possa essere stato modificato dall'aria condizionata (Gover, 1938; Oechsli e coll., 1970). Poca attenzione è stata invece dedicata a simili episodi in Gran Bretagna, benché sia stata riportata un'associazione tra morti per infarto cerebrale e temperatura in estate (Bull, 1975). Una situazione analoga fu riscontrata nel tardo giugno del 1976, in occasione di un'ondata di caldo (con livelli superiori alla precedente) ancora a Londra: l'incremento della mortalità era soprattutto evidente nel gruppo di età al di sopra di 65 anni. Analogo rilievo era stato fatto nel 1968, correlando la registrazione giornaliera della temperatura e la data (giornaliera) delle morti.

Va tenuto conto delle difficoltà d'interpretazione della modificazione in breve termine della mortalità, basata sulla registrazione settimanale, e del fatto che gli episodi di caldo in Inghilterra sono brevi.

Nel 1976, il periodo caldo all'inizio di luglio fu breve e associato a correnti calde del Sahara con una notte molto calda (minimo 20 °C), durante la quale uno strato di polvere rossa ricoprì l'Inghilterra del sud e dell'ovest; ne seguì un 1° luglio eccezionalmente caldo (con un massimo di 32 °C) e un'altra notte calda. La mortalità aumentò acutamente il 1° luglio e il giorno seguente, per aumento di tutte le cause di morte: è stato ritenuto improbabile che la polvere abbia avuto qualche importanza.

Non è stato messo in evidenza, come negli U.S.A., un aumento della mortalità infantile durante le ondate di caldo; ma forse sarebbe stato necessario prendere in esame un più ampio settore di popolazione.

Negli anni successivi al 1968, si poté registrare un aumento della mortalità giornaliera parallelo all'incremento quotidiano della temperatura (per valori inferiori a quelli suddescritti). In realtà, il rilievo dell'aumento della mortalità non fu evidente quando si esaminò la registrazione settimanale delle morti, invece di quella giornaliera.

Insorgenza e sviluppo del cancro

La possibilità che stimoli meteorologici sulla termoregolazione possano influire sullo sviluppo del cancro è stata esaminata e studiata con rilievi in numerose parti del mondo da Tromp (1974), Lea (1968), McVay (1968), Lee (1966), Krasnow (1969), Tromp e Bouma (1970). Ricordiamo tuttavia che altri AA. hanno visto un ritardo nella crescita dei tumori maligni in animali esposti ad elevate temperature.

Bibliografia

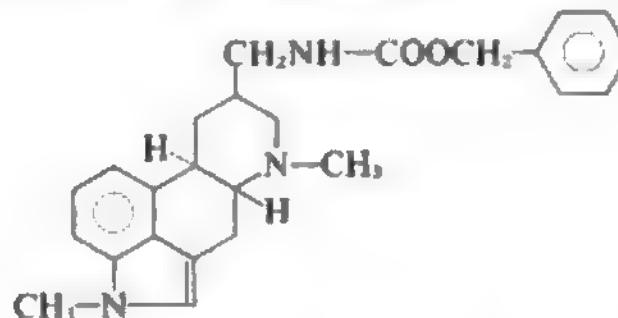
Cervini C., *Clin. Term.*, 1976, **29**, 158.
Fradà L., Salamone L., Coppola A., *Rif. Med.*, 1961, **75**, 561.
Goodal H. B., *Br. Med. J.*, 1975, May 10, 333.
Hays F. L., *Int. J. Biometeorol.*, 1975, **19**, 127.
Hill D. F., *Climate and Arthritis*, in Hollander, *Arthritis and Allied Conditions*, 1966, 7 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Kozar M. I., *Lab. Delo*, 1975, 103.
Lyster W. R., *J. Obstet. Gynecol.*, 1974, **81**, 626.
MacFarlane A., Waller R. E., *Nature*, 1976, **264**, 434.
Messina B., Grossi F., *Clin. Term.*, 1976, **29**, 187.
Neutra R., *J. Obstet. Gynecol.*, 1974, **81**, 11.
Revolier J., *Météoropathologie humaine*, 1977, Cahier Sandoz, 1977, fasc. 22.
Sulman F. G., *Medicine*, 1974, **3**, 26.
Sulman F. G., *Hemicrania*, 1974, **6**, 2.
Tromp S. W., *Experientia*, 1974, **30**, 1474.
Tromp S. W., *Experientia*, 1974, **32**, 126.

BALDASSARE MESSINA

METERGOLINA

F. *méthergoline*. - I. *methergoline*. - T. *Methergolin*. - S. *metergolina*.

La metergolina (1-metil-N-carbobenzilossi-9,10-diidrolisergamina; 1,6-dimetil-8β-carbobenzilossi-aminometil-10α-ergolina; N.R.: Liserdol), p. m. 403,5, formula bruta $C_{25}H_{29}N_3O_2$, è una polvere giallognola, inodore, solubile in acidi, con la seguente formula di struttura.

$CH_2NH—COOCH_2—$
H
$N—CH_3$
H
$CH_3—N$

La m. è stata caratterizzata nel 1965 come un potente e specifico agente antiserotoninico sia centrale che periferico di lunga durata d'azione. Nel 1976 è stata evidenziata la sua capacità di inibire la secrezione di prolattina nell'animale da esperimento e nell'uomo.

La secrezione della prolattina da parte dell'ipofisi è, sia nell'uomo che nel ratto, principalmente inibita dalla dopamina, mentre la serotonina agirebbe in senso opposto. La dopamina ed i composti dopaminergici attivi a livello del S.N.C., tra cui alcuni derivati dell'*ergot* (come la bromocriptina) ed alcuni derivati ergolinici (come il lergotrile), sono capaci di inibire la secrezione di prolattina attraverso un meccanismo dopaminergico periferico che si esplica a livello ipofisario. L'attività antiprolattinica della m. potrebbe essere spiegata dalla sua attività antiserotoninica, ma il ruolo fisiologico della serotonina nel regolare la secrezione di prolattina è attualmente messo in discussione. Nonostante che la m. sia priva di attività dopaminergica a livello del S.N.C. questa attività sembrerebbe presente a livello delle cellule ipofisarie secernenti la prolattina nel ratto e spiegherebbe il controverso meccanismo d'azione della m.

La m., per la sua attività antiprolattinica, viene utilizzata in clinica sia per la prevenzione e per la soppressione della lattazione (v.) che per il trattamento delle amenorree iperprolattinemiche. Nel caso della lattazione la dose impiegata è di 4 mg per 3 volte al giorno per 7 giorni. Per il trattamento dell'amenorrea la dose di m.

impiegata è di 2 mg 3 volte al giorno per i primi 3-4 giorni e successivamente di 4 mg 3 volte al giorno; il trattamento viene protratto sino alla ricomparsa dei flussi mestruali, e comunque per non meno di 90 giorni. L'incidenza degli effetti collaterali riportati, peraltro di lieve entità, è modesta, specialmente nelle puerpere. I più frequenti sono la nausea, il vomito, i disturbi del sonno, l'ansia e le vertigini.

Bibliografia

Beretta C., Ferrini R., Glässer A. H., *Nature*, 1965, **207**, 421.
Chiodini G. P., Liuzzi A. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1976, **43**, 356.
Lamberts S. W. J., MacLeod R. M., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1979, **162**, 75.

ENRICO DI SALLE

METFORMINA: V. IPOGLICEMIZZANTI FARMACI (VIII, 403).

METIAZINICO ACIDO

F. *acide méthiazinique*. - I. *methiazinic acid*. - T. *Methiazinsäure*; *methiazinische Säure*. - S. *ácido metiazínico*.

È un derivato fenotiazinico con funzione acida (radicale acetico) in posizione 2 (N.R.: Soripal; Soridermal) che possiede attività antinfiammatoria. Il sale di sodio è ben solubile in acqua.

Nella sperimentazione animale (Joulou e coll.) si osserva una tossicità (DL_{50} ca. 500 mg/kg *per os* nel ratto; 330 endovena e 800 *per os* nel topo) simile a quella del fenilbutazone e nettamente inferiore (sino a 100 volte nella somministrazione subacuta) a quella dell'indometacina. L'attività antinfiammatoria (edema da carragenina, eritema da raggi U.V., artriti sperimentali, peritonite da talco) risulta uguale o sensibilmente superiore a quella del fenilbutazone, mentre nei confronti dell'indometacina, pur essendo necessarie, a parità di effetti, dosi sensibilmente superiori, data la minor tossicità, l'indice terapeutico è nettamente favorevole.

L'attività analgesica e antipiretica dell'ac. metiazinico è pure spiccata, essendo dello stesso ordine o superiore a quella del fenilbutazone. Il composto non presenta altre proprietà farmacodinamiche di rilievo e in particolare è sprovvisto di azioni di tipo depressivo sul S.N.C. L'effetto gastrolesivo è sensibilmente inferiore a quello di entrambi i farmaci di confronto considerati e situa pertanto l'ac. m. fra gli antinfiammatori non steroidei a buona tolleranza gastrica.

L'assorbimento dalle vie digerenti appare buono, anche se non completo e con forte variabilità individuale. Il composto viene in larga parte metabolizzato con formazione di solfossido e derivati idrossilati, con escrezione prevalentemente per via urinaria.

In clinica è usato (soprattutto in Francia) per somministrazione orale (1,5-2 g al dì, 1 g per mantenimento) come antinfiammatorio e analgesico nell'artrite reumatoide e in altre forme di artropatia dolorosa. Pur essendo in genere ben tollerato, si notano a volte effetti secondari a carico del tubo gastroenterico. Più rari disuria e rossori cutanei. Può provocare una colorazione bruno-rossastra delle urine, che non ha significato patologico.

È impiegato anche come analgesico e antinfiammatorio topico (crema al 5%).

Più recentemente è stato proposto per l'uso clinico un suo derivato (7-metossi-α-metilico: ac. protizinico) con caratteristiche analoghe.

Bibliografia

Joulou J., Guyonnet J. C. *et al.*, *Arzneim. Forsch.*, 1969, **19**, 1198.
Joulou L., Ducrot R. *et al.*, *Arzneim. Forsch.*, 1969, **19**, 1207.
Pavelka K., Vojtisek O. *et al.*, *Praxis*, 1973, **62**, 44.
Populaire P., Terlain B. *et al.*, *Arzneim. Forsch.*, 1969, **19**, 1214.

FRANCO BONATI

METICILLINA: V. PENICILLINE.

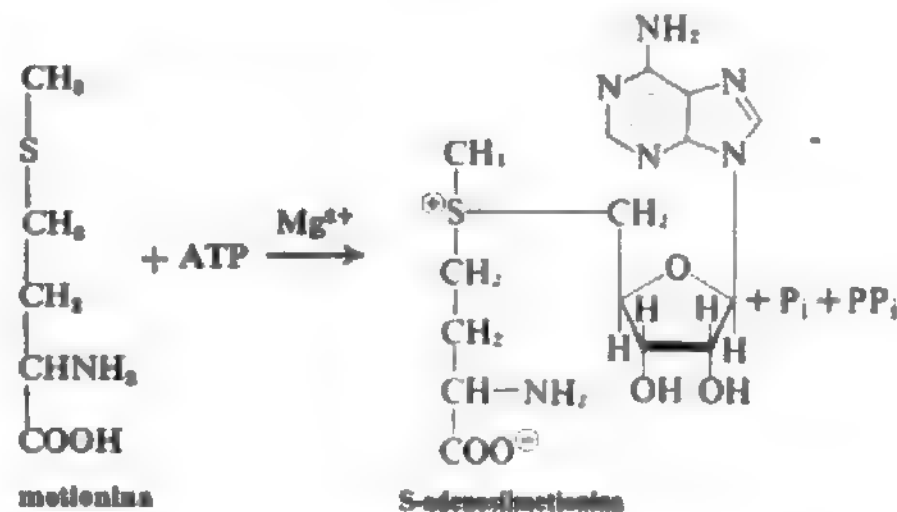
METILAZIONE

F. *méthylation*. - I. *methylation*. - T. *Methylierung*. - S. *metilación*.

Il concetto di metilazione, come sarà svolto qui, si riferisce a due accezioni completamente diverse cui questo vocabolo può riferirsi nella letteratura biochimica o medica. La prima è di significato strettamente metabolico e indica quella serie di reazioni con cui il gruppo metilico è trasferito da composti donatori (composti portatori di metili «labili») a composti che incorporano stabilmente nella loro struttura un metile essenziale per il loro destino metabolico. La seconda comprende quelle reazioni chimico-organiche con cui nel laboratorio analitico si attaccano gruppi metilici a varie molecole di importanza biochimica per renderne possibile lo studio strutturale, o la separazione o la determinazione quantitativa. Questi due aspetti sono separatamente trattati.

1. I gruppi metilici utilizzati nelle sintesi d'interesse metabolico originano dalla cosiddetta «unità monocarboniosa» legata alla forma attiva dell'ac. folico, l'ac. tetraidrofolico, sotto forma di gruppo N^5-, N^{10}-metilenico. Questo gruppo viene poi ridotto a gruppo N^5-metilico dal NADH o dal NADPH. Da questa origine comune, il trasferimento di gruppi metilici ad altre molecole (transmetilazione [v.]) avviene in maniera differenziata e caratteristica. Dall'ac. N^5-metil-tetraidrofolico si forma solamente un composto: l'aminoacido metionina (v.), per trasferimento del gruppo metilico sull'atomo di solfo dell'omocisteina. A sua volta la metionina è la sostanza di partenza per tutte le altre transmetilazioni. Il suo gruppo metilico è «labilizzato» a questo scopo, tramite la formazione di un composto intermedio, che è l'effettivo donatore di gruppi metilici nel metabolismo. Questo composto è la S-adenosilmetionina e la sua formazione richiede l'intervento di ATP e Mg^{2+}.

$$CH_3\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CHNH_2\text{-}COOH + ATP \xrightarrow{Mg^{2+}} \text{S-adenosilmetionina} + P_i + PP_i$$

metionina — S-adenosilmetionina

Dall'S-adenosilmetionina, il gruppo metilico può essere donato a svariate molecole mediante l'intervento di transferasi (v.) specifiche (metiltransferasi o transmetilasi). Queste transmetilazioni servono sia per la formazione di vari composti dotati di ruolo metabolico autonomo, sia come mezzo di inattivazione e di catabolismo di sostanze biologicamente attive. Sono esempi del primo tipo di transmetilazione la sintesi dell'adrenalina dalla noradrenalina, della creatina dall'ac. guanidoacetico, di polinucleotidi metilati da polinucleotidi non metilati. A propo-

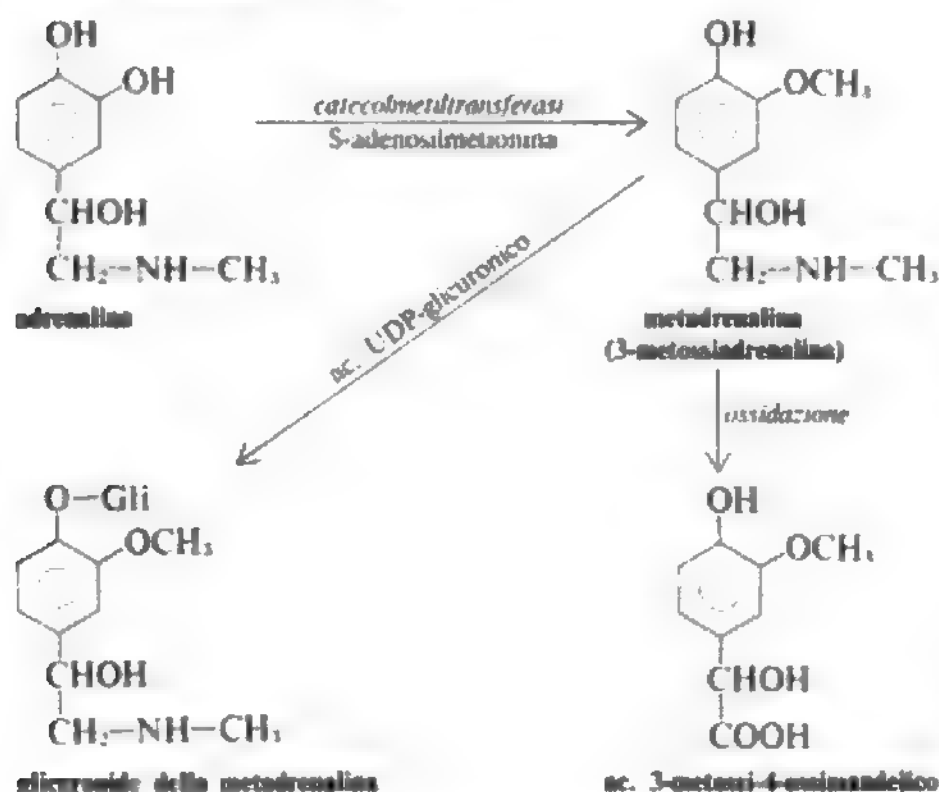
sito di quest'ultimo caso, è opportuno ricordare specificamente che la timina, base caratteristica del DNA (v. NUCLEICI ACIDI), si differenzia dall'uracile, che è la base analoga presente nell'RNA (v. NUCLEICI ACIDI), proprio per un gruppo metilico che nella timina si trova nella posizione 5 dell'anello pirimidinico. Fra gli esempi del secondo tipo di transmetilazione, due sono quelli più noti e importanti. Il primo riguarda il catabolismo delle catecolamine, cioè delle amine biologiche del gruppo dell'adrenalina. La principale via metabolica attraverso la quale queste sostanze vengono inattivate e quindi escrete è appunto la m. del gruppo fenolico in posizione *meta*, ad opera dell'enzima catecolmetiltransferasi. Si formano derivati 3-metossicatecolici che possono essere poi escreti come glicuronidi o come prodotti di ulteriori ossidazioni. Questa via metabolica è rappresentata nello schema per quanto riguarda l'adrenalina:

OH, OH, CHOH, $CH_2-NH-CH_3$ — adrenalina

catecolmetiltransferasi / S-adenosilmetionina →

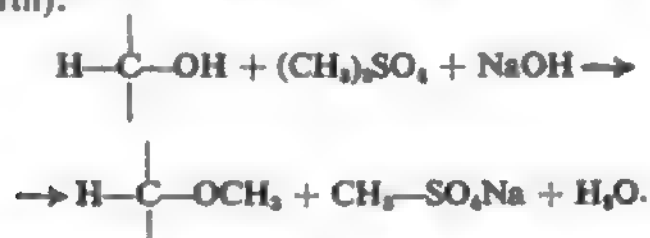
OH, OCH_3, CHOH, $CH_2-NH-CH_3$ — metadrenalina (3-metossiadrenalina)

ac. UDP-glicuronico ↙ — O—Gli, OCH_3, CHOH, $CH_2-NH-CH_3$ — glicuronide della metadrenalina

ossidazione ↓ — OH, OCH_3, CHOH, COOH — ac. 3-metossi-4-ossimandelico

L'altro esempio importante concerne il principale prodotto d'escrezione della vitamina nicotinamide, che prende parte alla sintesi dei coenzimi piridinici delle deidrogenasi. Essa viene eliminata come N^1-metilnicotinamide, e il gruppo metilico viene trasferito sull'azoto piridinico dalla S-adenosilmetionina con l'intervento dell'enzima nicotinamidemetiltransferasi. Tutte queste reazioni di detossicazione avvengono nel fegato, mentre le transmetilazioni più propriamente sintetiche avvengono anche nei tessuti direttamente interessati all'attività metabolica relativa: ad es., la sintesi dell'adrenalina (v.) dalla noradrenalina avviene nella midollare surrenale.

2. Un antico e fondamentale uso analitico della m. consiste nello studio strutturale dei carboidrati. Infatti i gruppi ossidrilici degli zuccheri reagiscono in alcali col dimetilsolfato secondo la reazione seguente (metodo di Haworth):

$$H-\overset{|}{\underset{|}{C}}-OH + (CH_3)_2SO_4 + NaOH \rightarrow$$

$$\rightarrow H-\overset{|}{\underset{|}{C}}-OCH_3 + CH_3-SO_4Na + H_2O.$$

Il carbonio glicosidico, se libero da legame glicosidico, può essere metilato più semplicemente per trattamento con HCl e metanolo con formazione di metilglicosidi. Il metodo di Haworth permette anzitutto di stabilire la natura furanosica o piranosica della struttura ad anello degli esosi (v. GLICIDI). Infatti, bollendo in acido il pentametilderivato di un esoso, il metile glicosidico si idrolizza, e il tetrametilderivato che si origina forma per ossidazione con ac. nitrico un ac. bibasico a 5 atomi di carbonio in caso di anello piranosico, e a 4 atomi di carbonio in caso di struttura furanosica. Ancora più importante è l'applicazione del metodo di Haworth nel caso di polisaccaridi, che sfrutta la stabilità all'idrolisi acida dei metili non glicosidici. L'analisi delle unità monomeriche ottenute dopo m. e idrolisi permette di individuare la sede del legame glicosidico (ad es., nel caso più semplice, il saccaroso darà una molecola di 2, 3, 4, 6-tetrametilglicoso e una molecola di 1, 3, 4, 6-tetrametilfruttoso, perché il legame glicosidico impegna il carbonio 1 dell'una e il carbonio 2 dell'altra).

Inoltre, nei polisaccaridi ad alto peso molecolare la proporzione di trimetilderivati (che originano dalle unità monosaccaridiche interne) rispetto a tetrametilderivati (che provengono dalle unità terminali), che si ottiene dopo trattamento con metodo di Haworth, dà un'idea della lunghezza della catena del polisaccaride e del grado di ramificazione di essa. Così nell'amiloso (derivato lineare dell'amido [v.]) la proporzione di tetrametilglicoso è appena dello 0,5% del totale, mentre nell'amilopectina (derivato ramificato) è ca. del 4%.

Recentemente la m. artificiale di molecole di importanza biologica ha trovato una nuova applicazione nell'analisi gascromatografica (v. CROMATOGRAFIA) degli acidi grassi. Infatti gli acidi grassi più comuni hanno in genere alti punti di fusione, che rendono problematica la loro volatilizzazione, mentre i loro esteri metilici bollono a temperature molto più basse. Uno dei metodi più usati per ottenere questi esteri impiega trifluoruro di boro anidro in metanolo, per mezzo del quale si possono ottenere i metil-esteri direttamente dai trigliceridi o dai fosfatidi, con una reazione di transesterificazione, oltre che esterificazione, diretta dell'acido grasso. Le reazioni sono le seguenti:

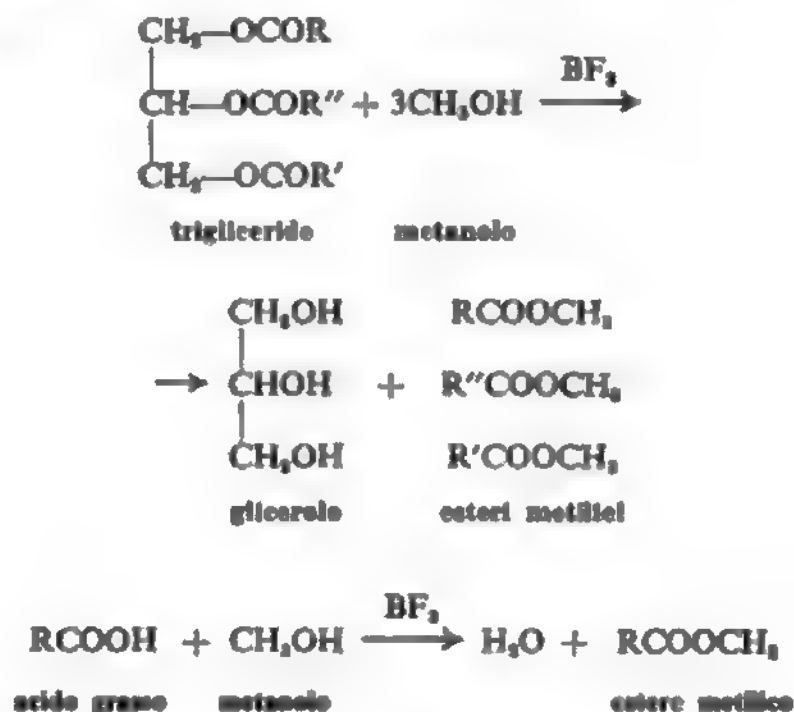
$$\begin{array}{l} CH_2-OCOR \\ | \\ CH-OCOR'' + 3CH_3OH \xrightarrow{BF_3} \\ | \\ CH_2-OCOR' \end{array}$$

trigliceride — metanolo

$$\rightarrow \begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH_2OH \end{array} + \begin{array}{l} RCOOCH_3 \\ R''COOCH_3 \\ R'COOCH_3 \end{array}$$

glicerolo — esteri metilici

$$RCOOH + CH_3OH \xrightarrow{BF_3} H_2O + RCOOCH_3$$

acido grasso — metanolo — estere metilico

Bibliografia

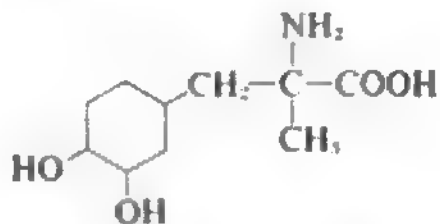
Greenberg D. M., *Adv. Enzymol.*, 1963, **25**, 395.
Metzler D. E., *Biochemistry*, 1977, Academic Press, New York.
Salvatore F., Borek E. *et al.*, *The Biochemistry of Adenosylmethionine*, 1977, Columbia Univ. Press., New York.
Tietz N. W., *Fundamentals of Clinical Chemistry*, 1970, Saunders, Philadelphia, p. 319.
Usdin E., Borchardt R. T., Creveling C. R., *Transmethylation*, 1979, Elsevier-North Holland, New York.
West E. S., Todd W. R. *et al.*, *Textbook of Biochemistry*, 1968, Macmillan, New York, p. 213.

GIUSEPPE ROTILIO

α-METILDOPA

F. *α-méthyldopa*. - I. *α-methyldopa*. - T. *α-Methyldopa*. - S. *α-metildopa*.

L'*α-metildopa* (N.R.: Aldomet) corrisponde chimicamente alla 1-α-metil-3,4-diidrossifenilalanina ed ha la seguente formula di struttura:

$$HO,\ OH\text{-}C_6H_3\text{-}CH_2\text{-}C(NH_2)(CH_3)\text{-}COOH$$

Si presenta come polvere fine, bianca o bianco-gialla, inodore, quasi insapore, con punto di fusione intorno a 300 °C. Le sue caratteristiche di solubilità sono le seguenti: 1 parte in 100 di acqua, 1 in 400 di alcol, 1 in 0,5 di ac. cloridrico diluito, praticamente insolubile in cloroformio ed etere. Deve essere protetta dalla luce.

Malgrado questo farmaco sia stato introdotto in terapia come *ipotensivo* da più di 15 anni, il suo meccanismo d'azione e il suo sito di attività sono tuttora oggetto di intensi studi e discussione. Negli anni '50, Sourkes dimostrò che l'α-m. è un efficace *inibitore della dopa-decarbossilasi*, un enzima intraneuronale necessario per la formazione di certe amine attive, e perciò Oates, nel 1960, formulò l'ipotesi che il farmaco agisse inibendo questo enzima, con conseguente svuotamento dei depositi di noradrenalina e riduzione del tono vasomotorio. Tuttavia, studi successivi non sono riusciti a stabilire una relazione tra inibizione della dopa-decarbossilasi e riduzione della pressione arteriosa. L'argomento più valido contro questa ipotesi è la discrepanza tra la durata dell'effetto ipotensivo e quella dell'inibizione enzimatica; infatti la prima è di gran lunga superiore alla seconda. Sono stati anche trovati altri inibitori della dopa-decarbossilasi molto più potenti dell'α-m., ma senza alcuna azione ipotensiva nell'uomo. La metildopamina, infine, che causa una maggiore riduzione del contenuto di noradrenalina nei nervi periferici rispetto a quella provocata dall'α-m., non abbassa la pressione arteriosa.

Si è ipotizzato anche che un metabolita dell'α-m., l'α-metilnoradrenalina, agisse come debole o falso neurotrasmettitore spiazzando la noradrenalina dalle terminazioni nervose simpatiche postgangliari. Anche questa ipotesi è stata smentita da evidenze sperimentali, per cui senz'altro l'α-m. non può essere classificato come agente bloccante i neuroni adrenergici periferici. Oggi è generalmente accettata l'ipotesi che l'α-m. *agisca sul S.N.C.* Questo è dimostrato soprattutto dal fatto che gli inibitori della decarbossilasi che penetrano nel S.N.C. aboliscono l'effetto ipotensivo dell'α-m., mentre quelli che agiscono perifericamente sono inattivi in questo senso. Questa osservazione suggerisce anche che l'effetto ipotensivo, piuttosto che all'inibizione dell'enzima stesso, sia dovuto all'azione di un metabolita che molto probabilmente è l'α-metilnoradrenalina. Infatti, l'inibizione della dopamina β-idrossilasi (enzima che trasforma l'α-metildopamina in α-metilnoradrenalina) del S.N.C. antagonizza l'ipotensione indotta dall'α-m., e inoltre l'α-metilnoradrenalina, somministrata direttamente nei ventricoli cerebrali, induce un'ipotensione maggiore di quella prodotta dal suo precursore. Si ipotizza così che l'α-metilnoradrenalina, che è un potente agente α-adrenergico periferico, stimoli gli α-adrenocettori centrali portando all'inibizione dell'attività simpatica periferica e a una caduta della pressione. Prova diretta di questa teoria è il pretrattamento intraventricolare con un antagonista α-adrenergico, la fentolamina, che elimina l'effetto ipotensivo dell'α-m. somministrato per via sistemica. Parecchie prove suggeriscono che il blocco adrenergico periferico sia un fenomeno secondario per l'instaurarsi dell'effetto ipotensivo. Alcuni AA. hanno dimostrato che l'α-m., somministrata per via orale, provoca una riduzione di attività della renina plasmatica, sia normale che elevata, con simultanea caduta della pressione arteriosa in condizioni di orto- e clinostatismo. L'inibizione di attività della renina verrebbe provocata da un'alterazione di funzione delle terminazioni nervose adrenergiche postgangliari a livello renale. Tuttavia altri AA. non sono riusciti a dimostrare una relazione tra diminuzione dei livelli di renina plasmatica e diminuzione di pressione. Da quanto detto finora, si può dedurre che il meccanismo d'azione dell'α-m. è piuttosto complesso e che le nostre conoscenze in proposito sono ancora incomplete. Tuttavia possiamo concludere che l'azione a livello centrale è senz'altro la più importante, con un probabile contributo di alterazioni di funzione del sistema nervoso periferico simpatico e diminuzione dell'attività della renina in certe circostanze.

Proprietà farmacologiche

L'α-m. causa una *progressiva riduzione della pressione arteriosa* e *della frequenza cardiaca*, con picco d'attività intorno alle 4-6 h, che persistono per 24 h dopo una singola somministrazione orale. Anche dopo somministrazione endovenosa l'effetto ipotensivo compare non prima di 1 o 2 h. La caduta di pressione è più marcata nei soggetti ipertesi rispetto ai normotesi ed è determinata da diminuzione della gettata cardiaca, o delle resistenze periferiche, o di entrambe. È generalmente riconosciuto che, soprattutto dopo trattamento cronico, l'effetto ipotensivo è caratterizzato da diminuzione delle resistenze periferiche e minimi cambiamenti della gettata cardiaca. L'effetto ipotensivo è, spesso, più marcato in posizione eretta che supina, tuttavia è piuttosto raro che s'instauri un'ipotensione ortostatica tranne che nei casi di grave contrazione del volume plasmatico e dei liquidi extracellulari. La riduzione di pressione indotta dall'α-m. non provoca grosse variazioni di distribuzione del sangue nei vari distretti corporei. Il flusso renale e la filtrazione glomerulare rimangono inalterati sia nei soggetti normotesi che in quelli ipertesi con funzionalità renale normale o ridotta. Inoltre è stato dimostrato, in molti pazienti, un aumento di irrorazione del cuore e del cervello. Come tutti i farmaci simpaticolitici (eccetto i β-bloccanti), l'α-m. provoca un'espansione del volume plasmatico con conseguente ritenzione idrica ed edema.

Farmacocinetica

Somministrata per via orale, l'α-m. viene assorbita per il 50% dal tratto gastrointestinale, con una considerevole variabilità individuale, che presenta un *range* di valori dal 9 al 75%. I livelli plasmatici raggiungono la massima concentrazione 2-4 h dopo una singola somministrazione orale; il farmaco è rapidamente escreto dal rene, prevalentemente come composto inalterato e in parte coniugato. L'escrezione dell'α-m. come tale segue l'andamento di due curve esponenziali, cioè ha un andamento bifasico. La prima fase ha un'emivita di 100 min nei soggetti con funzionalità renale normale, e riguarda l'eliminazione di almeno il 90% del farmaco somministrato. La seconda fase è molto più lenta. Nei pazienti con grave insufficienza renale solo il 50% del farmaco viene escreto du-

rante la prima fase, che ha un'emivita di 3 h e 30 min; la somministrazione cronica a questi pazienti può dare fenomeni di accumulo. Sia la quantità totale che la distribuzione dei metaboliti nell'urina possono variare considerevolmente in differenti individui e nello stesso paziente in giorni diversi. L'α-m. e i suoi metaboliti reagiscono nei test chimici standard per la determinazione delle catecolamine; questa interferenza può causare risposte falsamente positive nei test per la diagnosi di feocromocitoma (v.).

Applicazione terapeutica

L'α-m. viene usata prevalentemente nel trattamento dell'ipertensione arteriosa (v.). La terapia prevede un dosaggio iniziale di 250 mg *per os*, 2 o 3 volte al giorno, dosaggio che può essere aumentato a 2 g o più giornalieri. L'α-m. dovrebbe essere usata in combinazione con un appropriato diuretico per prevenire fenomeni di falsa tolleranza dovuti all'aumento del volume plasmatico. La combinazione di un diuretico con l'α-m. è spesso efficace nel controllo dei casi di ipertensione lieve o moderata che non rispondono in modo ottimale alla terapia con solo diuretico.

Una preparazione solubile dell'α-m. è usata per via parenterale con buoni risultati nella terapia d'urgenza delle crisi ipertensive; le dosi non devono superare 1 g nelle 24 h.

Effetti collaterali

L'α-m., somministrata sia per via orale sia per via parenterale, *provoca sempre sedazione*, la cui intensità tende a diminuire durante il corso della terapia. Tuttavia il *senso di stanchezza* e *sonnolenza* è senz'altro l'effetto collaterale più importante e fastidioso per le persone che svolgono un lavoro mentale. Seguono secchezza delle fauci, congestione nasale, vertigine, depressione psichica, incubi notturni, impotenza. Si può verificare ipotensione ortostatica e ritenzione di sali e di acqua, con aumento di peso ed edema. L'α-m. causa un certo numero di reazioni che possono avere una base allergica. Più del 20% dei pazienti sotto terapia con α-m. danno positività nel test diretto antiglobuline (test di Coombs); l'incidenza è correlata alla dose. La positività del test, se non è accompagnata da anemia, non ha alcun significato clinico; è tuttavia consigliabile controllare periodicamente i valori dell'ematocrito. In caso di anemia, questa regredisce con la sospensione del farmaco. Il test di Coombs può risultare positivo per molti mesi dopo l'ultima dose di α-m. Fra gli altri effetti collaterali, che però compaiono raramente, sono da segnalare febbre da farmaco, epatite, granulocitopenia, trombocitopenia. È stato segnalato un caso di *dementia* reversibile, dopo somministrazione di aloperidolo in combinazione con α-m.; un caso di crisi ipertensiva dopo somministrazione endovenosa di propranololo ad un paziente che riceveva α-m. (v. IPOTENSIVE SOSTANZE).

Bibliografia

Goodman Gilman A., Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1980, 6 ed., Macmillan, New York.
Martindale - The Extra Pharmacopoeia, 1977, 27 ed., Pharmaceutical Press, London.
Maxwell M. H., *Aldomet (Methyldopa, MSD) in the Management of Hypertension*, 1978, Merck Sharp & Dhome Division of Merck, West Point, Pa., p. 19486.
Wollman G. L., Tarazi R. W., Gifford R. W., *Drugs*, 1977, **14**, 420.

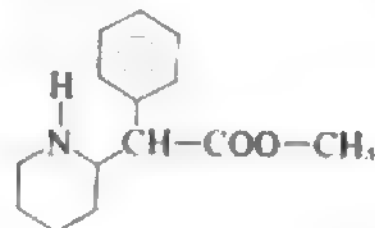
CARLO CARPI

METILERGOMETRINA: V. SEGALE CORNUTA.

METILFENIDATO

F. *méthylphénidate*. - I. *methylphenidate*. - T. *Methylphenidat*. - S. *metilfenidato*.

Sostanza ad azione simpaticomimetica (cloridrato, N.R.: Ritalin) con la seguente formula di struttura:

H N CH—COO—CH_3

Il cloridrato è ben solubile in acqua. Per la scarsa stabilità le soluzioni devono essere preparate estemporaneamente.

La tossicità generale (DL_{50} endovena ca. 70 mg/kg, *per os* 450 mg/kg nel ratto) e l'attività farmacodinamica nell'animale *in toto*, con prevalente eccitazione psicomotoria, cui si associa stimolazione del respiro e blanda azione ipertensiva di lunga durata, sono sostanzialmente simili a quelle dell'anfetamina.

Alle normali dosi terapeutiche clinicamente sembra prevalere la stimolazione delle attività mentali su quelle motorie, con scarsi effetti sulla pressione sanguigna e la funzione cardiaca. Contrariamente all'anfetamina, è dotato di blandi effetti anoressizzanti.

Bene assorbito *per os*, è rapidamente e completamente metabolizzato. I metaboliti (di cui il più importante è il derivato demetilato) sono escreti per via urinaria.

L'applicazione terapeutica principale, per cui viene considerato (Millichap; Piepho e coll.) il farmaco di scelta, è nel trattamento delle manifestazioni ipercinetiche da cerebropatia minimale nei bambini. La dose da 0,25 mg/kg/*die* viene gradualmente elevata a 2 mg/kg/*die*, livello considerato ottimale.

È anche efficace (sino a 120 mg al giorno) nel trattamento della narcolessia negli adulti, sia isolato che in associazione con antidepressivi triciclici (Zarcone).

Meno specifica e meno dimostrata l'azione come stimolante delle funzioni cerebrali nei soggetti depressi e apatici (Rickels e coll.), mentre è ingiustificato da un punto di vista medico e può essere pericoloso l'impiego per ridurre la sensazione di stanchezza e consentire sforzi al di là dei limiti fisiologici.

È comunque da usare con prudenza in soggetti ansiosi ed eretistici e in pazienti epilettici o ipertesi. Da evitare la somministrazione serale, per il pericolo di insonnia.

Da tener anche presente che il suo effetto può essere potenziato da altri farmaci, simpaticomimetici e inibitori delle monoaminossidasi, e che può a sua volta influire su idantoinici, anticoagulanti, antidepressivi e barbiturici.

Per la possibilità di dipendenza e di abuso, in analogia con le anfetamine, è stato incluso nella Tabella I della legge n. 685 del 1975, per cui, come i narcotico-analgesici, è prescrivibile solo sui ricettari speciali. Attualmente il m. è l'unico composto strutturalmente correlato alle anfetamine in commercio in Italia.

Bibliografia

Millichap J. G., *J.A.M.A.*, 1968, **206**, 1527.
Piepho R. W., Gourley D. R., Hill J. W., *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1977, **17**, 500.
Rickels K., Gingrich R. L. *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1973, **13**, 595.
Zarcone V., *N. Engl. J. Med.*, 1973, **288**, 1156.

FRANCO BONATI

METILICO ALCOL

Sin.: metanolo. - F. *alcool méthylique*; *méthanol*. - I. *methyl alcohol*; *methanol*. - T. *Methylalkohol*; *Methanol*. - S. *alcohol metílico*.

È il primo termine della serie organica degli alcoli monovalenti. La sua formula è:

$$CH_3-OH$$

p. m. 32,04; p. e. + 64,65 °C; p.f. — 97,8 °C; *d* (a + 15 °C) 0,79609.

Si presenta come liquido incolore, mobile, di odore spiritoso, simile a quello dell'alcol etilico (v. ETILICO ALCOL); brucia con fiamma bluastra; è miscibile, in tutte le proporzioni, con acqua, alcol etilico, etere.

In natura l'alcol metilico si trova, allo stato libero, nei giovani frutti di *Heracleum giganteum*, nella *Pastinaca sativa*, etc.; sotto forma di estere salicilico è contenuto nell'essenza di *Gaultheria procumbens* e di altre specie di *Gaultheria*.

L'a. m. può venire estratto, per degradazione termica e distillazione, dai carboidrati, come, ad es., la cellulosa, o sostanze naturali, come il legno, contenenti gruppi $-CH_2OH$.

Attualmente, per la preparazione industriale dell'a. m., il metodo preferito è quello che permette di ottenerlo, per via sintetica, dal gas d'acqua. Tale metodo consiste nel ridurre l'ossido di carbonio (CO) con idrogeno ($CO + 2H_2 = CH_3-OH$) in presenza di catalizzatori in condizioni di esercizio di 200 atm e 400 °C ca. Il rendimento è del 95% ca. dell'ossido di carbonio usato.

Trattato con ac. solforico, l'a. m. si trasforma in solfato di metile; se il trattamento avviene a caldo, si forma (a seconda delle proporzioni dei costituenti del miscuglio) etere metilico (CH_3-O-CH_3), oppure solfato neutro di metile [$(CH_3)_2SO_4$]. Con ac. nitrico l'a. m. dà: ac. formico, nitrato, nitrito di metile, a seconda della concentrazione usata e della temperatura a cui si svolge la reazione.

Per le proprietà chimiche dell'a. m. legate alla sua funzione alcolica, e quindi comuni a quelle dei composti analoghi, v. ALCOLI.

Per riconoscere l'a. m. esistono numerose prove; tra le più usate sono da ricordare quelle che consentono il riconoscimento per: un'intensa colorazione rosa, che si produce aggiungendo all'aldeide formica distillata (ottenuta trattando l'a. m. con ossidanti) guaiacolo e ac. solforico; formazione di salicilato di metile (riconoscibile facilmente dall'odore) realizzata riscaldando l'a. m. con ac. solforico e ac. salicilico; produzione di una fiamma di colore verde ottenibile bruciando l'a. m. con borace.

L'a. m. non ha alcun valore terapeutico, né alimentare, essendo dotato di alta tossicità per l'uomo.

Tossicologia

Sebbene negli animali risulti meno dannoso dell'alcol etilico, nell'uomo l'a. m. è più tossico del suo omologo superiore. L'avvelenamento si produce, per lo più, per ingestione di bevande sofisticate, o per esposizione alla sostanza quale si verifica per lavoratori addetti a determinate industrie (mescolato all'aria e respirato, presenta, infatti, una tossicità ancora più elevata). Per questa ragione la legislazione civile ne vieta l'uso in farmacia.

La dose letale, nell'uomo, si aggira sui 100-250 ml; tale valore non può, peraltro, ritenersi assoluto, essendo piuttosto variabile la suscettibilità individuale.

Introdotto nell'organismo, l'a. m. si distribuisce ai tessuti in maniera e in misura analoghe a quanto avviene per l'alcol etilico (v. ETILICO ALCOL); rispetto a questo, però, l'a. m. ha un diverso destino metabolico poiché la sua ossidazione è molto più lenta: 18 h dopo l'ingestione è possibile trovare nei tessuti ancora 1/3 della sostanza; dopo 2 giorni il 40% ca. della quota introdotta risulta ossidato, il 20% eliminato come tale attraverso il polmone, il 3% attraverso i reni. L'a. m. si ossida, in gran parte, trasformandosi in aldeide formica e ac. formico, sostanze alle quali si attribuisce una precipua partecipazione nel determinismo delle lesioni ottiche che fanno parte del quadro anatomoclinico dell'avvelenamento.

Le manifestazioni tossiche dell'a. m. vanno ascritte a: depressione del S.N.C. (analogamente a quanto si verifica con l'alcol etilico), acidosi (legata alla formazione di ac. formico), edema cerebrale, lesioni ottiche. Queste ultime risultano, con notevole frequenza, caratteristiche dell'avvelenamento da a. m. e consistono in una retinite e in una nevrite retrobulbare che condizionano, spesso, la progressiva diminuzione della vista fino alla cecità completa.

I sintomi dell'avvelenamento consistono in: violenti dolori gastrici, vomito, disturbi della visione (midriasi, abolizione del riflesso pupillare alla luce, riduzione del *visus* fino all'amaurosi), dispnea, cianosi, depressione cardiaca, collasso circolatorio, delirio (spesso presente), convulsioni, coma prolungantesi, a volte, per parecchi giorni e seguito da morte.

Il trattamento consiste nel combattere l'acidosi metabolica (somministrazione di soluzione di bicarbonato di sodio), l'ipoglicemia secondaria (soluzione di glicoso al 10%) e le convulsioni (diazepam endovena). Nei casi gravissimi è necessario ricorrere all'intubazione e alla iperventilazione, nonché alla dialisi peritoneale.

EUGENIO PAROLI

METILTESTOSTERONE: v. SESSUALI ORMONI.

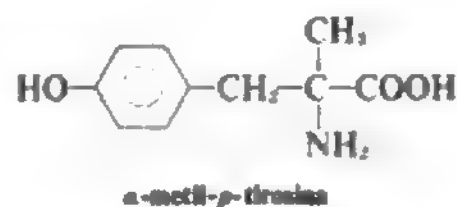
METILTIOURACILE: v. ANTITIROIDEI FARMACI (II, 405).

α-METIL-*p*-TIROSINA

Sin.: α-metiltirosina (α-MT); α-metil-3-(*p*-idrossifenil) alanina. - F. *α-méthyltyrosine*. - I. *α-methyltyrosine*. - T. *α-Methyltyrosin*. - S. *α-metiltirosina*.

Formula di struttura:

$$HO-C_6H_4-CH_2-C(CH_3)(NH_2)-COOH$$

α-metil-*p*-tirosina

Si presenta sotto forma di cristalli con p. m. 195,21. Due sono le forme isomere usate in farmacologia: destrolevogira (DL-αMT) e levogira (L-αMT). L'azione farmacologica della α-MT è legata alla capacità di inibire specificamente la sintesi delle catecolamine (v.) sia a livello del S.N.C. che periferico. Il suo meccanismo molecolare si esplica a livello dell'enzima tirosina-idrossilasi, principale regolatore della sintesi delle catecolamine. A livello di questo enzima, l'α-MT si sostituisce competitivamente al naturale substrato, la tirosina, bloccandone l'idrossilazione a DOPA (v. DOPA E DOPAMINA). Dal punto di vista biochimico ne deriva una progressiva riduzione delle varie catecolamine, a livello dei siti di deposito, poiché questi non vengono reintegrati per la riduzione del processo di sintesi.

La somministrazione di 100-400 mg/kg di α-MT per via parenterale provoca nell'animale di laboratorio una riduzione del 70-80% del contenuto di catecolamine a livello centrale e periferico entro la 1ª-6ª h e fino alla 12ª-16ª h dopo la somministrazione. Viene usata in fisiologia

e farmacologia per studiare il metabolismo e il *turnover* delle catecolamine.

In clinica il suo uso è limitato al trattamento del feocromocitoma (v.).

MARINO MASSOTTI

METIONINA

F. *méthionine*. - I. *methionine*. - T. *Methionin*. - S. *metionina*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

La metionina (ac. α-amino-γ-metiltiobutirrico o ac. α-amino-γ-metilmercaptobutirrico) è uno dei più comuni aminoacidi solforati presenti nelle proteine (v. AMINOACIDI).

È un componente della dieta e non viene sintetizzato nei tessuti dell'uomo, per cui viene classificato come aminoacido essenziale. L'essenzialità è in generale dovuta al fatto che il chetoacido corrispondente non può essere sintetizzato. Infatti, 8 dei 10 aminoacidi essenziali per l'uomo possono essere sopperiti dai corrispondenti α-chetoacidi. Il fabbisogno nutrizionale di m., infatti, viene sopperito dalla omocisteina e da quantità sufficienti di ac. folico e Vit. B_{12} presenti nella dieta (v. sotto); anche la cisteina sopperisce in parte alla richiesta di m. Il fabbisogno giornaliero di m. per l'uomo è di ca. 30 mg/kg, mentre, nel periodo dell'accrescimento, sale a 85 mg/kg.

Entrambe le forme, L e D, sono attive, dal punto di vista nutrizionale, nell'uomo e nel ratto. La forma D va incontro a deaminazione e il chetocomposto derivante viene poi transaminato con la risultante conversione nella forma naturale. La m. è un aminoacido presente in quasi tutte le proteine, in alcune in percentuale discretamente elevata. Essa è presente anche in forma libera in vari tessuti e liquidi dell'organismo dei mammiferi e dell'uomo. Nel sangue umano la m. è presente in quantità pari a 0,2-1,0 mg/100 ml di plasma, e nelle urine in quantità pari a 3-14 mg nelle 24 h; nel latte umano è pari a 0,04-0,07 mg/100 ml.

La m., $CH_3—S—CH_2—CH_2—CH(NH_2)—COOH$, ha un p. m. di 149,21; è un composto levogiro in H_2O con $[\alpha]^{25}_{D} = -10°$ e destrogiro in 5*N* HCl con $[\alpha]^{25}_{D} = +23,2°$; il p. f. è 283 °C. È solubile in H_2O: 18,18 g/l a 0 °C, 33,81 g/l a 25 °C, 176,0 g/l a 100 °C; è solubile in acidi e alcali diluiti, poco solubile in etanolo al 95%, insolubile in etere, acetone, benzene. La m. è un anfolito con pI = 5,74, $pK_1 = 2,28$ e $pK_2 = 9,21$. Pur non essendo un aminoacido aromatico, presenta un apprezzabile assorbimento ultravioletto che diminuisce all'aumentare della lunghezza d'onda.

La m., scoperta nel corso delle ricerche svolte ad individuare un fattore di crescita per gli streptococchi emolitici, fu isolata da un idrolizzato acido della caseina e la sua struttura fu confermata per sintesi chimica. La scoperta di questo aminoacido, contenente un gruppo tiometilico, fornì le risposte ad alcune osservazioni non altrimenti spiegabili, in quanto veniva considerata come sorgente di solfo delle proteine solo la cisteina (e la cistina). Osborne, infatti, aveva notato che non tutto il solfo delle proteine era sensibile al trattamento alcalino, che libera H_2S dalla cisteina e cistina.

La L-m. viene isolata dalla caseina idrolizzata mediante estrazione con butanolo o mediante digestione con pancreatina. Esistono vari metodi per sintetizzare chimicamente la m., uno dei quali è la sintesi di Strecker, che consiste nel trattamento della β-metilmercaptopropionaldeide con ac. cianidrico e ammoniaca; ovviamente tali procedimenti hanno rilievo per la preparazione industriale della m.

La m. può essere dosata tale quale all'analizzatore di aminoacidi o meglio dopo trattamento con H_2O_2 al 30% e ac. acetico, che ossida la m. a solfossido, che viene ossidato ulteriormente a solfone. Un metodo specifico per il dosaggio dell'aminoacido è basato sulla demetilazione ad opera di HI, con formazione di ioduro di metile e tiolattone dell'omocisteina. Il primo prodotto viene misurato o per consumo di nitrato d'argento o dopo ossidazione a iodato. Esistono vari metodi colorimetrici, come ad es. il trattamento con nitroprussiato o con sali di diazonio della α-naftilamina; quest'ultimo viene usato per un'analisi qualitativa della m. attraverso cromatografia su carta.

Metabolismo

Per quanto riguarda la sua biosintesi, la m. viene formata dall'omocisteina mediante incorporazione di un'unità carboniosa; per quel che riguarda il gruppo metilico, esiste una sintesi *de novo* e una sintesi per metilazione. La biosintesi *de novo* richiede il trasferimento del metile dal 5-metiltetraidrofolato all'omocisteina, il 5-metiltetraidrofolato derivando il suo gruppo metilico dal metabolismo dell'unità monocarboniosa (sintesi *de novo*). In alcune circostanze, quale intermedio nel trasferimento del gruppo metilico, è richiesta la metilcobalamina, una forma della Vit. B_{12}, in cui il carbonio metilico è legato direttamente al cobalto. Nella biosintesi per transmetilazione si ha il trasferimento di metili dalla betaina all'omocisteina ad opera della betainametiltransferasi, enzima che abbonda soprattutto nel fegato dei mammiferi. L'importanza fisiologica di queste due vie metaboliche non è completamente chiarita. Secondo alcuni AA., in presenza di adeguate quantità di colina (precursore della betaina), ac. folico, Vit. B_{12} e serina, i mammiferi utilizzano gruppi metilici preformati piuttosto che sintetizzarne di nuovi, e quindi la metilazione mediante la betainametiltransferasi ha un ruolo predominante rispetto alla metilazione mediante la metilasi metiltetraidrofolato B_{12}-dipendente. In effetti, però, la quantità di colina presente nella dieta è certamente inferiore ai livelli considerati negli esperimenti degli AA. suddetti, per cui viene considerata più significativa, sia fisiologicamente che quantitativamente, la sintesi *de novo* mediante l'enzima 5-metiltetraidrofolato-omocisteina-metiltransferasi.

Il metabolismo della m. comprende reazioni in cui il solfo e il gruppo metilico vengono ceduti ad altre molecole. La transolfurazione porta alla formazione di cistationina, che è quindi un intermedio sia nella sintesi che nel catabolismo della m. Nelle reazioni di transmetilazione il gruppo metilico della m., nella forma attiva o S-adenosilmetionina [AM] (v. sotto), viene utilizzato come precursore per la formazione di un gran numero di biomolecole metilate:

$$AM + \text{accettore} \rightarrow CH_3\text{-accettore} + AH.$$

Questi trasferimenti sono catalizzati da enzimi, metiltransferasi, che formano S-adenosilomocisteina [AH] come prodotto demetilato. La AH rappresenta quindi il punto di partenza delle principali vie di degradazione della m. La prima reazione di questa via metabolica consiste nella rimozione idrolitica dell'adenosina, catalizzata dall'enzima adenosilomocisteinasi, per dare omocisteina. Negli animali superiori, l'omocisteina si lega alla serina per dare L-cistationina; quest'ultima ad opera della cistationina-liasi viene scissa in cisteina, NH_3 e ac. α-cheto-

butirrico. Evidenza sperimentale di tale conversione è l'aumento dell'escrezione di cistina, in seguito a somministrazione di m. a pazienti cistinurici (v. sotto). Le vie metaboliche che si dipartono dalla cisteina sono molteplici, come la transaminazione con l'ac. α-chetoglutarico che porta ad ac. glutammico, la desolfidrazione che porta ad ac. piruvico, ammoniaca e idrogeno solforato.

L'ac. α-chetobutirrico è anche il prodotto finale di altre vie metaboliche che partono dalla m.; infatti, per deaminazione ossidativa o per transaminazione della m., si forma ac. α-cheto-γ-metiltiolbutirrico che, a sua volta, può perdere il metilmercaptano per dare l'α-chetobutirrico. Un'altra reazione in cui viene utilizzata la catena carboniosa della m. è la formazione dell'anello tiazolico della tiamina nel lievito. Un'apprezzabile decarbossilazione non enzimatica della m. in presenza di piridossalfosfato porta alla formazione di 3-metiltiopropionamide.

Un ruolo particolare della m., attraverso la formazione dell'N-formil-metionina, è quello di iniziare le catene peptidiche nella sintesi proteica, almeno nei batteri; questo processo implica una reazione di formilazione della m. legata a una particolare specie di RNA *transfer*.

Per quanto riguarda il meccanismo di trasporto attivo nell'intestino dei mammiferi, è stato visto nel ratto, che la D-m. può essere trasportata attivamente, anche se a velocità inferiore del corrispondente L-isomero. Tale trasporto viene inibito dal 2,4-dinitrofenolo e dalla L-m., con cui è in competizione.

È stato visto che alcuni analoghi della m. inibiscono alcune vie metaboliche, tra questi l'etionina, che inibisce nel ratto la conversione della m. a cistina, la crescita dei microrganismi e produce, inoltre, una diminuzione nell'attività della colina-, sarcosina- e xantina-ossidasi e una diminuzione nella transmetilazione da m. a colina.

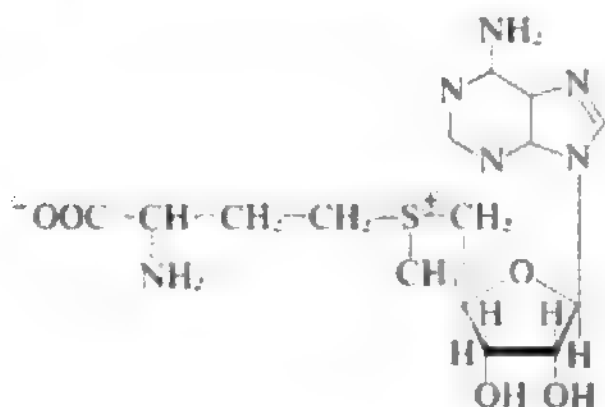
Tra gli altri analoghi sono da ricordare la norleucina, la metoxinina e la m. sulfoximina nei batteri e negli animali superiori e la selenometionina nei batteri.

Alterazioni del metabolismo

Alterazioni del metabolismo della m., che determinano, tra l'altro, un accumulo di m. provocano malattie come l'omocistinuria e la cistationinuria (v. AMINOACIDURIE). L'omocistinuria è dovuta alla mancanza di cistationina-sintetasi che provoca un accumulo di m. e omocisteina nel sangue e omocisteina nelle urine; è caratterizzata inoltre da anormalità scheletriche, lussazione del cristallino, trombosi di vasi sanguigni e, in alcuni casi, ritardo mentale. La somministrazione a tali pazienti di m. aumenta solo leggermente l'escrezione di omocisteina e, infatti, solo una piccola parte della m. introdotta con la dieta viene trasformata in omocisteina, suggerendo quindi una via metabolica alternativa della m. La cistationinuria è dovuta, invece, a deficienza dell'enzima cistationasi, per cui si ritrovano alti livelli di cistationina nel sangue e nell'urina. È accompagnata da ritardo mentale.

Metionina attiva

La m. attiva S-adenosilmetionina (AM)

$^{-}OOC-CH(NH_2)-CH_2-CH_2-S^{+}(CH_3)-CH_2$ (adenosina: NH₂, N, N, N, N; O; H H H H; OH OH)

si forma dalla m. per azione dell'enzima S-adenosilmetionina-sintetasi, enzima che si trova in tutte le cellule:

$$\text{L-metionina} + ATP \rightarrow AM + PP + P_i.$$

La reazione richiede ATP ed è particolare in quanto è l'unico esempio di reazione in cui viene utilizzata l'energia del legame del fosfato dell'ATP per generare un composto di solfonio ricco di energia; inoltre l'ATP, generalmente, funge da donatore di fosfato, o si scinde liberando pirofosfato, mentre in questo caso il nucleotide subisce una completa defosforilazione.

La L-AM può essere preparata con metodi enzimatici da ATP e m.; per preparazioni su larga scala vengono utilizzate colture di cellule di lievito.

Il ruolo biologico della AM, strettamente legato alla sua particolare struttura, è d'importanza fondamentale, in quanto il composto funge da donatore di metili nelle reazioni di transmetilazione, da donatore di ac. aminobutirrico, interviene nella sintesi delle poliamine dopo decarbossilazione, agisce da attivatore in molti sistemi. In alcuni casi è stato anche ipotizzato il trasferimento del radicale adenosinico. Le reazioni metaboliche della AM maggiormente studiate sono quelle di transmetilazione, in cui si ha il trasferimento enzimatico del metile dalla AM a molteplici accettori:

$$AM + \text{accettore} \rightarrow AH + CH_3\text{-accettore}.$$

Prodotti della reazione sono l'accettore metilato e la S-adenosilomocisteina (AH). Le molecole accettrici contengono, generalmente, siti nucleofili quali l'atomo di azoto, carbonio, ossigeno, solfo. Moltissimi sono gli esempi di reazioni di transmetilazione, in cui i composti che vengono metilati differiscono e per proprietà chimiche e per proprietà biologiche. Tali composti metilati possono essere, infatti, molecole piccole, come colina, carnitina, creatina, catecolamine metilate, metilistamina, ormoni steroidei, alcaloidi e alcuni antibiotici o possono essere biopolimeri come i polinucleotidi (t-RNA, m-RNA, r-RNA, RNA virale e DNA), alcuni polisaccaridi (pectina, lignina), le proteine e vari polipeptidi, etc.

Numerosi progressi sono stati fatti nello studio del meccanismo d'azione delle reazioni di transmetilazione, così come per la comprensione del significato biologico delle metilazioni. In alcuni casi la metilazione altera le proprietà fisiologiche e farmacologiche di alcune molecole come, ad es., nel caso della noradrenalina (non metilata) e dell'adrenalina (metilata), ormoni secreti dalla midollare del surrene, o della morfina (non metilata) e della codeina (metilata).

In alcuni casi, il significato biologico della metilazione nei biopolimeri incomincia ad essere conosciuto. La metilazione degli acidi nucleici è una modificazione postrascrizionale: avviene cioè a livello polinucleotidico, introducendo così un'ulteriore varietà di differenze biochimiche. Nel DNA la metilazione a livello di purine e pirimidine, per lo meno nei batteri, preserva la molecola dall'azione degli enzimi di restrizione, endonucleasi altamente specifiche in grado di rompere la molecola a livello di siti specifici. Anche nel caso del t-RNA, la metilazione del riboso in 2'-OH potrebbe preservare la molecola dall'azione delle endoribonucleasi, oltre a svolgere la funzione d'impedire l'appaiamento intracatena delle basi, in certi punti, favorendo la formazione della caratteristica struttura secondaria del t-RNA, e anche, forse, ad impedire appaiamenti non desiderati di basi con l'm-RNA. Circa il ruolo della metilazione è da notare che, in molti sistemi, come, ad es., nelle cellule infettate da virus e nelle cellule tumorali, è stata riscontrata un'alterazione dell'entità delle metilazioni nel t-RNA.

Nell'm-RNA di eucarioti e nell'RNA virale è stata tro-

vata, al 5′ terminale, una complessa struttura detta *cap*, metilata a livello di alcune basi azotate e del riboso, metilazione che, anche in questo caso, potrebbe avere una funzione di protezione.

La AM interviene ancora nella sintesi della fosfatidilcolina, per metilazioni successive della fosfatidiletanolamina.

Tra le altre reazioni metaboliche della AM è da ricordare la scissione enzimatica a metiltioadenosina [MTA] e α-amino-γ-butirrolattone, che rappresenta uno dei fattori di controllo dei livelli cellulari della AM e che è operata dalla AM-liasi. La AM, inoltre, agisce da modulatore dell'ATP-L-metionina-adenosiltransferasi (stimolando ca. 10 volte l'attività tripolifosfatasica dell'enzima) e da regolatore nella metilazione dell'omocisteina a m. (agendo, in concentrazioni catalitiche, da iniziatore della metilazione della Vit. B_{12}).

Un ruolo fondamentale, inoltre, viene svolto dalla AM nella biosintesi delle poliamine; infatti, dopo decarbossilazione ad adenosilmetionina decarbossilata (deca-AM), funge da donatore del gruppo propilaminico alla putrescina e alla spermidina, formando rispettivamente spermidina e spermina, che sono le principali poliamine biologiche presenti negli eucarioti. Anche in questo caso si forma MTA, che, per successivo catabolismo, dà produzione di gruppi metiltiolici: in recenti ricerche, si è riscontrato che questi gruppi costituiscono importanti fattori di accrescimento cellulare.

Un altro tipo di reazione, in cui interviene la AM, concerne il trasferimento della catena aminoacidica del composto all'azoto dell'uridina del t-RNA, con formazione della 3-(3-amino-3-carbossipropil)-uridina. Tale uridina modificata, ritrovata nel t-RNA di batteri e di mammiferi, potrebbe avere il ruolo di stabilizzare la struttura tridimensionale del t-RNA.

Per quanto riguarda il ruolo della AM quale attivatore, è stato visto che attiva alcuni sistemi enzimatici come la lisina-2,3-aminomutasi, la treonina-sintetasi, l'ac. piruvico-ac. formico-liasi, oltre la già citata N^5-metiltetraidrofolato-omocisteina-metiltransferasi.

Per quanto riguarda il catabolismo della AM v. sopra a col. 1066.

Bibliografia

Meister A., *Biochemistry of the Amino Acids*, 1965, 2 ed., Academic Press, New York.
Salvatore F., Borek E. *et al.*, *The Biochemistry of Adenosylmethionine*, 1977, Columbia Univ. Press, New York.
Usdin E., Borchardt R. T., Creveling C. R., *Transmethylation*, 1979, Elsevier-North-Holland, New York.
Zappia V., Usdin E., Salvatore F., *Biochemical and Pharmacological Roles of Adenosylmethionine and the Central Nervous System*, 1979, Pergamon, Oxford.

FRANCESCO SALVATORE E PAOLA IZZO

METIRAPONE

F. *métyrapone*. - I. *metyrapone*. - T. *Metyrapon*. - S. *metirapone*.

Composto chimico inibente, in misura sufficientemente selettiva, il complesso enzimatico della 11β-idrossilasi surrenalica. È variamente denominato nella letteratura endocrinologica. In Italia è più noto come *metopirone* (Metopiron®); va fatta menzione altresì del nome *metopyrapone* e della sigla *SU-4885*, con la quale venne introdotto nella pratica clinica all'inizio degli anni '60. Chimicamente il metirapone è il 2-metil-1,2-bis(3-piridil)-1-propanone (fig. 1); trattasi di un derivato del propano, relativamente vicino come struttura ad altri farmaci inibitori della sintesi steroidea, quali l'anfenone e i derivati del DDD.

metirapone → metirapone ridotto

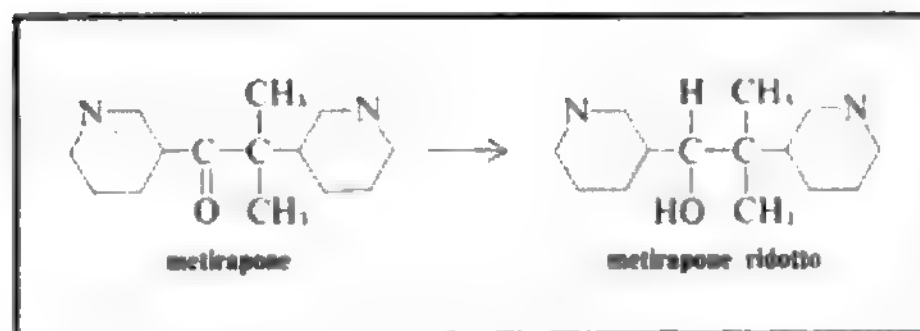



Fig. 1. Struttura chimica del m. e del suo principale metabolita (m. ridotto).

L'azione di blocco enzimatico a livello surrenalico si esplica verosimilmente tramite un meccanismo competitivo. Il m. è di solito somministrato per via orale; l'assorbimento intestinale è rapido e il composto viene in larga parte metabolizzato a livello microsomale epatico. Il principale metabolita, escreto poi nelle urine sia in forma libera sia coniugato con ac. glicuronico, è il m. ridotto in posizione 1 (metirapolo) (fig. 1), altrettanto attivo quale inibitore enzimatico. Nell'uomo, l'emivita plasmatica del m. è breve (ca. 1/2 h), mentre è sensibilmente più lunga quella del metabolita ridotto. Dopo somministrazione orale di 500-750 mg del farmaco, l'inibizione della 11β-idrossilasi surrenalica persiste per almeno 4-6 h.

Il m. è ampiamente usato in sede diagnostica per stimolare la secrezione di ACTH tramite la rimozione del meccanismo di *feedback* negativo. In successione cronologica, si hanno normalmente questi fenomeni: il m. determina il blocco dell'11β-idrossilasi e impedisce che la steroidogenesi raggiunga la tappa terminale, quella, cioè, del cortisolo; i livelli di cortisolo circolante si abbassano e viene meno il meccanismo di *feedback* inibente la produzione di ACTH; i livelli di ACTH circolante si innalzano e si determina una superstimolazione del surrene; la produzione steroidea, per il persistere del blocco enzimatico della 11β-idrossilasi, si concreta nella produzione di steroidi non ossigenati in C_{11} e, fra questi, soprattutto dell'immediato precursore del cortisolo, l'11-desossicortisolo o composto S di Reichstein. Questo composto viene metabolizzato dando luogo all'eliminazione urinaria in gran copia del catabolita tetraidrodesossicortisolo (THS), il quale, possedendo la catena laterale diidrossiacetonica, è uno steroide cosiddetto « Porter-Silber cromogeno », e fa quindi parte del gruppo di steroidi convenzionalmente definito 17-idrossicorticosteroidi (17-OHCS). La somministrazione del m., quindi, conduce a un incremento dei 17-OHCS urinari, malgrado l'inibizione enzimatica della sintesi cortisolica: l'entità di questo incremento esprime, nell'opinione comune, l'entità della risposta corticotropica al decrescere dei tassi cortisolemici.

Nella pratica clinica, il test del m. viene attuato con la somministrazione orale di 500 o 750 mg di farmaco ogni 4 h per 24 h. Si determina l'escrezione dei 17-OHCS Porter-Silber cromogeni nelle 24 h precedenti l'assunzione del m., e quindi nelle 24 h in cui è somministrato il farmaco e ancora nelle 24 h successive. Una risposta di tipo normale consiste in un significativo incremento steroidurico, non inferiore al 100% nei confronti della escrezione di partenza, in almeno una di queste due giornate.

È stato proposto anche un test più rapido, che prevede il dosaggio dell'11-desossicortisolo nel plasma. Si effettua un prelievo nel mattino successivo alla somministrazione serale e notturna di 1000-1500 mg di m. Normalmente, in queste condizioni i livelli di 11-desossicortisolo plasmatico risultano superiori ai 10 μg/100 ml.

Sulla base dei primi lavori di Liddle e coll., si è a lungo parlato di *riserva corticotropa ipofisaria*, aumentata o diminuita in funzione di un maggiore o minore incremento steroidurico dopo somministrazione di m.; il presupposto di questa dizione era, ovviamente, che il farmaco, per il venir meno dell'effetto di *feedback* cortisolemico, operasse una stimolazione massimale sulla secrezione di ACTH. Si è visto, però, come questo non sia vero, e altresì come il tradizionale schema interpretativo sia insufficiente a spiegare compiutamente l'azione del m. e, inoltre, come molteplici fattori possano intervenire a modificare la risposta ACTH-secernente (Angeli, 1972). Di conseguenza, negli ultimi anni, al concetto di riserva corticotropa si è venuto sostituendo quello di positività o meno della risposta secretoria dell'ACTH.

Sul piano clinico, si deve ricordare che il test del m. dà risposta negativa (mancata elevazione dei 17-OHCS urinari o dell'11-desossicortisolo plasmatico) nei casi di ipopituitarismo coinvolgente la secrezione di ACTH (ipocorticosurrenalismo secondario). La riduzione della risposta rispetto alla norma può essere buon indice della compromissione funzionale della secrezione di ACTH in numerosi casi di patologia ipotalamo-ipofisaria e nel corso di terapie con steroidi ACTH-inibenti (particolarmente nell'ambito della terapia cortisonica). Il test, inoltre, è di indubbia utilità diagnostica nella sindrome di Cushing. È ammesso che nei casi di sindrome di Cushing dovuti a processo tumorale surrenalico o dipendenti da neoplasie extrapituitariche ACTH-secernenti, la risposta è negativa, non riuscendo il m. a bloccare la sintesi cortisolica e/o essendo la steroidogenesi patologica del tutto svincolata dal controllo dell'ACTH ipofisario. Per contro, nei pazienti cushinghiani con iperproduzione di ACTH ipofisario (cosiddetto morbo di Cushing), la risposta è nettamente positiva.

La somministrazione di m. è stata anche proposta per la terapia degli stati ipersurrenalici, in particolare per bloccare l'esaltata produzione di cortisolo da parte di neoplasie surrenaliche metastatizzate e, più recentemente, come trattamento complementare all'irradiazione ipofisaria nella terapia del morbo di Cushing. Assai limitata è l'esperienza clinica legata a queste indicazioni, per le quali esistono oggi valide alternative. Indipendentemente dalla difficile tollerabilità, non va dimenticato che la somministrazione del m. a dosi elevate e per lungo tempo può determinare grave ipertensione arteriosa per accumulo di steroidi non idrossilati in C_{11}, quali il desossicorticosterone.

V. anche: IPOFISI, *semeiotica*.

Bibliografia

Angeli A., in *Fisiologia e fisiopatologia ipotalamo-ipofisaria*, 1972, Pensiero Scientifico, Roma, p. 114.

Liddle G. W., Estep H. L. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1959, **19**, 875.

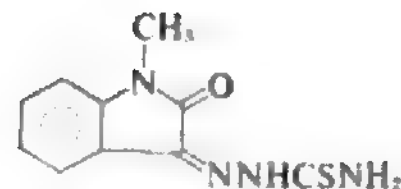
Meikle A. W., West S. C. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1975, **40**, 290.

ALBERTO ANGELI

METISAZONE

F. *méthisazone*. - I. *methisazone*. - T. *Methisazon*. - S. *metisazone*.

Siglato 33T37, e chimicamente indicato come 2-(1,2 diidro-1-metil-2-oso-3H-indol-3ylidene) idrazinocarbotioamide, 1-metilindolo-2,3-dione 3-tiosemicarbazone o N-metilisatin-β-tiosemicarbazone, $C_{10}H_{10}N_4OS$, p. m. 234,29, p. f. (cristalli da butanolo) 245 °C, scarsamente idrosolubile, ha la seguente formula di struttura:

CH_3 N O $NNHCSNH_2$

Diversi tiosemicarbazoni inibiscono la replicazione di poxvirus, interferendo con la sintesi di una proteina strutturale «tardiva». Ne risulta un ostacolo o un blocco dell'assemblaggio di particelle virali. Il metisazone, un tiosemicarbazone studiato in Inghilterra negli anni '60, (brevetto n. 975357 della Wellcome Foundation) blocca la traduzione tardiva di RNA-messaggero in proteine e previene l'assemblaggio dei virioni completi, inibendo la replicazione del virus del vaiolo nell'uomo se somministrato a soggetti che possano esser venuti in contatto con il virus fino ad un massimo di 1-2 giorni avanti.

In prove cliniche controllate ha dimostrato una forte protezione nei riguardi della comparsa delle manifestazioni cliniche del vaiolo (effetto chemioprofilattico). Nei soggetti trattati si ha ancora una limitata replicazione del virus vaioloso, come dimostrato da un marcato aumento degli anticorpi specifici verso il virus e lo sviluppo di immunità attiva. Sul vaiolo conclamato non dimostra attività terapeutica di rilievo. Favorevoli effetti, peraltro, sembra possano essere ottenuti nella forma lieve (alastrim). In aggiunta, può essere inibita dal m. la replicazione del virus vaccinico dopo l'inizio dei sintomi, nell'evenienza di complicazioni della vaccinazione, quali *eczema vaccinatum*, vaccino gangrenoso (forma progressiva in soggetti immunologicamente deficienti) e nel vaccino atopico, derivante, quest'ultimo, da auto- e eteroinoculazione e con possibili manifestazioni in zone pericolose quali il volto e gli occhi. Come altri tiosemicarbazoni, il m. si comporta da agente antivirale solo nei riguardi di poxvirus.

Il farmaco va dato *per os*. I livelli ematici massimi, non molto costanti, sono raggiunti in 4-7 h. Dopo 10-12 h non si riscontrano più quantità apprezzabili di m. nel sangue.

È disponibile in capsule da 1,5 g (Marboran*).

Per la profilassi del vaiolo (v.), si consiglia per l'adulto la somministrazione di 2 capsule al giorno per 4 giorni o 2 capsule contemporaneamente per due volte a distanza di 12 h. Per le complicazioni della vaccinazione sono consigliati inizialmente 200 mg/kg, poi 50 mg/kg ogni 6 h per 8 volte. Non sono segnalate importanti azioni sfavorevoli conseguentemente al suo impiego. I principali effetti collaterali sono nausea, vomito (talora particolarmente intenso, sì da dover essere controllato mediante fenotiazine e altri antiemetici) e intolleranza all'alcol etilico (occorre sconsigliare l'eventuale assunzione di bevande alcoliche in corso di trattamento).

Il suo uso è oggi molto limitato, anche per la progressiva scomparsa dell'infezione vaiolosa nel mondo.

Bibliografia

Bauer D. J., Sadler P. W., *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, 1960, **15**, 101.

Bauer D. J., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1965, **130**, 110.

Jawetz E., *Antiviral Chemotherapy*, in Drew W. L. ed., *Viral Infections, a Clinical Approach*, 1976, Davis, USA.

PAOLO PREZIOSI

METISERGIDE: v. ANTISEROTONINICI FARMACI (II, 381).

METISOPRINOLO: v. ISOPRINOSINA (VIII, 570).

METOCARBAMOLO: v. MIORILASSANTI FARMACI.

METOCLOPRAMIDE

F. *métoclopramide.* - I. *metoclopramide.* - T. *Metoclopramid.* - S. *metoclopramide.*

La metoclopramide (N.R.: Clopan, Plasil, Viscal) è la 2-metossi-5-cloro-procainamide, un composto ottenuto per sintesi, con struttura chimica molto vicina a quella della procainamide.

Si presenta sotto forma di polvere cristallina bianca, p. m. 299,81; p. f. 148 °C, scarsamente solubile in H_2O e in etere, solubile in cloroformio, etanolo, acetone; con HCl può formare due sali, il monocloridrato e il dicloridrato, che sono solubili in acqua.

La sua azione farmacologica si manifesta sulla motilità dello stomaco e dell'intestino; in particolare è stato documentato un effetto di accelerazione dello svuotamento gastrico dovuto ad un incremento dell'attività motoria dello stomaco, ad un precoce rilasciamento dello sfintere pilorico e ad una dilatazione del bulbo duodenale. Secondo alcuni, il farmaco sarebbe in grado di agire direttamente sulla muscolatura liscia e sui plessi nervosi intramurali, ma sono stati prospettati anche un meccanismo e una sede di azione centrale a livello dei nuclei mesencefalici della motilità gastrointestinale. Ampiamente dimostrato nell'animale l'effetto inibente della m. sul vomito da apomorfina, Hydergina® e solfato di rame. La tossicità della m. è risultata assai bassa nelle prove di intossicazione acuta, subacuta e cronica in animali di varie specie e per le varie vie di somministrazione.

Le ricerche di farmacocinetica hanno messo in rilievo che il farmaco viene assorbito agevolmente qualunque sia la via di somministrazione; esso non si ripartisce uniformemente nell'organismo ma si concentra in taluni organi (rene, fegato, intestino, polmone) a seconda delle modalità di trattamento e della specie animale.

La farmacocinetica della m. depone per un modello bicompartimentale aperto, con rapida distribuzione e rapida eliminazione. L'assorbimento è completo oltre che rapido; per dosi di 75 mg/kg la massima emoconcentrazione è raggiunta: nel ratto *per os* dopo 60 min (si dimezza al 90° min); nel coniglio *per os* dopo 90 min (si dimezza al 140° min); nel ratto intramuscolo dopo 15 min (si dimezza al 30° min). Nell'uomo, per dosi terapeutiche (10-20 mg), la massima emoconcentrazione sarebbe raggiunta tra la 2ª e la 3ª h dopo somministrazione orale o intramuscolare. Per iniezione endovenosa di 10 mg si hanno le seguenti emoconcentrazioni (in ng/ml): 105 subito, 30 dopo 30 min, 13 dopo 120 min, 6 dopo 240 min, 3 dopo 360 min. Nel sangue di cane è per il 42,19% libera e per il 57,8% legata (alla parte corpuscolata per il 33% e alle proteine plasmatiche per il 24%). La capacità legante decresce passando dalle albumine alle γ-globuline, alle β-globuline, al fibrinogeno e alle α-globuline.

L'azione della m., accertata da un'ampia sperimentazione clinica, si esplica nelle sindromi funzionali gastroenteriche su base discinetica; in queste il farmaco si dimostra capace di controllare e regolare la motilità gastroduodenodigiunale. Le indicazioni per l'impiego della m. sono di carattere terapeutico e di carattere diagnostico.

Le indicazioni terapeutiche sono rappresentate dalla prevenzione e dalla cura dei seguenti sintomi e disfunzioni:

1) nausea e vomito di origine, natura e patogenesi le più varie; 2) singhiozzo; 3) sensazioni di gonfiore e ripienezza o peso gastrico oppure di barra gastrica, dolenzia epigastrica, bruciore gastrico, crampi gastrici, aerofagia, eruttazioni, rigurgiti, spasmi esofagei, cefalee postprandiali; 4) la maggior parte delle discinesie gastroduodenodigiunoileali, quali ipocinesie, ipotonie e atonie gastriche, ptosi gastrica, siano esse primitive o secondarie, spasmi del cardias o del piloro.

In campo diagnostico la m. è stata utilmente impiegata: *a*) negli esami radiologici dell'apparato digerente per abbreviare i tempi di esame con minor disagio per i pazienti e con riduzione della quantità di radiazioni assorbite dall'esaminando; *b*) nei sondaggi gastrici, duodenali e digiunali, negli esami broncoscopici, esofagoscopici e gastroscopici per facilitare le manovre tecniche e per risparmiare ai pazienti parte dei disturbi che queste manovre comportano.

Nell'adulto la *posologia* media per il trattamento orale dei più comuni disturbi digestivi è di 5-10 mg tre volte nella giornata preferibilmente prima dei pasti. Per via parenterale, riservata alla terapia di attacco e ad alcuni impieghi specialistici, l'iniezione intramuscolare di 10 mg oppure endovenosa può essere ripetuta. Nel bambino in generale, si somministrano 0,5 mg/kg/*die* suddividendo questa dose preferibilmente in due somministrazioni prima dei pasti. La tolleranza locale e sistemica è ottima. Non sono stati descritti fenomeni di tolleranza o dipendenza neppure per trattamenti prolungati. La m. trova controindicazioni nell'epilessia, nelle distonie e discinesie extrapiramidali e in particolare nelle sindromi parkinsoniane. Può aumentare l'intensità e durata della narcosi chirurgica. Se ne sconsiglia l'associazione, per il pericolo d'interazioni dannose, con altri farmaci parkinsonigeni (ad es. fenotiazinici, tioxantenici, butirrofenonici, etc.), con farmaci antimonoaminossidasici, con adrenergici. La m. riduce di ca. il 50% l'assorbimento intestinale della griseofulvina e della digossina, mentre accelera quello del paracetamolo, delle tetracicline, della pivampicillina, della L-DOPA, dell'etanolo, etc. È ben tollerata da cardiopatici, diabetici e anche da epato- e nefropatici, purché nei due ultimi l'insufficienza non sia grave e abbinata, per cui la m., non essendo più sufficientemente metabolizzata ed escreta, si accumula, accentuando i suoi effetti collaterali. Per dosi elevate e per trattamenti protratti a lungo, ma soprattutto per ipersensibilità individuali, può causare nell'uomo i seguenti effetti collaterali indesiderati: modesta sonnolenza (4%), o più di rado insonnia, senso di stanchezza generale (9,8%), disturbi extrapiramidali ($<$ 1%) discinetici (in età inferiore ai 2 anni anche convulsioni) e distonici (opistotono, trisma, spasmi facciali, torcicollo, crisi oculogire).

Bibliografia

Donatelli L., *La metoclopramide*, 1969, Rassegna Medica, Milano.
Molle M., *Clinical Experience of Metoclopramide*, 1972, L'Expansion Sci. Française, Paris.
Simposio sulla Metoclopramide (Plasil), Rif. Med., 1968, Suppl. 52.

LEONARDO DONATELLI

METODOLOGIA MEDICA

F. *méthodologie médicale.* - I. *medical methodology.* - T. *medizinische Methodologie.* - S. *métodología médica.*

Definizione e cenni storici

La metodologia medica è quella disciplina che si occupa dell'analisi dei principi generali, delle regole procedurali e delle inferenze logiche sui quali si fondano la ricerca biomedica e la prassi clinica. Essa costituisce una parte della metodologia della scienza, la quale appunto considera i caratteri del metodo scientifico in generale e stabilisce i confini del discorso scientifico, distinguendolo dai discorsi di diverso tipo, come quello filosofico, o quello poetico, o quello etico.

La m. m., intesa in senso moderno, si distingue molto nettamente dalla metodica, o meglio dalle metodiche, della medicina; infatti, mentre essa è una disciplina di carattere generale, le altre sono costituite dai numerosissimi procedimenti osservativi — fisici, chimici, microbiologici — che vengono impiegati nelle varie scienze mediche.

Poiché la medicina è divenuta una disciplina scientifica molto recentemente, la riflessione critica sulla scienza medica si è sviluppata in tempi molto vicini ai nostri. Tralasciando i cenni metodologici che si possono trovare nelle opere degli antichi AA., la prima opera che tratta esplicitamente e sistematicamente delle regole logiche e operative della medicina è il «Della esperienza nella medicina» del clinico svizzero J. J. Zimmermann, pubblicata a Zurigo nel 1763. A questa seguirono «La certezza nella medicina» di Cabanis e, nel 1865, l'«Introduzione allo studio della medicina sperimentale» del fisiologo francese Claude Bernard. L'*Introduzione* rappresenta la più importante trattazione della m. m. finora pubblicata e costituisce un'opera fondamentale anche nel campo della metodologia generale della scienza; essa ha avuto una grandissima importanza nell'identificare le caratteristiche della nuova medicina scientifica e nel codificare le regole della ricerca sperimentale in biologia.

In questo secolo, la m. m. si è andata progressivamente sviluppando e affinando grazie ai contributi di studiosi provenienti da altre discipline — dalla chimica alla statistica — e di diversi paesi. In Italia, particolare importanza ha avuto il pensiero di Augusto Murri, clinico medico all'Università di Bologna.

Metodologia scientifica e metodologia medica

La scienza sperimentale è una forma di conoscenza che si caratterizza per due elementi fondamentali: l'oggetto di studio e il metodo impiegato.

Il suo oggetto è costituito dalla realtà naturale sensibile, cioè empiricamente constatabile; questa caratteristica della scienza, vincolando il ragionamento scientifico a trattare esclusivamente di enti che siano per principio «osservabili», lo preserva dalla immissione indebita di elementi metafisici nel discorso.

Il metodo scientifico o sperimentale costituisce l'elemento caratterizzante delle scienze empiriche; esso è sorto con le prime riflessioni di Leonardo da Vinci e di Ruggero Bacone ed è stato poi portato alla formulazione definitiva con l'opera di Cartesio, di Francesco Bacone e soprattutto di Galileo Galilei. Il metodo è un procedimento costituito da quattro fasi strettamente concatenate. La prima consiste nell'osservazione e nella registrazione di un oggetto naturale o di un evento; a questa fase segue poi la formulazione per via induttiva di un'ipotesi o di un gruppo di ipotesi che abbiano rilevanza esplicativa per il fenomeno osservato. La terza fase consiste nella deduzione dall'ipotesi avanzata di una serie di conseguenze osservabili, e la quarta nell'osservazione — spontanea o provocata — di tali conseguenze. L'insieme di queste quattro tappe costituisce l'elemento unitario del procedimento scientifico ed è stato denominato da Claude Bernard «ragionamento sperimentale». Il discorso scientifico è appunto costituito da una serie continua e concatenata di ragionamenti sperimentali, nella quale l'osservazione che rappresenta l'ultima fase di un ragionamento sperimentale costituisce anche la prima fase del ragionamento sperimentale successivo. Nella medicina moderna l'evoluzione delle conoscenze è stata raggiunta mediante l'applicazione continua e rigorosa di questo metodo, il quale, per le sue caratteristiche fondamentali, è stato anche denominato ipotetico-deduttivo-sperimentale. L'impiego occasionale di una simile metodologia nell'indagine biomedica è molto antico, tuttavia esso è divenuto consapevole e sistematico soltanto dopo il 1865, con la pubblicazione dell'«Introduzione allo studio della medicina sperimentale», già citata.

Il discorso scientifico è caratterizzato da alcuni elementi che ne assicurano il rigore e ne permettono l'identificazione rispetto ad altre forme di pensiero. Di questi elementi daremo ora brevi cenni.

Il metodo scientifico tende a dare una rappresentazione del mondo naturale che sia «valida per tutti» e «obbligante»; da questa sua caratteristica deriva l'oggettività del sapere scientifico. Poiché la scienza è un sapere per principio «comune a tutti», e quindi «pubblico», l'«oggettività» delle osservazioni scientifiche risiede nella possibilità che queste osservazioni siano, almeno in via di principio, effettuabili e condividibili da tutti allo stesso modo (intersoggettività). Gran parte dei progressi osservativi della medicina clinica è consistita appunto nel passaggio da osservazioni legate alla soggettività dell'osservatore ad osservazioni oggettive o intersoggettive: per esemplificare basterà confrontare il rilievo gustativo di un'orina dolce con la determinazione del glicoso urinario, oppure l'auscultazione indiretta di un soffio cardiaco con la registrazione fonocardiografica dello stesso fenomeno.

Un secondo punto rilevante della metodologia scientifica è costituito dalla tendenza a passare dai termini qualitativi a quelli quantitativi. Questo passaggio, e la matematizzazione progressiva che ne consegue, garantiscono un rigore progressivamente maggiore del discorso, favoriscono l'economia di pensiero e, eliminando ogni riferimento emotivo presente nel linguaggio ordinario, facilitano la costruzione di quel sapere intersoggettivo che costituisce il fine ultimo della scienza. In medicina l'uso di termini numerici e di termini dotati di un senso quantitativo preciso — come i simboli delle formule chimiche — si va progressivamente estendendo sia nella ricerca clinico-sperimentale che nella prassi diagnostica quotidiana: a dimostrazione di ciò si pensi, da un lato, alle applicazioni dell'analisi statistica nella ricerca fondamentale e in farmacologia clinica, e dall'altro, allo sviluppo della chimica clinica e delle indagini radioisotopiche (ferrocinetica, flussi distrettuali, etc.). Peraltro, certi settori della medicina si mostrano ancora particolarmente legati ad una descrizione qualitativa dei fenomeni e si trovano pertanto in una fase di sviluppo meno progredita dal punto di vista metodologico: a questo proposito si pensi alle indagini endoscopiche e a quelle istologiche eseguite a scopo diagnostico.

Un terzo punto fondamentale della metodologia scientifica riguarda la liceità dei vari concetti che vengono introdotti nel discorso scientifico. Poiché la scienza è per definizione un sapere empirico, ogni suo concetto dovrà obbligatoriamente essere definito in termini osservabili empiricamente: questo precetto metodologico è stato recentemente codificato dai fisici nella cosiddetta «definizione operativa», secondo la quale una grandezza fisica o un concetto, per poter essere introdotti nel discorso scientifico, devono poter essere definiti mediante una serie di operazioni fisiche almeno concettualmente possibili. In medicina l'importanza della definizione operativa è grandissima: è infatti noto che mentre molti concetti comunemente impiegati possono essere rigorosamente definiti in termini di operazioni sperimentali (si pensi alla definizione di ormone o di anticorpo), altri hanno un significato vago, non riconducibile ad un ben preciso insieme di operazioni (si pensi a termini come resistenza,

stress e diatesi e all'uso che ne viene fatto nel linguaggio medico corrente).

Un ultimo carattere fondamentale del discorso scientifico è costituito dalla verificabilità o dalla confutabilità delle sue asserzioni teoriche. Questa caratteristica implica che ogni teoria scientifica, per essere veramente tale, deve necessariamente potere essere sempre controllata, o direttamente o indirettamente, attraverso l'osservazione delle sue conseguenze. La confutabilità delle teorie scientifiche attraverso il controllo sperimentale costituisce forse l'elemento più importante dal punto di vista metodologico poiché permette di circoscrivere con sicurezza l'ambito delle affermazioni teoriche scientifiche e di respingere come prive di senso scientifico tutte quelle teorie per le quali non vi è possibilità di un controllo sperimentale. In medicina questo strumento metodologico permette un'analisi particolareggiata e rigorosa di quelle discipline il cui valore scientifico è controverso (si pensi alla psicoanalisi nelle sue varie ramificazioni teoriche) e legittima il ripudio di quelle dottrine empiricamente incontrollabili che aspirano ad un riconoscimento nell'ambito delle scienze mediche (si pensi all'omeopatia, alla cosiddetta medicina bioradiante, etc.).

Metodologia clinica

Una parte importante della m. m. è costituita dalla metodologia clinica. Questa disciplina prende in esame lo *status* della clinica, valutandolo in rapporto alle altre discipline scientifiche fisicochimiche e biologiche, e analizza le varie fasi dell'atto clinico considerandone la logica in esse implicita.

È stato messo in luce, fin dagli inizi di questo secolo, che mentre le discipline biomediche, come la fisiologia, la patologia o la farmacologia, si occupano di oggetti o di fenomeni generali, come gli epatociti o la circolazione sanguigna o le reazioni antigene-anticorpo, e costituiscono pertanto «scienze dell'universale», la clinica si occupa di eventi singoli (la malattia dalla quale è affetto un certo paziente) per cui costituisce una «scienza dell'individuale» (Viola). Essa mira, attraverso il procedimento diagnostico, a riconoscere e a catalogare la malattia da cui è affetto il malato in studio, a dare una spiegazione dei vari sintomi presentati e a istituire una terapia efficace. La clinica attuale fornisce, nella maggior parte dei casi, una diagnosi nosografica e, poiché si occupa di eventi singoli e non di leggi generali, essa impiega soprattutto una logica probabilistica fondata sulla formula di Bayes (diagnosi bayesiana). In tale logica vengono considerate le probabilità a priori (o degli igienisti) e le probabilità probative (o dei patologi), e da queste viene poi dedotta una terza probabilità — la probabilità a posteriori (o dei clinici) — che corrisponde alla probabilità reale del singolo malato di essere affetto da una certa malattia. A volte, peraltro, in clinica si riesce a formulare — almeno parzialmente — una diagnosi più rigorosa, nella quale i sintomi non vengono valutati secondo il loro valore segnaletico, ma vengono considerati come elementi di una catena causale di fenomeni; in questo tipo di diagnosi — che prende l'attributo di fisiopatologica — si ricostruisce quindi il processo morboso nelle sue alterazioni patogenetiche e lo si spiega facendo ricorso alle leggi della fisiopatologia.

L'indagine clinica è stata suddivisa in tre fasi fondamentali: *a*) fase dell'osservazione (questa comprende l'anamnesi, l'esame obiettivo e la raccolta dei dati preliminari di laboratorio); *b*) fase dell'interpretazione preliminare dei sintomi (elaborazione dei complessi sindromici); *c*) fase dell'interpretazione diagnostica finale. A ciascuna di queste tappe corrisponde una verifica sperimentale, la quale permette di accettare o di rifiutare l'interpretazione dei fenomeni. Un'ultima fase del procedimento clinico è costituita dall'intervento terapeutico; sul piano metodologico essa costituisce un ulteriore controllo sperimentale delle ipotesi avanzate.

Bibliografia

Austoni M., Federspil G., *Principi di metodologia clinica*, 1975, CEDAM, Padova.

Bernard C., *Introduzione allo studio della medicina sperimentale*, 1973, Feltrinelli, Milano.

Federspil G., *I fondamenti del metodo in medicina clinica e sperimentale*, 1980, Piccin, Padova.

Federspil G., Scandellari C., *Medicina nei secoli*, 1977, **1**, 143.

Federspil G., *Il metodo in medicina clinica*, in *Medicina - Riv. EMI*, 1981, **1**, 295-306.

Feinstein A. R., *Clinical Judgement*, 1967, Williams & Wilkins, Baltimore.

Poli E., *Metodologia medica: principi di logica e pratica clinica*, 1971, Rizzoli, Milano.

Premuda L., *Problemi della medicina in relazione alla metodologia ed alla scienza*, 1955, CEDAM, Padova.

Premuda L., *Metodo e conoscenza da Ippocrate ai nostri giorni*, 1971, CEDAM, Padova.

Scandellari C., *Medicina nei secoli*, 1977, **1**, 161.

Scandellari C., *Rass. Clin. Sci.*, 1979, **3-4**, 57.

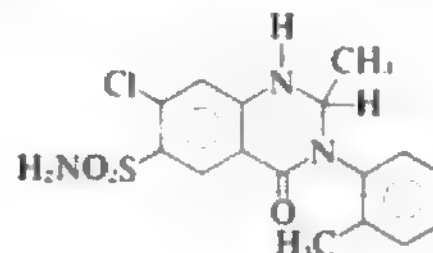
Stroppiana L. *et al.*, *Epistemologia, metodologia clinica e storia della scienza medica*, n. 1-n. 2, 1977-1978, Collana di studi epistemologici a cura dell'Istituto di Storia della Medicina dell'Università di Roma, Arti grafiche E. Cossidente, Roma.

GIOVANNI FEDERSPIL

METOLAZONE

F. *métolazone*. - I. *metolazone*. - T. *Metolazone*. - S. *metolazone*.

Il metolazone (Zaroxolyn®) è un farmaco diuretico che appartiene alla classe delle benzotiazidi pur differenziandosi da queste per la struttura dell'anello eterociclico.

Il m. ha formula molecolare $C_{16}H_{16}Cl\,N_3O_3S$ e p. m. 365,84. La sua formula di struttura è la seguente:

e il suo nome chimico è: 7-cloro-1,2,3,4-tetraidro-2-metil-4-ossi-3-*o*-tolil-6-chinazolin-sulfonamide. La sostanza si presenta sotto forma di cristalli incolori; è debolmente solubile in acqua, più solubile in alcali e solventi organici.

Il m. agisce a livello dei tubuli renali prossimali e distali interferendo sul riassorbimento degli elettroliti con un meccanismo ancora sconosciuto. Provoca escrezione di sodio e cloro in quantità equivalenti e di potassio in misura minore. La scarsa escrezione di quest'ultimo elettrolita è una caratteristica positiva che distingue il m. dagli altri diuretici tiazidici. Non inibisce l'anidrasi carbonica.

Il m. viene rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale e si lega alle proteine plasmatiche; la sua emivita è di ca. 8 h. È scarsamente metabolizzato; infatti, ca. l'80% della dose si ritrova immodificata nelle urine, insieme ad altri metaboliti inattivi, entro 48 h. L'azione del farmaco si manifesta dopo ca. 1 h dalla somministrazione con una durata che varia da 12 a 24 h e con un effetto massimo intorno alle 2 h.

Il m. è prevalentemente usato nel trattamento dell'ipertensione arteriosa (v.; v. anche: IPOTENSIVE SOSTANZE): da solo nelle forme lieve e moderata, associato

ad altri farmaci antiipertensivi nelle forme più gravi (la posologia consigliata è 2,5-5 mg una volta al giorno). Il m. è usato anche nel trattamento dell'edema da insufficienza cardiaca congestizia e nell'edema da malattia renale, tipo sindrome nefrosica con compromessa funzionalità (posologia 5-10 mg nel primo caso, 5-20 mg nel secondo caso, una volta al giorno).

Occasionalmente si possono verificare gli effetti collaterali comuni ai farmaci tiazidici, e cioè: nausea, vomito, anoressia, diarrea, irritazione gastrica, dolori epigastrici, itterizia, vertigine, mal di testa, orticaria ed eruzioni cutanee, gotta.

Bibliografia

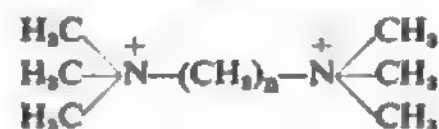
Beck P., Asscher A. W., *Clin. Trials*, 1971, **8**, 13.
Cangiano J. L., *Curr. Ther. Res.*, 1976, **20**, 745.
Dornfeld L., Kane R. E., *Curr. Ther. Res.*, 1975, **18**, 527.
Pilewski R. M. *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1971, **12**, 843.
Schoones R. *et al.*, *J. Med.*, 1971, **71**, 566.
Suki W. N. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1972, **180**, 6.

CARLO CARPI

METONIO, DERIVATI DEL

Sono sostanze chimicamente caratterizzate dalla presenza di due gruppi ammonici quaternari trimetilati, uniti da una catena metilenica; costituiscono una serie detta *del metonio* e differiscono tra loro per la diversa lunghezza della catena polimetilenica. Sono definite impropriamente anche come *sali di metonio*, ma la denominazione più appropriata dovrebbe essere quella di *derivati polimetilenici del bis-trimetilammonio*.

Rispondono alla formula generale:

$$(H_3C)_3\overset{+}{N}-(CH_2)_n-\overset{+}{N}(CH_3)_3$$

Sono comunemente indicati con la sigla C contrassegnata, a destra e in basso, da un numero corrispondente al numero degli atomi di carbonio costituenti la catena polimetilenica. Si parla così, ad es., di pentametonio (C_5), di esametonio (C_6), di decametonio (C_{10}), etc., a seconda che gli atomi di carbonio siano 5, 6, 10, etc.

Particolare interesse ha lo studio dell'attività farmacologica dei composti della serie del metonio, ove la differente lunghezza della catena carboniosa condiziona attitudini farmacodinamiche ben distinte e, tra alcuni di essi, considerevolmente diverse.

La sintesi dei primi composti della serie fu il risultato di ricerche che miravano ad ottenere sostanze ad azione curarosimile. L'ipotesi che dell'azione farmacologica della D-tubocurarina fossero responsabili soprattutto i due gruppi ammonici presenti nella molecola dell'alcaloide indusse alcuni ricercatori (Barlow e Ing, 1948) a sintetizzare dei composti contenenti i due gruppi ammonici quaternari legati agli atomi terminali di catene metileniche di diversa lunghezza.

Di questi il più attivo si rivelò il decametonio, ove i gruppi ammonici quaternari trimetilati sono, tra loro, situati alla stessa distanza che separa i due gruppi ammonici della D-tubocurarina. Osservazioni di altri AA. (Paton e Zaimis) consentirono, poi, non solo di determinare la varia intensità dell'azione curarosimile dei diversi derivati metonici, ma anche di accertare l'esistenza di altre azioni farmacologiche proprie di determinati composti della serie.

Le principali azioni farmacologiche studiate sui derivati del metonio (da C_2 a C_{12} e sul C_{16}) sono: l'azione di blocco sulla trasmissione neuromuscolare, l'azione ganglioplegica, la stimolazione dei muscoli scheletrici, l'azione anticolinesterasica, l'azione muscarinica, l'azione atropinica, l'attitudine a liberare istamina, etc.

Derivati metonici ad azione paralizzante sulla trasmissione neuromuscolare

Sono l'ottametonio e, soprattutto, il decametonio. Quest'ultimo si rivela 3 volte più attivo della D-tubocurarina (v. CURARO E SOSTANZE CURAROSIMILI); analogamente a questa svolge azione paralizzante più intensa e più precoce sui muscoli degli arti e dell'addome che su quelli respiratori.

Differente, nei riguardi degli alcaloidi curarici, è il meccanismo d'azione del decametonio: infatti, mentre i primi agiscono rendendo meno sensibile all'azione del mediatore fisiologico — l'acetilcolina (v.) — la placca motrice e quindi inadeguata la depolarizzazione della membrana muscolare a livello della placca motrice stessa, il secondo provoca, invece, a questo stesso livello, un'eccessiva depolarizzazione specifica e uno sconfinamento di essa dalla placca alla fibra muscolare, che diviene pertanto ineccitabile (v. MUSCOLO). Si tratta di un meccanismo di azione analogo a quello svolto da un eccesso di acetilcolina, ciò che spiega anche perché, al contrario di quanto avviene per il curaro e per i suoi alcaloidi, l'azione del decametonio non sia inibita, ma anzi accentuata dagli agenti anticolinesterasici, quali l'eserina (v.) e la neostigmina (v.), da quelle sostanze cioè che consentono una più intensa e prolungata azione dell'acetilcolina a livello dei recettori neuromuscolari.

Gli impieghi pratici del decametonio sono molto limitati, perché, sebbene idoneo a produrre un ottimo rilasciamento muscolare, esso determina spesso un'apnea di considerevole durata, un intenso spasmo laringeo e, dopo la vera e propria curarizzazione, un'ipotonia muscolare che si prolunga, il più delle volte, oltre i limiti desiderati.

Dosi di 4-5 mg di decametonio, iniettate per via endovenosa, nell'uomo, sono sufficienti a indurre rilasciamento della muscolatura striata per ca. 20-25 min.

Derivati metonici ad azione bloccante gangliare

Si tratta del tetrametonio e soprattutto del pentametonio e dell'esametonio, sostanze che inibiscono la trasmissione degli impulsi attraverso i gangli del sistema nervoso autonomo, presumibilmente attraverso un meccanismo *competitivo* nei riguardi del mediatore fisiologico di tale trasmissione, cioè dell'acetilcolina (v.), che verrebbe così sottratta ai suoi recettori, la cui soglia di eccitabilità sarebbe, pertanto, aumentata. Il *blocco da competizione* sarebbe, quindi, analogo a quello esercitato dal curaro nei riguardi della stessa acetilcolina a livello della placca neuromuscolare.

È interessante notare che l'azione ganglioplegica del C_5 e del C_6 non è ugualmente intensa su tutti i gangli del sistema nervoso autonomo: particolarmente sensibili a questi derivati metonici risultano il ganglio cervicale superiore, i gangli simpatici di origine delle fibre vasocostrittrici e delle fibre sudorifere, i gangli parasimpatici di origine delle fibre motorie e secretrici dello stomaco e dell'intestino.

L'assorbimento dei sali di metonio ad azione ganglioplegica è scarso quando vengono somministrati *per os* (soltanto il 5-10% della dose introdotta perviene all'assorbimento). Più rapido e intenso è l'assorbimento usando la via parenterale (endomuscolare ed endovenosa). L'eliminazione avviene prevalentemente attraverso il rene; in caso di introduzione parenterale si rinviene nelle urine il 60-70% della dose somministrata. L'eliminazione avviene, per il C_5 e per il C_6, principalmente per filtrazione glomerulare. Nel caso di compromessa funzionalità renale è possibile che si realizzi un accumulo cui consegue un'intensificazione degli effetti farmacologici e, talora, la comparsa di gravi fenomeni tossici.

Le azioni farmacologiche più caratteristiche del penta- e dell'esametonio sono quelle sulla *pressione arteriosa*, sulla *secrezione gastrica* e sulla *motilità del tubo digerente*. Per determinate dosi si riscontra, sia nell'uomo che negli animali da esperimento, una modica ipotensione, della durata di qualche ora, dovuta a vasodilatazione periferica attribuibile alla soppressione del tono vasomotore autonomo. In queste condizioni la risposta vascolare all'adrenalina e all'acetilcolina rimane immutata e, anzi, diviene più pronta e più intensa.

Sulla secrezione gastrica l'azione dei derivati metonici ganglioplegici è nettamente inibitrice: viene ridotta, fino all'acloridria, la secrezione di ac. cloridrico e diminuita l'entità della secrezione gastrica notturna; risulta inoltre depressa l'ipersecrezione gastrica da ipoglicemia insulinica, mentre non appare alterata quella da istamina (v.). Anche la motilità del tubo gastroenterico è ridotta sotto l'azione del penta- e dell'esametonio.

L'uso di questi derivati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa è stato progressivamente abbandonato, sia a causa della variabilità della risposta individuale sia per l'estrema facilità con cui si stabilisce un'assuefazione (v. GANGLIOPLEGICI FARMACI).

Bibliografia

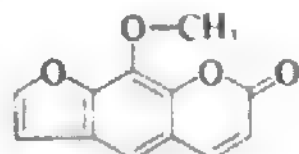
Barlow R. B., Ing H. R., *Br. J. Pharmacol.*, 1948, 3, 298.
Paton W. D. M., Zaimis E. J., *Br. J. Pharmacol.*, 1949, 4, 381.
Paton W. D. M., Zaimis E. J., *Br. J. Pharmacol.*, 1951, 6, 155.

BENIAMINO FISCHETTI

METOSSALENE

F. *méthoxsalen.* - I. *methoxsalen.* - T. *Methoxsalen.* - S. *metossalene.*

Il metossalene (8-metossipsoralene, 8-MOP) è un principio attivo che si può ottenere dal frutto dell'*Amni majus* L., e anche per sintesi.

La sua formula bruta è $C_{12}H_8O_4$ e la sua formula di struttura è:

Il suo p. m. è 216,18. Si presenta come una polvere cristallina bianco-crema, inodore, amara, insolubile in acqua, molto solubile in cloroformio, alcol bollente, acetone, ac. acetico, glicole propilenico, benzene.

Una dose singola di m. (40-250 mg/kg), somministrata per via orale, viene assorbita nella misura di oltre il 95% nel tratto gastrointestinale, raggiungendo la massima concentrazione ematica dopo 2-3 h dalla somministrazione (periodo di tempo che coincide anche con la massima attività fotosensibilizzante) e diminuisce già in modo netto alla 4ª ora.

Oltre il 90% del farmaco somministrato viene escreto, soprattutto per via urinaria entro 12 h, sotto forma di composti glicuronati e idrossilati: il rimanente viene completamente eliminato nelle successive 12 h. Il metabolismo avviene nel fegato: con farmaco marcato si è potuto dimostrare che non vi è accumulo apprezzabile nel fegato, nella pelle, né in altri organi.

È un farmaco fotoattivo, che, cioè, ha bisogno della luce per essere attivato e che esplica la sua azione esclusivamente a livello cutaneo. Lo spettro di raggi ultravioletti che induce la massima attivazione del farmaco è compreso tra 320 e 400 nm: in seguito a tale attivazione, la molecola di m. provoca l'inibizione della sintesi del DNA cellulare a livello epidermico. Con meccanismo secondario al blocco della sintesi del DNA, la molecola di m. fotoattivata induce aumento della pigmentazione cutanea.

L'interreazione tra le onde lunghe di tipo A e la molecola di m. determina fotoeccitazione della molecola stessa, che si trasforma in stato di tripletta capace di trasferire l'energia ultravioletta al DNA delle cellule epidermiche. Nel corso della reazione fotochimica, il m. si unisce con legame covalente al DNA, formando, con le basi di timina, complessi monofunzionali a catena singola, e legami crociati intercatenari (complessi bifunzionali) tra coppie opposte di basi pirimidiniche. La formazione di questi fotocomplessi porta verosimilmente all'inibizione della sintesi del DNA. La microscopia elettronica non ha mostrato mutamenti funzionali e morfologici dei mitocondri e delle frazioni lisosomali.

L'inibizione del DNA a livello dell'epidermide è la base razionale dell'uso del farmaco nel trattamento della psoriasi (quale dermatosi caratterizzata da un'esaltazione della sintesi del DNA epidermico).

Il farmaco non deve essere somministrato nei cardiopatici gravi, nei portatori di melanoma, anche se già trattato, e in soggetti affetti da cataratta; controindicato è il suo uso contemporaneo a quello di agenti citotossici (metotrexate, idrossiurea, corticosteroidi), o di altre sostanze fotosensibilizzanti (tetracicline, fenotiazinici, derivati della clorotiazide, sulfaniluree, neomicina, essenza di bergamotto, etc.). Analogamente, se ne deve evitare l'uso nelle malattie associate a fotosensibilità (porfirie, lupus eritematoso acuto, fotodermatiti dirette o mediate) e nelle epatopatie in genere. Quest'ultima controindicazione sussiste a titolo precauzionale anche se le prove di tossicità acuta, subacuta e cronica e, in particolare, le prove dirette a indagare l'attività epatica hanno evidenziato che, nell'ambito delle dosi sperimentali (da 5 a 100 mg/kg), che sono di gran lunga superiori a quelle consigliate in clinica umana, il m. non esplica effetti nocivi sull'epatocita normale.

La biodisponibilità del farmaco è mirata, nel senso che un collegamento della molecola di m. con DNA può avvenire solo con irradiazioni di luce ultravioletta a onda lunga, per cui la reazione fotochimica, e quindi il rallentamento della sintesi di DNA, può aver luogo soltanto in un tessuto che venga raggiunto dalle suddette radiazioni. La reazione fotochimica, perciò, avviene solo nella pelle, cioè nell'organo ammalato; gli organi interni, invece, restano indenni.

L'impiego del farmaco, nonostante che le prove teratologiche non abbiano rivelato interferenze sui normali processi di sviluppo embriofetali, è sconsigliato in caso di gravidanza accertata o presunta, nel corso di allattamento, e nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Effetti collaterali indesiderati possono essere: prurito, nausea, disturbi gastrici, nervosismo, insonnia o depressione.

La fotochemioterapia con m. (PUVA), basata sull'inibizione della sintesi del DNA, viene razionalmente impiegata nel trattamento della psoriasi (v.), malattia in cui il ciclo cellulare delle cellule germinative dello strato basale è 12 volte più rapido che nella norma (37,5 h contro 457 h); non viene, invece, in pratica, usata come repigmentante nella vitiligine, in quanto al m. viene preferito l'uso di un altro psoralene, il trimetilpsoralene, per la sua azione fotosensibilizzante cutanea e la successiva induzione della melanogenesi (fotopigmentazione).

Recentemente, la fotochemioterapia con m. è stata

estesa al trattamento di alcuni linfomi cutanei, come la micosi fungoide: in quest'ultima malattia, specie se al I e II stadio, si sono ottenuti dei risultati soddisfacenti; abbastanza efficace sembra essere anche nel trattamento del *lichen planus* e della dermatite atopica.

L'indicazione principale del PUVA resta sempre la psoriasi: tutti gli AA. sono concordi nel ritenere che tale metodo di terapia sistemica debba, però, essere limitato ai casi di psoriasi cronica generalizzata estesa a più del 30% della superficie tegumentaria, nei tipi a placca, pustolosa localizzata e di Von Zumbusch e nella psoriasi in fase eritrodermica. Specie in queste ultime forme, le ripetute reazioni limitate di fotosensibilizzazione indotte dalla terapia PUVA debbono essere tenute sotto attento controllo per limitare gli effetti dell'eritema fototossico mediante una stretta sorveglianza della dosimetria. Inoltre, il trattamento è da applicarsi in quei casi che non abbiano risposto in precedenza ai trattamenti convenzionali e che dovrebbero altrimenti ricorrere a terapie citotossiche sistemiche (metotrexate) o ai corticosteroidi per via generale. Una volta ottenuti i risultati desiderati, la frequenza del trattamento va ridotta gradualmente ad una sola applicazione al mese, o anche meno, fino alla totale sospensione.

Motivo di perplessità, da parte di alcuni AA., è la temuta possibilità di carcinogenesi cutanea da irradiazione ultravioletta, ma tale eventualità è ancora oggetto di studi e discussioni. In linea teorica, il legame fra m. e DNA, eventuale responsabile dell'insorgenza di tumori, avviene solo a livello delle cellule dermiche ed epidermiche, e quindi è solo in tale sede che potrebbero svilupparsi neoplasie; ma ciò non sempre è stato rilevato in numerose casistiche; d'altronde, si tratterebbe di forme facilmente e precocemente diagnosticabili e suscettibili di tempestivo trattamento. Un aumento, segnalato da alcuni AA., del numero di aberrazioni cromosomiche nei linfociti trattati *in vitro* con m. e UVA ha fatto supporre la possibilità di analoghe alterazioni a carico di leucociti circolanti nei capillari della pelle; ma tale eventualità non è stata mai, sinora, riscontrata *in vivo*.

In conclusione, il rapporto rischio/beneficio della fotochemioterapia PUVA è, allo stato attuale delle conoscenze, accettabile, pur con le limitazioni e i timori sovraccennati circa la mutagenicità e l'oncogenicità rispetto alla popolazione di cellule coinvolte nel trattamento: il che, in termini pratici, significa l'opportunità di valutare, caso per caso, l'esatta indicazione terapeutica.

V. anche: PSORALENI.

Bibliografia

Becker S. W. jr., *Science*, 1958, **127**, 878.
Becker S. W. jr., *J.A.M.A.*, 1960, **173**, 1483.
Fitzpatrick T. B., Pathak M.A., *J. Invest. Dermatol.*, 1959, **32**, 229.
Goldberg I. C., *Antibiot. Med. Clin. Ther.*, 1959, **6**, 407.
Lerner A. B., Denton C. R., Fitzpatrick T. B., *J. Invest. Dermatol.*, 1953, **20**, 299.
Kanof N. B., *J. Invest. Dermatol.*, 1955, **24**, 5.
MacDonald E. J. *et al.*, *J. Invest. Dermatol.*, 1963, **41**, 213.
Parrish J. A. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1974, **291**, 1207.
Roenigk H. H. jr., *Arch. Dermatol.*, 1977, **113**, 1047.
Rusciani L., Massaro P. *et al.*, *G. Ital. Dermatol. Venereol.*, 1980, **115**, 381.
Stern R. S. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1979, **300**, 809.
Wolff K. *et al.*, *Arch. Dermatol.*, 1976, **112**, 1976.

LUIGI VALENZANO

METOSSIFLURANO: v. ANESTESIA CHIRURGICA (I, 2105); ANESTETICI (I, 2198).

METOSSIMINE: v. β-LATTAMICI ANTIBIOTICI (VIII, 1136).

METOTREXATE (ametopterina): v. ANTIFOLICI (II, 302); IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI (VII, 1646); LEUCEMIE (VIII, 1617); TUMORI.

METREURISI

F. *métreuryse*. - I. *metreurysis*; *bagging of the uterus*. - T. *Metreuryse*; *Ballondilatation*. - S. *metreurisis*.

Per *metreurisi* s'intende quel complesso di manualità rivolte ad ottenere la dilatazione (gr. *eyrýs* 'largo') della bocca uterina mediante l'introduzione, nella cavità uterina, di un pallone (*metreurynter*, di cui il più noto e un tempo più largamente usato era il pallone di Champetier de Ribes). La m. non trova più pratica applicazione.

RED.

METRITI

F. *métrites*. - I. *metrites*. - T. *Metritiden*. - S. *metritis*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

Sotto il termine metriti vanno intese tutte quelle alterazioni strutturali, con le conseguenti alterazioni funzionali, cui l'utero può andare incontro per lo stabilirsi in esso di un processo infiammatorio.

Non v'è dubbio che, data l'identicità del fattore causale e l'unità funzionale dell'organo colpito, sarebbe certamente più logico raggruppare sotto questa voce tutti i quadri morbosi cui il processo infiammatorio può dare luogo, qualunque sia la sezione dell'organo colpito; e questo anche perché, pur potendo esistere sicuramente alterazioni infiammatorie localizzate in una sola parte dell'utero, sta di fatto che, non di rado, queste costituiscono solo una tappa del processo infiammatorio stesso. È da aggiungere, infine, che anche in processi morbosi limitati a singole sezioni dell'utero, non mancano turbe funzionali nelle restanti sezioni dell'organo, anche se queste non appaiano ancora direttamente investite dal processo infiammatorio.

Nonostante queste e altre considerazioni, che depongono a favore di un tale concetto unitario, è invalsa, nelle trattazioni, la consuetudine di descrivere separatamente i processi infiammatori localizzati nel collo (v. CERVICITI) e quelli localizzati nel corpo (m. propriamente dette), salvo a riunirli con un unico termine (cervicometriti), quando risultino nettamente documentate le due localizzazioni contemporanee.

Hanno indubbiamente contribuito all'affermarsi di tale direttiva alcuni ordini di fattori che sarà opportuno elencare: *a*) la maggiore frequenza e, in linea generale, la prevalenza delle lesioni infiammatorie della cervice rispetto a quelle del corpo; *b*) la più facile obiettivazione delle prime rispetto alle seconde; *c*) il più difficile affermarsi delle lesioni infiammatorie del corpo rispetto a quelle del collo, data la difesa che la mucosa del corpo oppone, con il suo periodico sfaldamento, in occasione della mestruazione.

Seguendo pertanto queste direttive, ormai affermatesi nella pratica ginecologica, ci occuperemo qui pressoché esclusivamente dei processi infiammatori che interessano le varie tuniche costituenti il corpo dell'utero, mentre rimandiamo alla voce CERVICITI per quanto concerne i pro-

cessi infiammatori localizzati nel collo e che, in fondo, non sono che m. circoscritte, o parziali.

Prima di entrare nell'argomento, occorre tenere presente che bisogna mantenere distinti dai processi infiammatori dell'utero alcuni stati congestizi, che si possono stabilire a suo carico in conseguenza di vizi di posizione dell'organo, o di particolari stati diatesici (m. uricemica di Richelot), ma, soprattutto, alcune forme a carattere ipertrofico o distrofico del miometrio, di natura disfunzionale ormonica (metrosi iperplastiche; metropatie emorragiche), con le quali le forme infiammatorie hanno, non di rado, quasi identica la sintomatologia clinica (senso di peso, dolenzia lomboaddominopelvica, aumento di volume dell'organo, leucorrea, turbe mestruali, etc.).

Invero, con le migliorate cognizioni sui rapporti anatomofunzionali che intervengono nei vari organi genitali durante il ciclo mestruale, dipendenti dalle corrispondenti modificazioni ormoniche, si è potuto accertare che gran parte delle forme che in passato venivano interpretate come m. croniche o esiti di processi infiammatori, sono in realtà processi ipertrofici di natura disfunzionale del miometrio, mentre le *vere* m. sono molto rare.

L'aver chiarito questi concetti è stato soprattutto importante agli effetti della terapia.

Etiopatogenesi

I processi infiammatori veri e propri del corpo uterino possono esistere sia isolati, sia associati ad altre manifestazioni della stessa natura, presenti nei restanti tratti dell'apparato genitale.

Essi sono generalmente legati alla penetrazione nella cavità uterina di germi patogeni (in specie gonococco e piogeni comuni) che si fissano sulla mucosa, dando luogo ad alterazioni anatomiche e manifestazioni cliniche diverse a seconda, non solo del momento in cui i germi vi giungono, ma anche della loro varietà, della loro virulenza, nonché della resistenza offerta dai tessuti attaccati.

Naturalmente, essendo di gran lunga prevalenti le infezioni per via mucosa, le alterazioni più frequenti e più vistose le troviamo a carico dell'endometrio (endometrite), ma, specialmente se intervengono particolari condizioni favorevoli (amenorrea, puerperio, etc.), esse possono guadagnare il sottostante miometrio (miometrite parenchimatosa).

Per quanto i processi infiammatori dell'endometrio abbiano avuto una dettagliata trattazione in altra parte dell'opera (v. ENDOMETRITI), è opportuno riassumere qui, per sommi capi, le alterazioni che si possono stabilire a suo carico, in conseguenza dell'azione esercitata su di esso da germi patogeni comunque giunti nella cavità uterina.

Non vi è dubbio che particolari condizioni (parto, mestruazione) costituiscono circostanze favorevoli per l'ascesa e per l'impianto dei germi.

Nell'endometrite acuta è difficile precisare quanto della sintomatologia sia pertinente ad essa e quanto, invece, alle assai frequenti contemporanee alterazioni infiammatorie esistenti nelle altre sezioni dell'apparato genitale (vulvovaginiti, cerviciti, miometriti, annessiti, pelviperitoniti, etc.). In linea generale, però, metrorragia, secrezione mucopurulenta, dolenzia pelvica e lombosacrale e febbre sono i sintomi che, in diverso grado associati, caratterizzano la fase acuta del processo. Questa, peraltro, viene più o meno rapidamente superata, dando luogo, con la sua cronicizzazione, ad un attenuarsi del quadro clinico.

Dal punto di vista istologico il processo infiammatorio, nella sua fase d'invasione, è caratterizzato dalla dilatazione dei capillari e dalla infiltrazione parvicellulare, specie ad opera di plasmacellule. Anche le ghiandole partecipano al processo infiammatorio sotto forma di un aumento del loro numero e di un'irregolarità dei loro contorni.

Alcune volte sin dall'inizio, altre volte attraverso la cronicizzazione del processo, si può giungere, per il prevalere dei fatti sclerotici, ad un assottigliamento della mucosa (aumento del connettivo interstiziale per proliferazione delle sue fibre, riduzione del numero delle ghiandole).

Quasi sempre per diffusione in profondità del processo infiammatorio si può passare dall'endometrite alla miometrite vera e propria.

Anatomia patologica e sintomatologia

Data l'eccezionalità di una *m. acuta* isolata, anche per essa vale ciò che abbiamo detto per l'endometrite, e cioè che la sua sintomatologia clinica si somma assai spesso a quella delle altre localizzazioni contemporanee (annessite, perimetrite, pelviperitonite).

In ogni modo, i sintomi ad essa pertinenti sono: uniforme aumento di volume dell'organo, per congestione ed edema; riduzione della sua mobilità; dolorabilità spontanea e provocata; leucorrea e febbre; a volte ipermenorrea con protrazione della durata del flusso. Si hanno facilmente anche turbe funzionali a carico degli organi vicini, quali: *a*) disturbi vescicali, a volte con sintomatologia cistitica, ma con urine limpide e sedimento negativo, in dipendenza di fatti congestizi concomitanti (false cistiti); *b*) fenomeni di spasmo rettale, specie se il processo infiammatorio interessa un utero retroversoflesso.

La fluidificazione di infiltrati stromali più o meno vasti può dare luogo alla formazione di numerosi piccoli focolai ascessuali (miometrite suppurata, di solito di origine puerperale). Quest'ultima forma deve essere, però, tenuta distinta dal focolaio ascessuale unico dell'utero (ascesso uterino), che va piuttosto considerato, almeno dal punto di vista clinico, come una forma a sé stante, oltre che per i particolari esiti a cui può dar luogo, anche, e soprattutto, per le diverse direttive terapeutiche che può comportare.

Ad una m. acuta o subacuta, può subentrare successivamente il quadro di una *m. cronica.*

Essa è clinicamente caratterizzata da senso di peso al basso ventre, dolenzia lombosacrale da stiramento dei legamenti del *retinaculum uteri*, leucorrea, metrorragia e spesso anche dismenorrea.

Dal punto di vista anatomico l'organo si presenta uniformemente e regolarmente aumentato di volume, di consistenza dura, con cavità piuttosto ampia, mucosa sottile a carattere atrofico, pareti sclerotiche con vasi beanti. Istologicamente si possono rilevare fatti proliferativi, sia a carico del tessuto muscolare che del connettivo, mentre, nelle fasi più avanzate del processo, si può rilevare un aumento più o meno cospicuo del tessuto connettivo a spese di quello muscolare.

Nelle forme di m. subacute e croniche la diagnosi differenziale deve essere posta soprattutto con una gravidanza iniziale, con un postumo di aborto, con un piccolo fibroma a sviluppo intramurale, con un carcinoma o un sarcoma del corpo dell'utero.

In queste ultime condizioni si comprende come solo l'esame istologico della mucosa estratta da revisione diagnostica della cavità uterina può consentire la precisazione della diagnosi.

Una sintomatologia del tutto analoga a quella della m. cronica si può avere anche in caso di retrodeviazioni uterine e, in linea generale, in conseguenza di una congestione pelvica a lungo protratta (coito interrotto, varicocele pelvico, stipsi cronica, etc.).

Anche l'infezione sifilitica, nella sua fase terziaria, può dare luogo ad alterazioni anatomiche e perturbazioni

funzionali assai vicine, per la sintomatologia clinica, a quelle offerte da una comune m. In alcuni casi la diagnosi differenziale può essere fatta solo in base all'esito delle ricerche sierologiche e, soprattutto, sui risultati conseguiti dalle cure *ex adiuvantibus*.

Per quanto riguarda l'infezione tubercolare, va rilevato che il processo infiammatorio si localizza generalmente sull'endometrio, mentre pressoché solo in casi diffusi, come nella forma miliare, è interessata specificamente la tunica muscolare, col risultato di una vera miometrite tubercolare; i focolai infiammatori, confluendo, possono dar luogo alla formazione di ascessi freddi nel miometrio, di vario volume. In fase successiva, l'esito di quest'ultima forma è la sclerosi, con retrazione fibroblastica dell'organo.

La cronicizzazione di un processo infiammatorio che ha interessato per larghi tratti tutto lo spessore della parete uterina può, attraverso la sostituzione dei tessuti muscolare ed elastico con connettivo, condurre ad una diminuzione notevole delle possibilità funzionali del muscolo uterino. In queste condizioni si comprende come, in una successiva gravidanza, si possa avere tutta una serie di complicanze ostetriche (interruzione abortiva o prematura della gravidanza, distacco intempestivo o mancato distacco parziale o totale della placenta, metrorragia da atonia *post partum*, rottura spontanea dell'utero, etc.).

Oltre al corpo, anche il collo è frequentemente sede di processi infiammatori (*m. cervicale* o *cervicite*); le alterazioni che ne conseguono si possono considerare quasi del tutto analoghe a quelle già descritte a carico del corpo. L'unica differenza è costituita dalla diversa struttura della porzione cervicale rispetto a quella del corpo. Nella prima, infatti, le ghiandole hanno una disposizione a grappolo e sono più intimamente unite al parenchima sottostante, dove il tessuto connettivo prevale su quello muscolare. Anche qui si ha una più o meno intensa proliferazione degli elementi che costituiscono il collo e, in modo particolare, la sua mucosa. Le ghiandole si allungano e, soprattutto, si affondano nel tessuto fibromuscolare sottostante, mentre il loro lume si riempie di un muco spesso, filante e tenacemente aderente agli elementi cellulari; l'infiltrazione parvicellulare e plasmacellulare del tessuto interstiziale è particolarmente vistosa.

Per quanto concerne le modificazioni che possono stabilirsi a carico della porzione vaginale del collo, si rimanda alla voce CERVICITI.

Terapia

Nelle forme acute, la terapia è naturalmente antinfettiva, con impiego di chemioterapici e antibiotici; il riposo a letto e l'applicazione di ghiaccio sull'addome coadiuveranno il trattamento. In questa fase si deve soprattutto badare ad evitare complicazioni annessiali; quindi si limiteranno al minimo le esplorazioni vaginali e si proscriverà ogni trattamento locale (irrigazioni, medicazioni) e, in modo assoluto, il raschiamento uterino, o la diatermocoagulazione cervicale. Bisogna soprattutto temere il periodo mestruale, che facilita riacutizzazioni, o eventuali recidive del processo infiammatorio.

Nelle forme croniche, la terapia topica trova utilissima indicazione (irrigazioni vaginali e medicazioni locali). Essa potrà essere seguita, o anche affiancata contemporaneamente dalla terapia fisica. La fisioterapia (diatermia, marconi- e radarterapia) è indicata soprattutto quando residuano postumi dolorosi pelvici, dipendenti, in genere, da aderenze perimetritiche o periannessiali. L'effetto calorico intratessutale delle correnti ad alta frequenza esercita infatti un utile ruolo, oltre che risolvente, anche analgesico. Poco usato in Italia, ma vantaggioso se praticato da specialisti particolarmente esperti in materia, è anche il massaggio ginecologico; se ne giovano soprattutto le forme di m. parenchimatosa, conseguenti a subinvoluzione puerperale, o a turbe circolatorie croniche (ad es. da retroflessione uterina).

In casi di più vecchia data, giova la crenoterapia salsoiodica, sia generale che sotto forma di irrigazioni vaginali o di fanghi limitati al cingolo pelvico, da praticarsi nelle apposite stazioni climatiche (Salice, Salsomaggiore, Recoaro, Ischia); la sua azione terapeutica è duplice, agendo sia come decongestionante pelvico che come stimolante del sistema reticoloendoteliale.

Quanto alla terapia chirurgica, essa trova attualmente indicazioni meno frequenti che in passato, in rapporto coi progressi della cura medica. Molto più usato in passato, ma ancor oggi utilissimo, specie in casi di endometrite cronica ipertrofica, con leucorrea e ipermenorrea, è la revisione strumentale della cavità uterina (naturalmente in tutti i casi è d'obbligo l'esame istologico del prelievo). Se alla forma metritica cronica si associano altre alterazioni ginecologiche (retroversione, cervicite iperplastica, prolasso, cisti ovariche, annessite cronica, appendicopatia), e specie in casi in cui non vi siano desideri di gravidanza, potrà essere indicata l'isterectomia, associata alla correzione delle anomale condizioni sopraccitate.

Nelle forme di ipertrofia uterina riconducibili ad una etiologia disendocrina, attualmente molto frequenti, ma che non appartengono strettamente a questo capitolo, il trattamento di elezione è quello ormonale, tendente a correggere il difetto endocrino del particolare caso, documentato sempre dall'esame bioptico dell'endometrio e, possibilmente, anche da un'esplorazione endocrina funzionale.

V. anche: CERVICITI (III, 1914); ENDOMETRITI (V, 2126); GENITALE FEMMINILE APPARATO (VII, 16); UTERO.

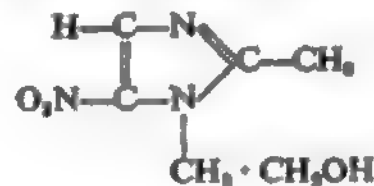
Per la bibliografia, v. ENDOMETRITI (V, 2132).

FRANCESCO VOZZA E GIUSEPPE NICORA

MĔTRONIDAZOLO

F. *mētronidazole.* - I. *metronidazol.* - T. *Metronidazol.* - S. *metronidazolo.*

Il metronidazolo (Flagyl®), è un farmaco antiprotozoario, attivo per bocca, ad attività spiccatamente antitricomoniasica *in vitro* e *in vivo*, che presenta una bassa tossicità rispetto agli altri farmaci antitricomoniasici. Chimicamente è 1-idrossi-metil-2-metil-5-nitroimidazolo:

$$\begin{array}{l} H-C-N \\ \quad\;\; \| \qquad\;\; \searrow\!\!\!\!\!= C-CH_3 \\ O_2N-C-N \\ \qquad\qquad\; | \\ \qquad\qquad CH_2 \cdot CH_2OH \end{array}$$

In vitro, alla concentrazione di 2,5 μg/ml, distrugge il 99% dei *Trichomonas vaginalis* in 24 h, mentre non produce alcun effetto sul bacillo di Döderlein e su *Candida albicans*.

In clinica l'indicazione principale è il trattamento della tricomoniasi (v.); con risultati soddisfacenti viene usato anche nel trattamento della dracunculosi, dell'amebiasi intestinale ed epatica e della giardiasi (v.). Molto promettenti sono i risultati ottenuti con il m. nei casi di infezione da germi anaerobi. Il farmaco, già utilizzato con successo nell'angina di Vincent fin dal 1960, viene oggi impiegato nelle infezioni da *Bacteroides*, fusobatteri, clostridi e molti streptococchi anaerobi. Per tale attività il

m. viene spesso raccomandato anche per la profilassi delle infezioni da anaerobi in pazienti chirurgici.

Nella tricomoniasi è necessario associare il trattamento per via generale con quello topico. Se la sintomatologia persiste, talvolta è necessario ricorrere all'asportazione chirurgica dei *foci* presenti nelle ghiandole vaginali (di Bartolino, di Skene e cervicali). Allorché si accertino recidive causate dal *partner* maschile, è necessario sottoporre anche quest'ultimo al trattamento per via generale.

Il m. è bene assorbito dopo somministrazione per via orale. Viene parzialmente (40%) metabolizzato nel fegato mediante fenomeni di acidificazione e coniugazione. Viene escreto attraverso l'emuntorio renale in parte immodificato (65%), in parte come metabolita acido (27%) o glicuronato (5-10%), dopo un'unica somministrazione si trovano nelle urine quantità dosabili ancora dopo 48-72 h.

Le dosi terapeutiche sono di 250 mg *per os* nella tricomoniasi e 400-800 mg nella amebiasi, 3 volte al giorno, a cicli di 10 giorni intervallati di 4-6 settimane. Nell'infezione da germi anaerobi, in alternativa alla somministrazione *per os* (200-400 mg ogni 8 h per 5-7 giorni), può anche essere utilizzata la via rettale (1 g ogni 8 h per 3 giorni, quindi ogni 12 h per ulteriori 4 giorni) o la via venosa (500 mg per infusione lenta ogni 8 h per 7 giorni o comunque finché non sia possibile passare alla via orale). Nei bambini fino a 12 anni la dose consigliata è di 7 mg/kg ogni 8 h. Durante il trattamento è necessario astenersi dall'assunzione di bevande alcoliche in quanto il m. può provocare effetti simili a quelli conseguenti a somministrazione di disulfiram (Antabuse®).

L'eventuale comparsa di effetti tossici può essere dovuta a intossicazione da superdosaggio o a fenomeni d'intolleranza, che però regrediscono con la sospensione del trattamento. Si possono così osservare disturbi a carico dell'apparato digerente (secchezza delle mucose, anoressia, nausea, diarrea, coliche intestinali) o, più raramente, del S.N.C. (cefalea, vertigini, atassia) o periferico (neuropatie).

Il m. è risultato mutageno in test *in vitro* con *Salmonella typhimurium*. Inoltre, urine di pazienti trattati (750 mg/giorno) sono risultate mutagene nello stesso test.

Colture di linfociti provenienti da pazienti affetti da malattia di Crohn e trattati con m. (200-1200 mg/giorno) per 1-24 mesi hanno mostrato un incremento di 2-4 volte di aberrazioni cromosomiche (v. MUTAGENESI).

Inoltre il m. è risultato cancerogeno in topi (tumori polmonari e linfomi) e capace di determinare incrementi di fibroadenomi mammari nei ratti. Pur non essendo stati segnalati casi di teratogenesi, è consigliabile sospendere il trattamento in caso di gravidanza.

Bibliografia

George R. H., *Prescribers J.*, 1979, **19**, 118.
Goodman Gilman A., Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, 1980, 6 ed., Macmillan, New York.
Reeves D., Geddes A., *Recentes Advances in Infections*, 1979, Churchill-Livingstone, Edinburgh-London.
Some Miscellaneous Pharmaceutical Substances, in *IARC Monogr.*, vol. 13, 1977, WHO, Lyon, p. 113.

MARINO MASSOTTI

METROPATIA EMORRAGICA

F. *métropathie hémorragique*. - I. *hemorrhagic metropathy*. - T. *hämorrhagische Metropathie*. - S. *metropatía hemorrágica*.

Con tale termine ci si riferisce a perdite uterine più abbondanti del solito, ravvicinate, più o meno prolungate, caratteristicamente frequenti ai due estremi della vita riproduttiva: adolescenza e premenopausa. Allo stato attuale, tale condizione viene interpretata come una disfunzione dell'apparato diencefalo-ipofisario, da mettere in rapporto con la fisiologica mancanza di vere ovulazioni nell'adolescenza e con l'incipiente senilità e refrattarietà dei follicoli ovarici nel periodo terminale della capacità riproduttiva. Tale disfunzione riconosce, come condizione patogenetica, un irregolare sfaldamento della mucosa endometriale, per lo più dovuto a insufficiente rapporto fra estrogeni e progesterone o a una abnorme presenza di estrone rispetto all'estradiolo.

Assai spesso la metropatia emorragica è associata ad un quadro di iperplasia glandulocistica dell'endometrio. Si ritiene che il 25% delle ragazze che presentano quadri ripetuti di m. e. della pubertà con iperplasia glandulocistica dell'endometrio vadano incontro, negli anni successivi, a policistosi ovarica, con probabile anovulazione e infertilità.

Quando il disturbo si presenti in età precedente la menopausa, specie in donne obese, è possibile interpretare la m. e. come condizione di alterato rapporto fra estrone, derivante dalla conversione periferica di precursori steroidei, ed estradiolo.

In entrambi i casi è opportuno un corretto approccio diagnostico e un eventuale intervento terapeutico. Nell'adolescenza, generalmente, si tende a ripristinare o stimolare i cicli ovulari, per lo più somministrando sostanze antiestrogeni (clomifene, tamoxifene) che stimolino i meccanismi regolatori con un effetto di «rimbalzo». Nelle m. e. dell'età avanzata si tende, invece, a riconoscere i casi di iperplasia endometriale mediante accurate e ripetute biopsie endometriali, e a prevenire il ripetersi delle condizioni patogenetiche somministrando terapie progestiniche di supporto (v. MENOPAUSA).

Bibliografia

Fraser I. S., Baird D. T., *J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw.*, 1972, **79**, 1009.

GIOVAN BATTISTA SERRA

METRORRAGIA

F. *métrorragie*. - I. *metrorrhagia*. - T. *Metrorrhagie*. - S. *metrorragia*.

SOMMARIO

Definizione

Con il termine *metrorragia* si vuole indicare una perdita ematica, a provenienza uterina, atipica per quantità, o durata, o epoca di comparsa.

La m. rappresenta uno dei sintomi più frequenti per il ginecologo e assume, per molti AA., denominazioni diverse a seconda delle caratteristiche con cui si presenta: *ipermenorrea* o *menorragia* quando la perdita ematica si verifichi con abbondanza nei periodi «mestruali»; *polimenorrea* quando si presenti ad intervalli molto ravvicinati; *menometrorragia* quando la perdita ematica, abbondante, si presenti in corrispondenza del flusso mestruale e si continui o si ripeta nell'intermestruo; si è soliti, infine, riservare al termine m. il solo significato di abbondante perdita intermestruale.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE CONDIZIONI MORBOSE CAUSA DI METRORRAGIA

1. *Lesioni d'organo*
   a) poliposi
   b) miomi uterini
   c) adenomiosi
   d) endometriti
   e) traumi
   f) salpingo-ooforiti
   g) tumori ovarici
   h) neoplasie uterine
2. *Malattie sistemiche*
   a) discrasie ematiche
   b) epatopatie
   c) malattie cardiovascolari
   d) ipertensione
   e) neoplasie sistemiche
3. *Patologia endocrina*
   a) metrorragia da anovulazione o da ipoluteismo
   b) iperplasia endometriale
   c) cisti ovariche steroidosecernenti
   d) tumori ovarici steroidosecernenti
4. *Patologia iatrogena*
   a) terapie mediche: endocrine e anticoagulanti
   b) contraccezione meccanica
   c) terapie chirurgiche
5. *Emorragie uterine psicogene*
6. *Emorragie uterine in ostetricia*
   a) aborto
   b) gravidanza extrauterina
   c) mola vescicolare
   d) corionepitelioma
   e) placenta previa
   f) distacco di placenta
   g) rottura d'utero
   h) emorragie del *post partum* e del puerperio

A nostro parere, queste diverse denominazioni rappresentano soltanto il ricordo di una nosografia incompleta, e di una patogenesi per gran parte oscura. Allo stato attuale, sembra più utile impiegare solo il termine m. per indicare qualunque perdita ematica uterina irregolare, precisandone poi l'inquadramento nosografico.

Una corretta impostazione patogenetica consente di riconoscere diverse condizioni morbose responsabili di m. (riassunte nella tab. I).

Metrorragie da lesioni d'organo

a) Poliposi: i polipi si originano, generalmente, dal collo dell'utero (2-5% delle donne adulte), ma possono anche essere a partenza endometriale. Sia nella forma sessile che in quella peduncolata, tali formazioni rivestono importanza quasi unicamente per la possibilità di produrre m. (spesso a seguito di rapporti sessuali), a volte tali da determinare anemie di discreta entità. Si tratta quasi sempre di m. non particolarmente abbondanti per quantità, ma continue e prolungate, favorite dall'atrofia dell'epitelio che riveste l'asse connettivo-vascolare.

Poiché questi polipi si riscontrano con particolare frequenza nell'età perimenopausale, o nell'avanzata senilità, è importante che la diagnosi differenziale venga posta con precisione. Nella maggior parte dei casi l'esame con lo *speculum* consente una facile evidenziazione; ove ciò non sia stato possibile, è necessaria un'accurata revisione strumentale della cavità uterina, seguita da esame istologico.

La terapia consiste nell'asportazione del polipo: in alcuni casi, essa può ottenersi ambulatoriamente con semplice torsione del polipo sul suo asse, altre volte, è necessario procedere a rimozione mediante cannula di Novack e, infine, mediante revisione strumentale della cavità uterina.

b) Miomi uterini: sono delle neoformazioni benigne, denominate leiomiomi o fibromiomi, o, più semplicemente, fibromi, e rappresentano il tumore più frequente dell'utero (v.). Di dimensioni quanto mai variabili, presentano la loro maggiore incidenza in un'età compresa fra i 35 e i 45 anni. Il loro sviluppo può verificarsi a carico del corpo dell'utero, o nella porzione istmica, a localizzazione anteriore, posteriore e laterale, in forma unica o multipla, a origine sottomucosa, sottosierosa o intramurale. La m. ne rappresenta di sovente il primo e più frequente sintomo, determinato soprattutto dalle modificazioni indotte a carico dell'endometrio, che assume un aspetto congesto, ispessito, con note di iperplasia. Necrosi e ulcerazioni endometriali rappresentano le conseguenze più frequenti dei miomi sottomucosi, mentre le alterazioni del tono muscolare e la fibrosi si accompagnano ai nodi intramurali, e la congestione uterina e pelvica si producono nelle forme sottosierose.

La diagnosi è relativamente semplice nei casi a sviluppo anteriore, specie quando il volume non sia piccolissimo. Quando l'esplorazione manuale non sia sufficiente, o sicuramente discriminante, l'indagine ecografica può chiarire eventuali dubbi.

La terapia è in genere chirurgica, e consiste o nell'asportazione del nodo o dei nodi fibromatosi o, quando non ci siano prospettive di gravidanza, nell'asportazione dell'utero.

Poiché, a volte, a una componente organica, quale la presenza di fibromi, si associa una componente endocrina, estremamente frequente in età perimenopausale, può rendersi opportuna un'indagine endocrina che escluda difetti dell'ovulazione (v. sotto), ed eventualmente una terapia medica che limiti la necessità di un intervento chirurgico, riducendo il rischio di eventuali somatizzazioni e di danni psicologici che possono conseguire all'asportazione dell'utero.

c) Quadri di m. caratterizzano, assai di frequente, l'adenomiosi o endometriosi uterina. Si tratta di dislocazione eterotopica di tessuto endometriale nel contesto delle fibrocellule muscolari liscie. È discretamente frequente in donne pluripare, di età superiore ai 40 anni, specie dopo un periodo più o meno lungo di infertilità. Nel 50% dei casi è anche presente un'iperplasia ghiandulocistica dell'endometrio, e di frequente si riscontrano, in associazione, dei fibromi uterini. L'origine della m. risiede in un'alterazione dei meccanismi emostatici a livello del miometrio. La diagnosi è spesso difficile, in genere è posta sulla base dell'esame istologico dell'utero asportato.

d) Le endometriti, più frequentemente quelle di origine batterica, possono a volte accompagnarsi ad una tale alterazione della morfologia e funzionalità endometriale da generare una risposta del tutto patologica agli stimoli ovarici: da ciò la possibilità di m. Tra le forme più importanti merita menzione la cosiddetta endometrite metrorragica, istologicamente caratterizzata da emorragie per ressi o diapedesi e da fenomeni trombotici largamente distribuiti, e la cosiddetta endometrite senile, dominata da un quadro di atrofia endometriale diffusa e da estesi processi ulcerativi della mucosa. Non di rado, oltre alla presenza di endometriti si osserva l'estensione del processo flogistico al miometrio (metriti), con ulteriore riduzione dell'emostasi muscolare.

La terapia consiste nella rimozione delle condizioni

flogistiche, sia mediante terapia antibatterica mirata, sia migliorando il trofismo tessutale con opportuna terapia ormonale.

e) Le lesioni traumatiche sono spesso la causa di m. acute, profuse, a volte estremamente temibili: mentre, a volte, l'indagine anamnestica induce a pensare ad esse, spesso racconti imprecisi da parte della paziente sviano l'attenzione del medico. La diagnosi è agevole con visita ginecologica e la terapia consiste nella riparazione delle lesioni prodottesi.

f) Nelle affezioni pelviche, in genere, e nelle salpingo-ooforiti, o annessiti, l'origine delle m. è, in parte, da ricondurre ad un'alterata «dismissione» degli steroidi ovarici, e come tale riferibile a patologia endocrina (v. sotto), in parte all'immissione di tossine capaci di interferire sull'emostasi muscolare o sui processi della coagulazione.

g) I tumori ovarici rappresentano una delle cause delle m., con meccanismi patogenetici diversi, in parte da alterata produzione di steroidi ovarici (tumori ovarici funzionanti); in parte per la possibile presenza di metastasi endometriali; in parte, ancora, per lo stato di compromissione generale e sistemico che possono produrre.

h) Una delle cause più temibili di m. è la presenza di neoplasie uterine, in particolare del carcinoma dell'utero, di cui, anzi, la m. rappresenta spesso l'unico sintomo. Il carcinoma del collo dell'utero, circa quattro volte più frequente rispetto al carcinoma del corpo, si manifesta, in genere, con m. improvvisa, spesso particolarmente abbondante, di colore rosso-vivo, o in forma più modesta, specie dopo rapporti sessuali, o dopo irrigazioni vaginali, o dopo minzione, o a seguito di uno sforzo addominale, quale si ha durante la defecazione, o, infine, dopo visita ginecologica. Talvolta, invece, si osserva una progressione nella copiosità delle perdite ematiche, inizialmente rappresentate da modeste striature miste a muco, e man mano più cospicue, fino ad assumere dimensioni allarmanti, specie quando si associno a forme ulcerative e vegetanti. La diagnosi si formula mediante esame istologico del prelievo bioptico, da eseguire soprattutto in prossimità della giunzione squamocolonnare della *portio*, o dell'epitelio squamoso della cervice, specie quando vi siano zone di metaplasia, o di displasia.

La terapia si avvale di presidi chirurgici, chemioterapici, e radianti.

Il carcinoma del corpo dell'utero, si manifesta in genere in età superiore ai 50 anni, soprattutto in donne nubili, o nullipare.

Le perdite ematiche, inizialmente sierose, poi sempre più rosse, ma di poca entità, rappresentano, nel 60% dei casi il primo sintomo della patologia. Quando la neoplasia passa inosservata, man mano che il quadro istopatologico si aggrava, le perdite si presentano sempre più irregolari, a volte maleodoranti, e più frequenti. La facilità con cui tali episodi metrorragici si presentano in epoca perimenopausale rende imperativa la distinzione fra forme endocrine disfunzionali (v. sotto) e forme organiche: tale distinzione può essere stabilita mediante un accurato esame istologico di prelievi eseguiti in diversi punti della cavità uterina, il più precocemente possibile.

Spesso il quadro istopatologico è complicato o mascherato da quadri di iperplasia più o meno grave, tale da rendere dubbia o poco univoca la diagnosi di carcinoma: ciò, soprattutto, nei casi di donne trattate con estrogeni per sintomi della menopausa. Va, comunque, considerato che l'iperplasia ghiandolare grave è considerata lesione precancerosa: pertanto, vi è indicazione per il trattamento chirurgico ablativo.

Fra le neoplasie dell'utero capaci di produrre m., è da considerare il corionepitelioma (v.), neoplasia maligna dell'epitelio coriale, sia del sinciziotrofoblasta che del citotrofoblasta, che si verifica nel 65-70% dei casi a seguito di gravidanza molare (v. MOLA VESCICOLARE). Anche in questo caso, la m. può rappresentare il primo e unico sintomo, ed è dovuta all'invasione tumorale delle strutture vascolari e alla rottura dei vasi.

Sono da considerare, infine, le m. da sarcomi dell'utero: neoplasie, tutto sommato, piuttosto rare, che si manifestano quasi sempre intorno ai 40-50 anni, con caratteristiche sintomatologiche del tutto analoghe a quelle riscontrabili nei carcinomi. Nell'età giovanile è possibile il riscontro di sarcomi botrioidi della cervice.

Metrorragie da malattie sistemiche

Una disamina delle patologie sistemiche che possono essere causa di m. propone una serie di condizioni morbose che abbiano in comune: o un'alterazione della crasi ematica e dei processi coagulatori (malattia di Willebrand, leucemie, trombocitopenie); o un alterato metabolismo degli ormoni ovarici (epatopatie e difetti nutrizionali); o condizioni ipertensive che si manifestano con rinorragie e m.; o, infine, stati morbosi più complessi, come nel corso di neoplasie sistemiche, con o senza metastasi a livello uterino.

Contrariamente alle m. da patologia d'organo, queste da malattie sistemiche non hanno, in genere, la caratteristica di «primo» sintomo, inserendosi in quadri sintomatologici più spesso dominati da altre e più gravi manifestazioni.

Metrorragie da patologia endocrina

I quadri di patologia ovarica con m. sono riportabili a un'irregolare produzione di steroidi ovarici. Fra tutte, la condizione più frequente è rappresentata da difetti ovulatori consistenti in un irregolare sviluppo, crescita, maturazione e rottura del follicolo ooforo, con conseguente deficitaria produzione di progesterone e alterato rapporto fra estrogeni e progesterone. Tale condizione di anovulazione, con produzione ridotta o assente di progesterone (*ipoluteismo* o *aluteismo*), è molto frequente in donne adulte in età fertile; ma, per fortuna, in pochi casi è associata con quadri di grave m. Questo sintomo si presenta con maggiore incidenza soprattutto ai due estremi della vita fertile della donna: in età postmenarcale (*metropatia emorragica della pubertà*) e in età perimenopausale, epoche in cui i difetti luteinici sono più ricorrenti e significativi (v. anche: METROPATIA EMORRAGICA). La diagnosi è generalmente basata sul dosaggio del progesterone in fase luteinica (v. OVAIO), o su valutazioni indirette, come, ad es., la temperatura basale.

La terapia, generalmente, è di due tipi: di stimolo, o di supporto ormonale. Il primo tipo di terapia è volto a stimolare una maggior completezza dell'evento ovulatorio, impiegando farmaci che stimolino l'increzione gonadotropinica, o rimuovendo eventuali condizioni inibenti (ad es. condizioni di iperprolattinemia).

Il secondo tipo di terapia, che si attua soprattutto in età perimenopausale, è volto a ripristinare, con somministrazioni esogene di progesterone, un migliore equilibrio fra estrogeni e progesterone, consentendo, in ogni caso, un regolare accrescimento dell'endometrio (fase proliferativa estrogenodipendente) e una regolare maturazione e sfaldamento della mucosa uterina.

Spesso, per le abbondanti perdite ematiche, non si riesce ad ottenere, con la sola terapia medica, un recu-

pero ottimale delle condizioni generali, e si rende perciò necessario un intervento chirurgico volto ad asportare, con revisione strumentale della cavità uterina, l'endometrio irregolarmente sviluppatosi.

Una condizione istologica e funzionale che, generalmente, fa seguito a cronica stimolazione anomala dell'endometrio è l'*iperplasia endometriale*. Essa è dovuta a una stimolazione estrogenica non controbilanciata da secrezione di progesterone, e ha come risultato un'esagerazione della fase proliferativa. È, quindi, una condizione tipica di iperestrinismo, riscontrabile a seguito di terapie estrogeniche o in tutti i casi in cui si abbia sviluppo di più follicoli, presenza di cisti ovariche funzionanti, o di tumori ovarici. Particolare importanza assumono le condizioni di iperestrinismo da obesità, determinate da una maggiore aromatizzazione cui vanno incontro i vari precursori steroidei, sia di origine surrenalica, sia di origine ovarica, nel contesto del tessuto adiposo.

L'importanza dell'iperplasia ghiandolare dell'endometrio, sempre da sospettare nelle condizioni in cui si abbiano ricorrenti m., consiste nella possibile degenerazione in iperplasie atipiche e in forme franche di carcinoma endometriale. Mentre il riconoscimento diagnostico di una forma di iperplasia dell'endometrio necessita di revisione strumentale della cavità uterina, la distinzione fra le forme tipiche e quelle atipiche spesso richiede la somministrazione di progesterone fra due successivi raschiamenti: con questo trattamento le forme tipiche mostrerebbero istologicamente una «regressione» patognomonica dello stato di benignità.

Poiché l'endometrio rappresenta uno dei principali tessuti «bersaglio» degli ormoni ovarici, è ben comprensibile come un'alterata «dismissione» degli steroidi ovarici, come può avvenire nelle *ooforiti*, o una loro produzione abnorme, sia per cisti ovariche che per tumori funzionanti, si esprima in un'alterazione, generalmente, fedelmente denunciata dal sintomo m.

Fra le *cisti ovariche funzionanti* ricordiamo, sia quelle follicoliniche, ripiene di liquido citrino ricco in estrogeni irregolarmente immessi nel circolo ematico, sia quelle caratterizzate da corpo luteo persistente, capace di produrre quadri diversi, caratterizzati da una luteinizzazione massiva dell'endometrio, con m. ricorrenti, o causa di una tale congestione degli organi pelvici da produrre imbibizione prima, e m. dopo.

La diagnosi si avvale sia dell'esplorazione ginecologica che dell'ecografia pelvica, mentre tecniche più invasive, quali la pneumopelvigrafia e la laparoscopia, sono ormai adottate solo raramente.

È d'obbligo una sicura diagnosi differenziale con i *tumori ovarici*. Fra questi, sono generalmente quelli ad andamento più maligno a produrre i quadri più gravi di m. La forma più frequente, ma raramente associata a m. è rappresentata dal cistoadenocarcinoma sieroso, mentre la forma che di solito si accompagna a perdite ematiche dall'utero è quella caratterizzata da degenerazione neoplastica delle cellule della granulosa, tessuto più specificamente differenziato a produrre estrogeni. Analogamente i tumori delle cellule tecali possono causare m. in virtù delle caratteristiche steroidogenetiche delle cellule degenerate. Soprattutto in queste forme tumorali, il quadro istologico dell'endometrio è dominato da una condizione di estrema iperplasia, spesso con caratteri glandulocistici.

Metrorragie da patologia iatrogena

Per m. iatrogena intendiamo tutti quei casi in cui il sintomo compare a seguito di interventi esterni, apportati, sia direttamente sull'apparato ginecologico, sia per via sistemica.

Si può produrre m. in *corso di terapia endocrina* volta ad indurre, o rafforzare, l'evento ovulatorio (ad es. terapia ormonale per induzione di ovulazione e/o gravidanza), oppure tendente ad impedire la comparsa di flusso mestruale (terapia ormonale dell'endometriosi), o a ritardare la comparsa di un flusso mestruale (ad es. in caso di interventi chirurgici per miomi uterini intramurali o sottomucosi). Sicuramente il maggior numero di m. iatrogene si verifica a seguito di presidi volti a produrre una condizione di contraccezione o di non impianto dell'uovo fecondato. M. sono frequenti, in forma più o meno consistente, durante l'inizio di trattamenti estroprogestinici (pillola antifecondativa), o a seguito di somministrazioni massive volte a impedire l'impianto dell'uovo fecondato, come nel caso della «pillola del giorno dopo»; o durante la somministrazione di pillole a base di soli progestinici, come nella contraccezione con alcune delle cosiddette «minipillole»; o, ancora, quando si adoperino dosi massive di estroprogestinici con l'erroneo o scorretto fine di produrre un test di gravidanza (test da evitare per i possibili effetti dannosi, che queste somministrazioni possono produrre nell'embrione, ove la gravidanza si sia già instaurata). M. uterine possono verificarsi a seguito di terapia anticoagulante spesso associata a interventi chirurgici addominali o pelvici.

Merita considerazione, come causa di m. iatrogena, la contraccezione meccanica nei casi di impiego di vari dispositivi intrauterini (spirale, etc.), sia che agiscano solo meccanicamente, sia che si associno a un'azione ormonale (progestinica): fenomeni metrorragici sono presenti nel 50% delle donne che usano tali dispositivi.

Tra le terapie chirurgiche, può essere causa di m. iatrogena la perforazione accidentale dell'utero in corso di revisione della cavità per aborto (v.), o durante raschiamento endometriale eseguito a fini sia diagnostici che terapeutici; e, naturalmente, gli interventi eseguiti sull'utero stesso (miomectomie, metroplastiche, polipectomie, etc.).

Emorragie uterine psicogene

I meccanismi con cui uno stato psichico può produrre m. sono estremamente numerosi, e alcuni non del tutto chiariti. Un meccanismo può consistere in un'inappropriata produzione di stimoli ipotalamici, con conseguente irregolare secrezione di gonadotropine ipofisarie, a loro volta responsabili di un'anomala secrezione di ormoni ovarici.

Accanto a queste forme, a etiopatogenesi del tutto analoga a quella delle amenorree endocrine, sono da ricordare gli episodi, variamente riferiti da molte donne, di m. improvvisa a seguito di stimoli psichici acuti, implicanti, probabilmente, una contrazione immediata della muscolatura uterina, forse a seguito di liberazione di prostaglandine.

Infine, alcune m. sembrano essere l'episodio terminale di processi di somatizzazione o di affermazione estrema della propria femminilità, o di negazione inconscia della propria disponibilità sessuale.

Emorragie uterine in ostetricia

Già a partire dalle primissime fasi della gestazione, alcune condizioni patologiche possono esprimersi con perdite ematiche dall'utero. Può trattarsi di una gravidanza extrauterina (v.) in cui la perdita ematica, solitamente non molto abbondante, compare entro 10-30 giorni dalla prima mancanza mestruale: essa può anticipare, accom-

pagnare, o precedere il sintomo dolore pelvico. Ugualmente con m. può manifestarsi la minaccia di aborto (v.), solitamente con significato prognostico tanto più grave quanto maggiore sia la m. Infine, sempre nei primi mesi di gestazione, la m. può significare la presenza di una mola vescicolare (v.) o di un corionepitelioma (v.). In tutti i casi l'orientamento diagnostico si avvale del dosaggio plasmatico e urinario degli ormoni fetoplacentari (HCG e HCS) e di esami strumentali: primo fra tutti l'ecografia.

La presenza di sintomatologia metrorragica nelle fasi più avanzate di gravidanza (m. del III trimestre) rappresenta sempre motivo di allarme. I quadri clinici responsabili di tali m. sono sostanzialmente due: il distacco di placenta normalmente inserita e la placenta previa: situazioni, queste, che possono anche richiedere un intervento chirurgico immediato (v. PLACENTA; v. anche: GRAVIDANZA, VII, 890).

Durante il travaglio di parto, la m. può anche essere drammatica espressione di rottura d'utero. Questo tipo di patologia è solitamente collegato a pregressi interventi chirurgici, o a malacia uterina da multiparità; altre volte, invece, può essere iatrogena, come da scorretta infusione ossitocica, o da manovre ostetriche strumentali azzardate (applicazione di forcipe o di ventosa con parte presentata alta o extrapelvica). V. anche: PARTO.

Nell'immediato *post partum* (periodo comunemente limitato alle prime 2 h successive al parto), una volta esclusa la presenza di lesioni vaginali, la m. può essere causata da ritenzione di cotiledoni placentari e/o residui di membrane, o da atonia uterina. La terapia, in questi casi, sarà immediata, e consisterà in un'accurata revisione strumentale della cavità uterina associata a somministrazione di farmaci che aumentino la contrattilità dell'utero (ossitocici e derivati della segale cornuta). Naturalmente, non va trascurata la possibilità più grave, e cioè che la m. sia causata da una rottura d'utero (lacerazioni del collo o del segmento inferiore).

Le m. del puerperio (v.), associate, quasi sempre, a subinvoluzione uterina, sono causate da ritenzione di frammenti di membrane e/o cotiledoni placentari; i quadri clinici di grave anemia possono anche richiedere un'immediata revisione strumentale della cavità uterina.

Bibliografia

Cassano C., Andreani D., *Trattato italiano di endocrinologia*, 1977, Universo, Roma.
Danforth D. N., Dignam W. J., Hendricks C. H. eds., *Obstetrics and Gynecology*, 1977, 3 ed., Merck, Hagerstown.
Green T. H. jr., *Gynecology: Essential of Clinical Practice*, 1977, 3 ed., Little, Brown, Boston.
Pescetto G., De Cecco L., Pecorari D., *Manuale di clinica ostetrica e ginecologica*, 1979, Universo, Roma.

GIOVAN BATTISTA SERRA E GIOVANNI LAFUENTI

MEVALONICO ACIDO: v. ISOPRENE (VIII, 568).

MIALGIA

F. *myalgie.* - I. *myalgia.* - T. *Myalgie.* - S. *mialgia.*

La mialgia è una sindrome dolorosa interessante uno o più gruppi muscolari. Il dolore muscolare può essere circoscritto a un muscolo o a un arto o a un settore di questo, oppure a una regione qualsiasi del corpo; si può presentare, inoltre, diffuso e interessante gran parte del sistema muscolare.

Il dolore muscolare diffuso è frequente espressione di infezioni batteriche, virali, da rickettsie o da parassiti (tra le quali influenza, brucellosi, dengue, morbillo, malaria, salmonellosi, toxoplasmosi, invasione del tessuto muscolare da parte di *Trichinella spiralis*); la m. è il sintomo dominante della «m. epidemica» da virus (v. COXSACKIOSI, IV, 1292).

Le m. da *Coxsackie* B (m. improvvise, intense e parossistiche che prediligono il diaframma e colpiscono soprattutto i giovani), la malattia reumatica, le collagenopatie e le miopatie (soprattutto quella da deficit di carnitina) si manifestano con dolore muscolare diffuso o localizzato a singoli gruppi muscolari. La m. può essere secondaria ad altre situazioni morbose quali: l'*herpes zoster*, nel quale è dovuta all'infiammazione dei nervi spinali e dei gangli dorsali; la poliomielite (v.), nella quale il dolore è presente all'inizio del coinvolgimento neurologico; talune mioglobinurie, da marcia e da trauma, per stiramento eccessivo dei muscoli di soggetti non allenati, associato a modificazioni dell'equilibrio extra- e intracellulare. Un'altra condizione morbosa che si associa a m. è la «polimialgia reumatica», che si manifesta soprattutto in donne anziane con febbre, cefalea e dolore muscolare.

Dolore muscolare intenso, accompagnato a segni obiettivi di interessamento muscolare (spasmo muscolare, rigidità, dolenzia alla palpazione e indurimento di zone circoscritte del muscolo, di qualche centimetro di diametro), si riscontra anche nella «fibromiosite o miogelasi». Si tratta del cosiddetto «reumatismo» nell'accezione popolare. I momenti etiologici della fibromiosite sono tuttora controversi; fattori precipitanti ed aggravanti possono essere i traumi, l'umidità, gli sforzi muscolari acuti, una malattia febbrile; in questi casi molte volte l'inizio è subdolo. Fisiopatologicamente, si tratterebbe di un'alterazione nella circolazione sanguigna del muscolo che condurrebbe all'ipossia muscolare o di uno spasmo muscolare continuato dovuto a un'alterazione del circuito neurale riflesso: in questo caso, la contrattura muscolare sarebbe responsabile dell'ischemia.

L'ischemia rappresenta il fattore principale per l'eccitazione dei recettori dolorifici muscolari. Essa, però, non è sufficiente a provocare la sindrome dolorosa ma agisce abbassando la soglia dell'eccitabilità nocicettiva, per cui stimoli chimici (acetilcolina o bradichinina) o elettrici, che da soli risulterebbero inefficaci, possono scatenare, se associati all'anossia, il dolore. Oltre a questi stimoli, dobbiamo ricordare l'iperpotassiemia o l'abbassamento del pH muscolare.

La diagnosi di fibromiosite è esclusivamente clinica ed è basata sul rilievo del dolore e della rigidità muscolare. Il dolore tende a concentrarsi in alcuni punti (*trigger points*) nei quali la dolorabilità alla palpazione è più spiccata e dove si avverte un indurimento del muscolo: da questi punti il dolore si irradia a vaste zone circostanti.

La palpazione si attua pinzando il sottocutaneo o la massa muscolare, senza comprimerla contro i piani sottostanti. La palpazione profonda, invece, rivela punti dolorosi che differiscono tra loro: esistono, cioè, punti dolorosi riferibili al focolaio causale della sindrome e altri meno dolenti nella zona di irradiazione. La differenziazione tra questi punti si compie con l'infiltrazione locale di anestetico. L'anestetico iniettato nella zona di irradiazione porta all'abolizione della dolenzia, ma non del dolore spontaneo; mentre, iniettato nelle zone focali, l'anestetico è in grado di eliminare la sindrome dolorosa *in toto*.

La terapia, a parte quella etiologica delle varie forme, è sintomatica, sia farmacologica sia basata su fisiochinesiterapia. La terapia farmacologica si attua con analgesici (soprattutto salicilici e pirazolici), corticosteroidi, sedativi e miorilassanti. La terapia fisica si vale di massaggio, mo-

vimenti attivi e passivi, galvanizzazione e faradizzazione, ultrasuoni, radarterapia. Se il dolore è intenso si può praticare un'iniezione locale di novocaina all'1% o di cortisonici.

V. anche: MUSCOLO.

Bibliografia

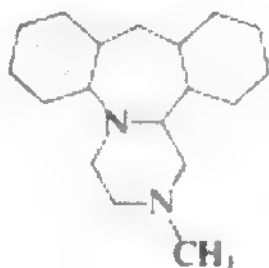
Almong C. *et al.*, *J. Med. Gen.*, 1979, **16**, 435.
Bonica J. J., *Il dolore*, 1959, Vallardi, Milano.
Bonica J. J., *Advances in Pain Research and Therapy*, 1976, Raven, New York.
Bosch E. P., Munsath T. L., *Med. Clin. North Am.*, 1969, **4**, 759.
Cooper A. L., *Arch. Phys. Med.*, 1961, **42**, 704.
Copeman W. S. C., *Textbook of the Rheumatic Diseases*, 1964, Williams & Wilkins, Baltimore.
Dietzman D. E., *Pediatrics*, 1976, **57 (2)**, 255.
Feiling A., *Modern Trends in Neurology*, 1945, Butterworths, London.
Finneson B. E., *Diagnosis and Management of Pain Syndromes*, 1969, Saunders, London.
Harrison's Principles of Internal Medicine, 1980, McGraw-Hill, New York.
Hollander J. L., *Trattato di reumatologia*, 1965, Piccin, Padova, p. 844.
Mackay R. P., *The 1951 Yearbook of Neurology and Psychiatry*, 1952, Year Book, Chicago.
Mamo H., *La douleur*, 1968, Baillière, Paris.
Musser J. H., *Internal Medicine*, 1945, Lea & Febiger, Philadelphia.
Simons D. G., *Am. J. Phys. Med.*, 1975, **54 (6)**, 289.
Simons D. G., *Am. J. Phys. Med.*, 1976, **55 (1)**, 15.
Wechsler J. S., *A Textbook of Clinical Neurology*, 1958, Saunders, Philadelphia.

MAURIZIO MARIA FORMICA E CARMEN VINCI

MIALGIA EPIDEMICA: V. COXSACKIOSI (IV, 1292).

MIANSERINA

F. *mianserine*. - I. *mianserin*. - T. *Mianserin*. - S. *mianserina*.

Sostanza appartenente al gruppo delle piperazino-azepine. La sua struttura chimica è simile a quella degli antidepressivi triciclici (imipramina, amitriptilina), ma, a differenza di questi, la mianserina ha un quarto anello al posto della catena laterale (da cui la denominazione di antidepressivo quadriciclico).

L'eliminazione della catena laterale determina la scomparsa degli effetti anticolinergici; il vantaggio maggiore di questa manipolazione chimica sarebbe, pertanto, l'eliminazione di alcuni effetti collaterali (secchezza delle fauci, stipsi, ipertensione endoculare in caso di glaucoma, ritenzione urinaria), mentre l'azione antidepressiva sarebbe conservata.

Nelle classiche prove di laboratorio per testare l'azione antidepressiva (antagonismo degli effetti della reserpina, potenziamento degli effetti delle anfetamine), la m. mostra un profilo più simile a quello degli ansiolitici che non a quello dei triciclici.

Il suo meccanismo di azione sembra interessare maggiormente il mediatore noradrenalina che non la serotonina. Bloccando i recettori alfa della monoamina, la m. ne aumenterebbe il *turnover* a livello sinaptico (Leonard, 1977).

La tossicità acuta e cronica della sostanza è molto bassa, ma è soprattutto l'assenza di cardiotossicità negli animali che la rende interessante rispetto agli antidepressivi triciclici, i quali, invece, hanno una certa tossicità a livello cardiaco.

In numerosi studi controllati non si sono avute differenze significative tra il potere antidepressivo della m. e quello degli antidepressivi triciclici.

L'indicazione terapeutica elettiva della m. è la depressione involutiva, a causa delle minori incidenze di effetti collaterali di tipo anticolinergico, i quali rappresentano spesso una controindicazione nei pazienti anziani. L'effetto indesiderato più comune è la sonnolenza, che, in alcuni casi, può essere accentuata, mentre l'effetto ansiolitico puro è inferiore a quello dell'amitriptilina.

La posologia iniziale è di 30-40 mg al giorno, la dose massima è di 120 mg. Come per gli altri antidepressivi, la posologia varia molto da soggetto a soggetto, e così la tollerabilità al farmaco: questo dato è da porsi in rapporto ai livelli ematici di m. raggiunti nel singolo individuo. Come per i triciclici, non è stato, tuttavia, ancora stabilito un livello ematico ottimale correlabile con il miglioramento a livello psichico (Montgomery e coll., 1978).

Bibliografia

Leonard B. E., *Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol.*, 1977, **10**, 92.
Montgomery S., McAuley R., Montgomery D. B., in *Proceedings of a Symposium on Mianserin*, in *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1978, Suppl. **5**, 71 S.

ANDREA DOTTI

MIASI

F. *myiase*. - I. *myiasis*. - T. *Myiasis*. - S. *miiasis*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

Forma morbosa dovuta all'invasione dei tessuti da parte di larve di ditteri a parassitismo obbligatorio o accidentale. A seconda degli organi colpiti si possono clinicamente distinguere: *miasi cutanee, m. cavitarie, m. intestinali, m. delle vie urinarie*. Gli agenti patogeni appartengono a numerose famiglie di ditteri (v. INSETTI): *Sarcophagidae, Calliphoridae, Gasterophilidae, Cuterebridae, Hypodermatidae, Oestridae, Muscidae, Tipulidae, Psychodidae, Sylvicolidae, Stratiomyidae, Therevidae, Syrphidae, Ephydridae, Drosophilidae, Tylidae, Piophilidae, Sepsidae, Phoridae, Larvaevoridae*. Secondo Patton essi possono essere classificati in 3 categorie: *a*) ditteri specificamente produttori di m., che comprendono le specie «le cui larve sono trovate solo in tessuti viventi, preferendo le mosche un certo numero di tessuti od organi, o un particolare organo, a seconda della specie, in cui o vicino a cui depongono le loro uova o depositano le loro larve»; *b*) ditteri semispecificamente produttori di m., comprendenti le specie che «sebbene normalmente nutrentisi nel corpo di animali morti, e anche su materie vegetali, possono occasionalmente deporre le loro uova o depositare le loro larve nei tessuti ammalati dell'uomo o di ani-

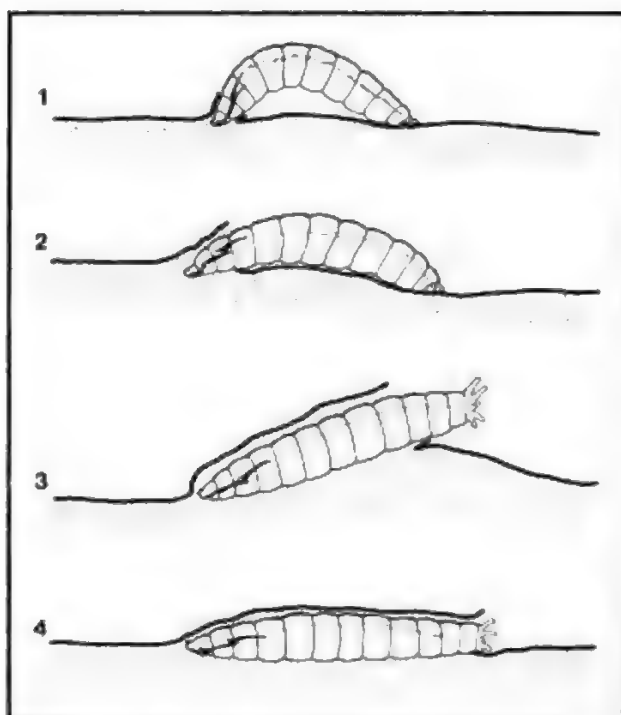



Fig. 1. Sequenza della penetrazione cutanea di *Cordylobia anthropophaga*. (*Da Patton ed Evans, modificata*).

Fig. 2. Larva matura di *Dermatobia cyaniventris* nella pelle umana. (*Da Craig e Faust, modificata*).

mali»; *c*) ditteri accidentalmente produttori di m., che comprendono le specie le cui larve possono fortuitamente pervenire nel corpo umano, di solito nel tratto gastrointestinale. Al primo gruppo appartengono rappresentanti delle famiglie *Sarcophagidae*, *Calliphoridae*, *Gasterophilidae*, *Hypodermatidae*, *Cuterebridae* e *Oestridae*; al secondo altri delle famiglie *Sarcophagidae*, *Calliphoridae*, *Muscidae* e *Phoridae*; al terzo quelli delle famiglie *Sarcophagidae*, *Calliphoridae*, *Muscidae*, *Tipulidae*, *Psychodidae*, *Sylvicolidae*, *Stratiomyidae*, *Therevidae*, *Syrphidae*, *Drosophilidae*, *Ephydridae*, *Tylidae*, *Piophilidae*, *Sepsidae*, *Larvaevoridae*.

Miasi cutanee

Sono dovute a larve di ditteri a parassitismo obbligatorio che si sviluppano nello spessore della pelle o nel tessuto connettivo sottocutaneo (figg. 1, 2, 3). Si distinguono come segue.

Miasi foruncolosa

Le larve penetrate nello spessore della pelle restano *in situ* determinando la formazione di un nodulo dell'aspetto di un foruncolo che raggiunge, a completo sviluppo, le dimensioni di una noce. La penetrazione della larva passa per lo più inavvertita; i primi sintomi si hanno all'apparizione del nodulo, a livello del quale il paziente accusa intenso dolore. Completato il suo sviluppo, la larva fuoriesce spontaneamente per un orificio all'apice del nodulo e, salvo complicazioni per lo sviluppo secondario di germi o invasione da parte di altre larve di ditteri, specie *Callitroga hominivorax*, come spesso si verifica nell'America tropicale, la piaga si cicatrizza rapidamente. Agenti etiologici della m. foruncolosa sono *Hypoderma bovis* e *H. diana* in Europa, *Dermatobia hominis* (verme macaco, *torcel*, *berne*, etc.) in America, *Cordylobia anthropophaga* (verme di Cayor) in Africa. A seconda della specie del dittero variano la durata dell'evoluzione del nodulo (ca. 10 giorni per *C. anthropophaga* e 2-3 mesi per i due *Hypoderma* e per *D. hominis*) e la sede dei noduli (soprattutto le regioni cervicale e scapolare per gli *Hypoderma* e per *D. hominis*, varie parti del corpo, ma specie gli arti inferiori, per *C. anthropophaga*).

Miasi sottocutanea a noduli ambulatori

È caratterizzata dal fatto che le larve percorrono al di sotto della pelle un tragitto più o meno lungo, intramezzato da arresti temporanei, prima di fermarsi definitivamente e determinare il nodulo foruncoloso dal quale,

Fig. 3. M. cutanea da *Wohlfahrtia vigil*. (*Da Walker*).

ormai mature, usciranno all'esterno. Nel corso del suo procedere, che dura da 10 a 17 settimane, la larva provoca in superficie, ad ogni arresto, la formazione di un nodulo rosso, talora edematoso, preannunziato da vivo prurito e spesso da acuto dolore a fitte, che presto scompare quando la larva riprende la marcia. È una forma patogena, relativamente diffusa in Europa tra contadini e allevatori, che ha i suoi agenti etiologici in *Hypoderma bovis* e *H. lineatum*.

Miasi rampante sottocutanea

In quest'ultima forma le larve percorrono un cammino continuo nel sottocutaneo, arrestandosi solo quando sono in procinto di uscire. La malattia esordisce con un punto di vivo dolore sottocutaneo che poi si sposta continuamente; il percorso seguito dalla larva è segnato da una linea ecchimotica perdurante per qualche giorno. La fuoruscita della larva avviene previa formazione di un piccolo nodulo, che si ulcera all'apice lasciando uscire un liquido sieropurulento e la larva stessa. La m. rampante sottocutanea sembra abbastanza diffusa in alcune regioni europee (Norvegia, Russia, Shetland) ed è stata segnalata anche in molte altre parti del globo; viene anche indicata con il nome di *larva migrans*, *creeping myiasis*, dermatite verminosa lineare, etc. Agenti etiologici sono *Hypoderma bovis*, *Gasterophilus haemorrhoidalis*, *G. veterinus* e *G. intestinalis*. La m. rampante sottocutanea deve essere differenziata dalla dermatite serpiginosa (v. ANCHILOSTOMIASI) determinata da *Ancylostoma braziliense* e chiamata anche *creeping eruption*.

Miasi delle piaghe

È una m. che alcuni AA. collocano tra le m. cavitarie. Molte specie di ditteri possono deporre le loro uova in ferite e ulcere purulente lasciate scoperte; questa eventualità si verifica con notevole frequenza nei paesi caldi, mentre nei climi temperati si ha solo in estate e, di norma, in particolari condizioni (campi di battaglia). La m. delle piaghe non presenta di solito alcuna gravità, essendo sufficiente asportare meccanicamente le larve per mezzo di una pinza e pulire accuratamente la lesione perché le piaghe guariscano normalmente; comunque, finché non si interviene, le larve si nutrono a spese dei tessuti ingrandendo rapidamente la piaga. Gli agenti che più frequentemente determinano questa forma patogena appartengono ai generi *Callitroga*, *Sarcophaga*, *Chrysomyia*, *Lucilia* e *Pycnosoma* nei paesi caldi, e *Wohlfahrtia*, *Sarcophaga* e *Calliphora* nelle regioni temperate.

Vie di infestione e terapia delle miasi cutanee

Le larve di ditteri agenti di m. cutanee possono pervenire sull'ospite con mezzi propri (*C. anthropophaga*) o meno; in questo secondo caso sono le femmine adulte che provvedono al trasporto deponendo le loro uova o direttamente sulla superficie dell'ospite (*Hypoderma*, *Gasterophilus*), o sulla faccia ventrale dell'addome di altri insetti (zanzare diurne, mosche pungenti e non pungenti), o di zecche, donde poi passeranno allo stadio di larva sull'ospite (*D. hominis*). La via d'ingresso nell'ospite è quella cutanea, per penetrazione attiva delle larve, nel caso di *C. anthropophaga* e *D. hominis*, e quella orale, per ingestione delle uova o delle larve, negli altri; in questo secondo caso la sede di elezione viene raggiunta dopo migrazione attraverso i tessuti.

Tutte le m. cutanee sono in genere molto dolorose ma a prognosi benigna, scomparendo ogni sintomatologia con la fuoruscita delle larve. La terapia consiste in ogni caso nell'uccidere le larve, applicando sui noduli compresse imbevute di acqua fenicata al 4%, o cloroformio o una goccia di ammoniaca o pomata mercuriale, etc., ed estraendole poi chirurgicamente; tale terapia è ovviamente possibile solo se le larve sono già sufficientemente sviluppate e se i noduli presentano un piccolo orificio.

Miasi cavitarie

Viene compresa in questo gruppo una serie eterogenea di m. dovute a larve di ditteri a parassitismo facoltativo che si sviluppano in cavità patologiche o naturali; a seconda della localizzazione, si hanno quadri clinici diversissimi.

Rinomiasi

Parecchie specie di ditteri, e in particolare *Calliphora vomitoria*, *Callitroga hominivorax* e *Wohlfahrtia magnifica*, soprattutto ove esistano condizioni favorenti, come ozena o altre affezioni maleodoranti, possono deporre uova o larve nelle narici.

Lo sviluppo delle larve provoca prima forte prurito, poi vivo e talora insopportabile dolore accompagnato da cefalalgia, frequenti sternuti ed epistassi; il naso si presenta tumefatto e spesso viene accusato dolore alla gola. L'azione delle larve si svolge inizialmente solo a carico della mucosa nasale, che può venire completamente distrutta, ma può poi proseguire con l'invasione dei seni frontali o la perforazione del palato; in tal caso possono osservarsi gravi fenomeni riflessi: convulsioni, vertigini, disturbi visivi e auditivi, perdita della parola, e anche sintomi meningitici.

La prognosi è di solito benigna in quanto per lo più le larve vengono abbastanza presto espulse con lo sternuto, l'epistassi o la tosse; è invece sempre grave, e talora infausta, quando le larve restino a lungo *in situ*.

Oftalmomiasi

Questa forma di m. può essere primitiva o secondaria. Nella oftalmomiasi primitiva i ditteri, principalmente *Oestrus ovis* e *Rhinoestrus purpureus*, depongono le loro larve ai margini dell'occhio; le larve raggiungono quindi attivamente la mucosa palpebrale o congiuntivale o il canale lacrimale (oftalmomiasi esterne) provocando dolori lancinanti che impediscono l'apertura delle palpebre. Raramente le larve si possono localizzare nel bulbo oculare (oftalmomiasi interna) con conseguente atrofia ottica. L'oftalmomiasi secondaria è una complicazione della rinomiasi per passaggio delle larve, attraverso le fessure sfenoidali, dalla cavità nasale nell'orbita.

Otomiasi

La localizzazione auricolare delle larve di ditteri sembra possibile solo ove esistano precedenti affezioni dell'organo; gli agenti patogeni sono più o meno gli stessi citati per la rinomiasi, ma particolarmente importante, per la grave sintomatologia che determina, è soprattutto *C. hominivorax*.

Il quadro clinico è per lo più quello di un'otite acuta accompagnata da dolori intollerabili, senza altre complicazioni ove le larve siano presto espulse; non è raro però che esse giungano a perforare il timpano invadendo la mastoide, l'orecchio medio, i seni venosi e le meningi e determinando frequentemente la morte tra atroci sofferenze.

Terapia

La terapia delle m. cavitarie mira all'asportazione delle larve, che può essere effettuata semplicemente con mezzi

meccanici (ad es. pinze). L'asportazione meccanica viene preceduta da istillazioni di Novocaina* (oftalmomiasi) o irrigazioni di benzolo, etere o cloroformio (rinomiasi od otomiasi), che hanno il doppio scopo di anestetizzare le larve e le mucose.

Miasi delle vie urinarie

È anche questa una m. cavitaria. È una forma abbastanza rara, determinata soprattutto dalle larve di *Fannia canicularis*, ed è dovuta all'invasione della vescica, via uretra, da parte di larve schiuse da uova deposte sul prepuzio o sulle pliche della mucosa vulvare. Tutta la sintomatologia si riduce a dolori al basso ventre e al collo della vescica, che cessano con l'espulsione, spontanea o provocata mediante lavaggi vescicali, delle larve.

Miasi intestinali

Anche queste possono essere considerate m. cavitarie. Si hanno quando, a seguito dell'ingestione accidentale di uova o di larve di ditteri, le larve riescono a sopravvivere per qualche tempo nel tubo digestivo. La sintomatologia è diversa a seconda della localizzazione dei parassiti.

Miasi gastrica

È dovuta alla presenza delle larve nello stomaco ed è caratterizzata da un quadro di gastrite grave con nausea, vertigini, violenti dolori epigastrici e vomito, a seguito del quale si ha di norma l'eliminazione delle larve stesse.

Miasi intestinale

In questa forma le larve localizzate nell'intestino possono provocare una sintomatologia a tipo enterite grave, con forti dolori addominali, emorragie intestinali, etc.; nei rarissimi casi di m. cronica la sintomatologia è quella di una enterocolite mucomembranosa.

Miasi rettale

È di evenienza eccezionale ed è dovuta a larve di *Eristalis*: in questa forma si è osservata un'irritazione intensa del retto.

Vie di infestione e terapia delle miasi intestinali

La m. intestinale è sempre di origine alimentare, venendo le larve ingerite o con l'acqua o con alimenti vegetali contaminati o con cibi speciali (cosiddetti formaggi fradici). L'ingestione di uova o di larve di ditteri non porta però necessariamente a manifestazioni di m., verificandosi anzi la m. intestinale solo con estrema rarità, in quanto l'ingestione stessa non è di alcun valore se le larve non trovano il modo di sopravvivere per un certo tempo nel tubo digerente; ciò che è appunto infrequente nello stomaco e quasi eccezionale nell'intestino tenue e nel retto. Il numero delle specie di ditteri le cui larve sono state segnalate come repertate nell'intestino umano o nelle feci è piuttosto alto; esse appartengono alle seguenti famiglie: *Ephydridae* (*Teichomyza*), *Drosophilidae* (*Drosophila*), *Micropeziidae* (*Calobata*), *Sepsidae* (*Piophila*), *Tachinidae* (*Tachina*), *Sarcophagidae* (*Sarcophaga*), *Calliphoridae* (*Calliphora, Lucilia, Pollenia*), *Anthomyidae* (*Fannia*), *Muscidae* (*Musca, Muscina*), *Phoridae* (*Aphiochaeta*), *Syrphidae* (*Tubifera*).

La terapia si basa anche qui sull'espulsione delle larve, mediante: lavande gastriche nella m. gastrica; somministrazione di antielmintici seguita da purgante nella m. intestinale; clismi medicamentosi, ad es. soluzioni deboli di nitrato d'argento, di timolo, etc., nella m. rettale.

Miasi terapeutica

Introdotta da Baer nel 1931, è stata usata nella cura dell'osteomielite e di suppurazioni croniche: attualmente riveste solo un interesse storico.

Bibliografia

Brumpt E., *Précis de parasitologie*, 1949, 6 ed., Masson, Paris.
Faust E. C., Russell P. F., Jung R. C., *Craig and Faust's Clinical Parasitology*, 1970, 8 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
James M. T., *US Depart. Agricul. Misc. Publ.*, 1947, **631**.
Saccà G. *et al.*, *Parassitologia*, 1964, **6**, 225.
Zumpt F., *Myiasis in Man and Animals in the Old World*, 1965, Butterworths, London.

MARCELLO RICCI

MIASTENIA

Sin: miastenia grave. - F. *myasthénie*. - I. *myasthenia*. - T. *Myasthenie*. - S. *miastenia*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

La miastenia è una malattia caratterizzata da un'anormale debolezza della muscolatura volontaria, di variabile entità, che viene aggravata dall'esercizio e dalla ripetuta stimolazione elettrica del muscolo e che tende a scomparire con il riposo. Nella grande maggioranza dei casi, tale debolezza è attenuata dalla somministrazione di farmaci anticolinesterasici.

La malattia non può definirsi rara, ma appare relativamente poco comune: la sua prevalenza è di ca. 1:20.000; il suo tasso di incidenza non è esattamente conosciuto. Complessivamente, i soggetti di sesso femminile sono colpiti due volte più dei maschi, ma tale rapporto varia in relazione all'età di comparsa della malattia. Tutte le età possono essere interessate: l'età modale di comparsa è nei primi anni del 3° decennio, l'età media di esordio è di 26 anni nelle donne e di 31 negli uomini. Tutte le razze umane sono suscettibili alla m., e non è stata finora osservata alcuna predilezione etnica della malattia, né alcuna correlazione con le regioni geografiche, con le condizioni socioeconomiche o con l'attività lavorativa. In epoca recente, è stato dimostrato che fattori genetici correlati agli antigeni di istocompatibilità svolgono un ruolo importante nel condizionare la suscettibilità alla malattia (v. sotto).

Lo studio della m. ha fatto acquisire un'enorme quantità di conoscenze intorno alla fisiologia della trasmissione neuromuscolare, alle correlazioni esistenti tra antigeni di istocompatibilità e malattie, ai meccanismi implicati nella genesi delle forme morbose autoimmuni. Ciò è tanto più sorprendente se si considera che, nel 1900, la migliore e più completa rassegna della letteratura mondiale sull'argomento prendeva in esame soltanto 60 casi di m. (Campbell e Bramwell, 1900).

La denominazione della malattia deriva da quella, proposta da Jolly nel 1895, di *myasthenia gravis pseudoparalytica*, della quale fu presto tralasciato l'ultimo aggettivo. Nello stesso periodo, furono proposte varie altre denominazioni della m. come, ad es., malattia di Erb, malattia di Erb-Goldflam, complesso sintomatico di Hoppe-Goldflam.

La prima importante acquisizione in merito alla natura

della m. fu la scoperta, effettuata da Mary Walker, che la fisostigmina, un inibitore della colinesterasi, attenuava la debolezza muscolare dei pazienti miastenici. In seguito a tale osservazione, venne formulata l'ipotesi che la sede dell'alterazione funzionale nella m. fosse la giunzione neuromuscolare. Deve essere, per la verità, osservato che Jolly aveva, a quanto sembra, impiegato la fisostigmina a scopo terapeutico più di 40 anni prima, per quanto il suo lavoro fosse rimasto poco conosciuto.

Un ulteriore progresso nella conoscenza della m. si ebbe in seguito alla dimostrazione, da parte di numerosi ricercatori, di particolari fattori sierici presenti nei pazienti miastenici e in seguito all'osservazione di una significativa associazione della malattia con diverse condizioni morbose autoimmuni (per una dettagliata rassegna degli aspetti immunologici e genetici della m. cfr. Behan, 1980). La presenza, nella m., di alterazioni timiche era stata già segnalata nel 1900, ma solo successivamente si osservò che tali alterazioni erano simili a quelle riscontrate in una malattia autoimmune (la tireotossicosi) e si comprese, essendo stato nel frattempo chiarito il ruolo del timo nella regolazione delle risposte immunitarie, che nella patogenesi della malattia doveva attribuirsi una preminente importanza ai meccanismi immunologici.

Il ruolo dei fenomeni immunitari nella m. è oggi documentato da una vasta letteratura. Il recettore per la acetilcolina presente nella giunzione neuromuscolare è stato isolato e sono stati dimostrati, esclusivamente nel siero dei soggetti miastenici, autoanticorpi circolanti specificamente rivolti contro tale recettore. Immunizzando con questa proteina animali di laboratorio suscettibili, è stato, inoltre, possibile ottenere un modello sperimentale della malattia umana (*Experimental Allergic Myasthenia Gravis*: EAMG).

La m. può essere considerata uno degli esempi più convincenti di malattia autoimmune (v. MALATTIE AUTOIMMUNI).

Etiologia

Già nel 1900 appariva ben chiaro che, nell'etiopatogenesi della m., sono implicati *fattori genetici*. In molti casi, la malattia, anche nella sua forma congenita, è contemporaneamente presente nei genitori e nei figli, oppure in diversi fratelli o primi cugini. Dagli studi familiari non emerge, tuttavia, alcuna evidente modalità di trasmissione ereditaria dominante, recessiva o legata al sesso. La m. è stata riscontrata in 15 coppie di gemelli omozigoti: in 9 casi era affetto dalla malattia uno solo dei soggetti, mentre nei rimanenti 6 (5 coppie di femmine e 1 coppia di maschi) erano colpiti entrambi i gemelli (Behan, 1980). Gli studi gemellari dimostrerebbero, quindi, che, sebbene nella genesi della m. siano sicuramente coinvolti fattori genetici, essi non possono costituire gli unici elementi importanti.

È stato osservato che nella m. alcuni antigeni di istocompatibilità (HLA-A1, -B8 e -Dw3) sono più frequenti che di norma. Essi si riscontrano soprattutto nelle pazienti giovani e nei pazienti di sesso maschile di età inferiore ai 35 anni. I soggetti miastenici portatori di un timoma tendono, invece, a presentare altri antigeni di istocompatibilità (HLA-A2 o -A3). La relazione tra il sistema HLA e la m. non sembra essere, comunque, di tipo diretto. In uno studio di carattere familiare, ad es., è stato dimostrato che, sebbene esista un'indubbia associazione della m. con la specificità HLA-B8, la presenza di quest'ultima non è essenziale per la comparsa dei disturbi miastenici, e che, d'altro canto, l'antigene HLA-B8 può essere riscontrato in assenza della malattia. Nemmeno la condizione di omozigosi per l'antigene HLA-B8 sembra, in verità, determinare un aumento del rischio di contrarre la malattia (Dick *et al.*, 1974). Altri fattori, quindi, forse di tipo ambientale, devono intervenire nell'induzione della m.

Non è ancora noto in quale modo la presenza di certi antigeni di istocompatibilità aumenti la suscettibilità alla malattia; poiché, del resto, tali antigeni sono probabilmente in relazione con i geni che controllano la risposta immune, è verosimile che essi contrassegnino un particolare gruppo di pazienti che, in certe condizioni (infezioni, tumori, esposizione ad alcuni farmaci), potrebbero presentare un'alterata immunoregolazione. Il fatto che nella m. la regolazione del sistema immunologico sia effettivamente alterata è suggerito dalla presenza, nel siero dei pazienti miastenici, di numerosi autoanticorpi (tab. I). Nei soggetti normali, il numero e il titolo degli autoanticorpi sierici aumentano con l'età, ed è stato ipotizzato che ciò sia dovuto a una progressiva disfunzione del sistema immunitario, correlata a una diminuzione dei linfociti T *suppressors*. Nei pazienti miastenici, tale alterazione dei meccanismi di regolazione immunitaria, considerando la straordinaria varietà di autoanticorpi che è possibile dimostrare, dovrebbe essere di entità particolarmente cospicua.

TAB. I. AUTOANTICORPI NELLA MIASTENIA

Anticorpi antirecettore per l'acetilcolina
Anticorpi antisurrene
Anticorpi antinucleo
Anticorpi anti-membrana basale
Linfocitotossine fredde
Anticorpi anti-cellule epiteliali
Anticorpi antiemazie
Anticorpi anti-cellule parietali dello stomaco
Anticorpi eterofili
Anticorpi antimitocondri
Anticorpi antineuroni
Anticorpi anti-insule pancreatiche
Anticorpi anti-ipofisi
Fattore reumatoide
Anticorpi anti-muscolo liscio
Anticorpi anti-muscolo striato
Anticorpi antitiroglobulina

TAB. II. MALATTIE DI CUI È STATA OSSERVATA L'ASSOCIAZIONE CON LA MIASTENIA

Anemia emolitica autoimmune
Anemia perniciosa
Aplasia eritroblastica pura
Artrite reumatoide
Carcinoma
Complicazioni della terapia con penicillamina
Dermatite erpetiforme
Epilessia
Lupus eritematoso sistemico
Morbo celiaco
Nefropatie da immunocomplessi
Penfigo
Penfigoide
Polimiosite
Rettocolite ulcerosa
Sarcoidosi
Sclerodermia
Sindrome di Sjögren
Timoma
Tireotossicosi
Tiroidite di Hashimoto

In effetti, molte ricerche hanno dimostrato che, nella m., sono presenti difetti del sistema linfocitario T. In questi pazienti, ad es., la suscettibilità alla sensibilizzazione cutanea con dinitroclorobenzene risulta diminuita. Inoltre, sono state riscontrate, con insolita frequenza, deficienze delle immunoglobuline sieriche della classe A: reperto, questo, di particolare interesse, poiché la produzione di IgA sembra richiedere una perfetta funzione timica. È stato anche dimostrato un aumento di numero dei linfociti B intratimici, con un'anormale distribuzione linfocitaria nella compagine ghiandolare.

Anche *in vitro* sono stati osservati difetti della funzione delle cellule T, che si possono considerare secondari ad anomalie dei linfociti T *suppressors*. Un aumento o una diminuzione dell'attività dei T *suppressors* possono, del resto, essere alla base delle malattie autoimmuni; anomalie della funzione di queste cellule sono state infatti riscontrate in altre malattie di questo tipo suggerendo l'intervento di un unico meccanismo patogenetico. Nella maggior parte di queste malattie, sono presenti, più spesso che di norma, gli stessi antigeni di istocompatibilità che sono particolarmente frequenti nella m.: fatto, questo, che può spiegare l'associazione della m. con varie forme morbose (tab. II).

Tra le varie e numerose anomalie immunologiche che si riscontrano nella m., una delle più interessanti e importanti è la presenza di un particolare autoanticorpo rivolto contro il recettore nicotinico dell'acetilcolina (AChR) situato sul versante postsinaptico della giunzione neuromuscolare. Si ritiene, infatti, che questo autoanticorpo svolga un ruolo di primo piano nella patogenesi della malattia. Basti osservare, a questo riguardo, che la sua presenza nel siero è associata alle manifestazioni (transitorie) della m. neonatale e che la sua rimozione, effettuata per mezzo della plasmaferesi, determina un rapido miglioramento clinico dei pazienti trattati. L'infusione del siero di pazienti miastenici è, inoltre, in grado di indurre, in alcuni roditori, le manifestazioni cliniche ed elettromiografiche della m. Va ricordato, infine, che, per mezzo di studi condotti con la tecnica dell'immunoelettromicroscopia, sono stati dimostrati depositi di IgG sul versante postsinaptico della giunzione neuromuscolare dei pazienti miastenici.

Del resto non è noto se questo particolare autoanticorpo sia responsabile da solo delle manifestazioni cliniche della malattia. Alcune delle prime ricerche in materia misero in evidenza che esisteva una correlazione tra la concentrazione del complemento nel siero e le condizioni cliniche dei pazienti: successivamente, fu possibile dimostrare uno stretto legame tra l'attività della malattia e il decremento del complemento nel siero. Studi condotti recentemente sul metabolismo del sistema complementare in un numeroso gruppo di pazienti miastenici hanno permesso di confermare queste osservazioni: Behan e Behan (1979) hanno osservato che la concentrazione sierica del fattore C4 del complemento nei pazienti miastenici è molto spesso ridotta, forse come conseguenza di un aumentato consumo dei primi componenti della via complementare classica. Il ruolo patogenetico del complemento nella m. sembra essere ormai sicuramente provato in base alla dimostrazione che, in corrispondenza delle placche motrici dei muscoli miastenici, sono presenti, accanto alle IgG, depositi di C3; e che tali depositi sono correlati a un'evidente distruzione delle pieghe postsinaptiche.

Nei pazienti con forme gravi della malattia, i depositi di IgG e di C3 sono scarsi, a paragone dell'esigua quantità di membrana postsinaptica risparmiata. Sembrerebbe

Fig. 1. Evidente debolezza della muscolatura degli arti comparsa, in un coniglio, dopo la seconda iniezione di AChR eterologo (*Torpedo californica*) in adiuvante completo di Freund.

che, in questi casi, sia venuto meno un qualche fattore di sicurezza, cosicché anche una modesta deposizione di anticorpo è in grado di provocare infermità di entità rilevante. Nella m. è stata anche dimostrata, con varie tecniche, la presenza di immunocomplessi circolanti, il cui significato, peraltro, non è ancora conosciuto.

Esiste un modello sperimentale della m., realizzato in animali di laboratorio, che soddisfa tutti i requisiti di una malattia autoimmune (EAMG). Esso si basa sull'osservazione, fatta da Patrick e Lindstrom (1973), che i conigli immunizzati con AChR in adiuvante completo di Freund manifestano una caratteristica debolezza muscolare. In realtà, questo modello sperimentale può essere realizzato in diverse specie suscettibili di mammiferi, immunizzandoli con recettori nicotinici per l'acetilcolina, solubilizzati e somministrati (talora sono necessarie ripetute iniezioni) con opportuni adiuvanti, tra cui quello completo di Freund (fig. 1). Sebbene esistano alcune differenze, che variano a seconda della specie impiegata, l'EAMG presenta un'evidente somiglianza con la malattia umana dal punto di vista, sia clinico, sia elettrofisiologico (fig. 2), sia anatomopatologico (comprese le alterazioni osservabili in microscopia elettronica).

La suscettibilità dei vari animali di laboratorio a contrarre l'EAMG sembra dipendere dal ceppo, cosicché, analogamente a quanto si verifica nella m. umana, anche nel modello sperimentale rivestono importanza i fattori genetici. Negli animali immunizzati possono essere dimostrati anticorpi circolanti rivolti contro l'AChR, per quanto la loro concentrazione sierica non sembri, in base a studi condotti nei topi, proporzionata al grado della debolezza muscolare. Anche nell'uomo, del resto, analoghe grossolane variazioni del titolo anticorpale non appaiono correlate con la gravità delle manifestazioni cliniche. Per la produzione dell'EAMG non è necessaria la presenza di linfociti sensibilizzati, mentre è stato dimostrato in modo inequivocabile che il complemento è, a questo riguardo, essenziale.

In conclusione: si può affermare che, nella patogenesi della m., sono coinvolti fattori genetici, disordini dell'immunoregolazione e una moltitudine di anomalie immunologiche, tra cui, in primo luogo, gli anticorpi anti-AChR; l'esatto meccanismo con cui si determina la malattia non appare, tuttavia, ancora precisato. Sconosciuta è anche la causa iniziale della m. Alcuni dati sembrereb-

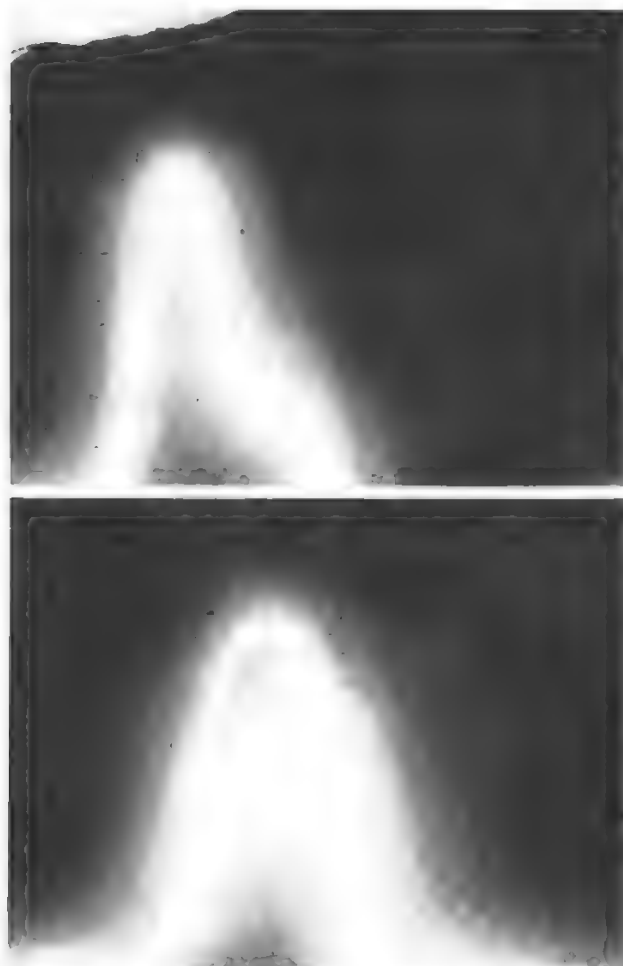



Fig. 2. *In alto*: potenziale d'azione composto, in un muscolo dell'arto posteriore di coniglio, evocato dalla stimolazione del nervo sciatico alla frequenza di 3 Hz. *In basso*: potenziale d'azione dopo l'induzione di una m. grave autoimmune sperimentale: si osserva una classica risposta decrementale.

bero indicare che siano implicati dei virus: come è noto, infatti, alcune virosi possono rappresentare i fattori precipitanti della malattia; e del resto, nel timo miastenico, sono stati individuati neoantigeni che sembrerebbero suggerire la presenza di un'infezione virale. Fino a questo momento, comunque, il ruolo dei virus appare puramente ipotetico, e la causa della m. resta sconosciuta.

Anatomia patologica

Nella m., alterazioni istologiche si rinvengono, sia nel timo, sia nel muscolo scheletrico. Le modificazioni che si apprezzano nel timo sono caratteristiche, mentre quelle che si osservano, all'esame istologico di routine, nel tessuto muscolare non appaiono specifiche. Il 10% di tutti i pazienti miastenici sono portatori di un timoma, mentre il 70-80% dei rimanenti presenta un'iperplasia midollare della ghiandola con formazione di centri germinativi. Le cellule mioidi, cosiddette perché mostrano alcune caratteristiche degli elementi del tessuto muscolare, scompaiono dal timo dei soggetti normali dopo i primi anni di vita; persistono, invece, o ricompaiono, nel timo dei pazienti miastenici.

In caso d'iperplasia midollare, le dimensioni del timo possono non essere aumentate, e la ghiandola può, anzi, pesare meno della norma. L'anomalia di maggior rilievo consiste nella presenza di evidenti follicoli germinativi nella zona midollare (figg. 3 e 4). Il loro numero, tuttavia, non è correlato con la gravità

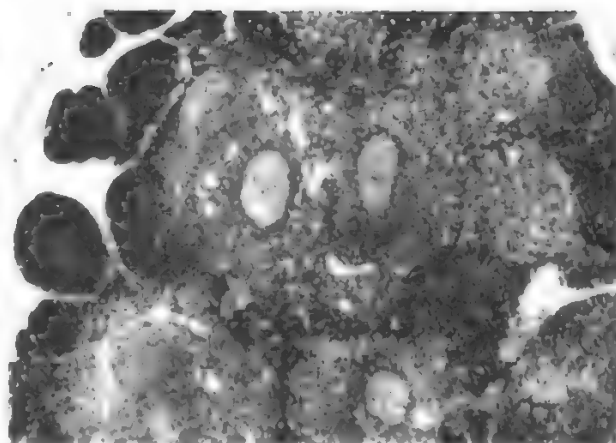



Fig. 3. Microfotografia, a piccolo ingrandimento, del timo di una giovane donna affetta da m. grave. Nella midollare dell'organo sono presenti evidenti centri germinativi. (Ematossilina-eosina; 38×).

della malattia. I corpuscoli di Hassall mostrano, in genere, un aspetto normale, ma, occasionalmente, possono presentarsi ingranditi e diventare cistici. I linfociti e le plasmacellule sono aumentati di numero. Nessuna di queste modificazioni istologiche del timo è comunque specifica della m.: esse possono, infatti, osservarsi nella tireotossicosi, in altre malattie autoimmuni, o, sebbene più raramente, in individui normali.

I timomi si riscontrano, generalmente, nei pazienti anziani di sesso maschile. Ne sono stati descritti diversi tipi; ma la varietà mista epiteliale e linfocitica è quella più frequentemente osservata. Macroscopicamente, il tumore si presenta come un nodulo di aspetto carnoso, spesso incapsulato (nei casi di lunga durata la capsula diviene spessa), talora con zone di degenerazione cistica o di necrosi. Il peso medio dei timomi è di ca. 70 g, ma alcuni sono così piccoli che possono essere riconosciuti solo al microscopio. Il tumore è, per lo più, localizzato in uno dei lobi del timo e, per quanto possa invadere i tessuti circostanti e il mediastino (v.), metastatizza assai raramente. Un timoma può anche trarre origine da tessuto timico ectopico.

All'esame microscopico, il tumore può risultare prevalentemente costituito dalla componente epiteliale, con grandi e uniformi cellule epitelioidi dotate di nuclei ovali e di nucleoli promi-

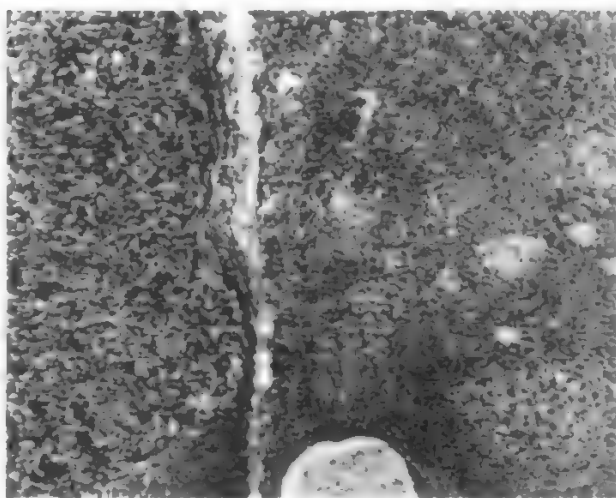



Fig. 4. Timo di uomo anziano affetto da m. grave. Timoma linfocitico adiacente a tessuto timico normale nel contesto del quale sono presenti corpuscoli di Hassall.

nenti; a volte, tali cellule sono vacuolate. Nel tipo linfocitario non sono riconoscibili caratteristiche specifiche. Le figure mitotiche sono rare in entrambe le varianti istologiche del tumore. Il timoma a cellule fusate, invece, non si presenta associato alla m.

Nel muscolo scheletrico possono riscontrarsi tre tipi diversi di lesione istologica. La classica *linforragia* è costituita da ammassi di linfociti disposti intorno a una fibrocellula muscolare in preda ad alterazioni degenerative. Può anche osservarsi una degenerazione muscolare semplice, che colpisce una o più fibrocellule. Talvolta, può essere presente un infiltrato infiammatorio costituito, oltre che da linfociti, anche da granulociti neutrofili e da plasmacellule e associato a necrosi delle cellule muscolari. Questo infiltrato può essere così esteso da rendere il quadro istologico difficilmente distinguibile da quello di una polimiosite. Del resto, la m. può talora coesistere con la polimiosite, e i reperti istologici possono indicare che sono, in realtà, presenti entrambe le affezioni. Specialmente nei casi con timoma, anche il muscolo cardiaco può essere interessato, con focolai di infiammazione e di necrosi miocardica.

Facendo uso di particolari metodi di colorazione, possono essere messe in evidenza anomalie della giunzione neuromuscolare. Si può osservare una neoproduzione di filamenti nervosi terminali con formazione di placche motrici multiple; altre placche sono, invece, appena abbozzate o si presentano deformate; su una singola fibrocellula muscolare se ne possono trovare diverse.

I recettori per l'acetilcolina, come dimostrano ricerche ultrastrutturali, sono concentrati sulla sommità delle pieghe della membrana postsinaptica della giunzione neuromuscolare. Sia nella malattia umana che nel suo equivalente sperimentale, sono queste le regioni che presentano le alterazioni più severe e in cui si possono mettere in evidenza, con l'immunoelettronmicroscopia, depositi di IgG e di C3.

Sintomatologia

Il sintomo cardinale della m. è costituito dalla debolezza, accompagnata da facile esauribilità muscolare, che peggiora durante la giornata, è aggravata dall'esercizio fisico e attenuata dal riposo. Sono, di solito, colpiti per primi i muscoli controllati dai nervi cranici, cosicché i più comuni disturbi iniziali consistono in diplopia, ptosi palpebrale, difficoltà a masticare, deglutire e tenere il capo eretto. Raramente sono interessati i muscoli prossimali delle braccia. Una particolare modalità d'esordio, importante da ricordare perché può suscitare difficoltà diagnostiche, è costituita dalla paresi di un singolo muscolo oculare estrinseco. La m. può colpire tutte le età ed entrambi i sessi, e può manifestarsi in modo improvviso. Frequentemente, i sintomi iniziano dopo un'infezione virale banale, dopo una vaccinazione e anche, cosa piuttosto strana, dopo un violento trauma emotivo.

Non è stato trovato un accordo circa la corretta terminologia da impiegare per indicare le forme di m. che iniziano in età infantile o adolescenziale. Alcuni AA. riservano il termine di m. congenita ai casi in cui l'affezione inizia *in utero*; altri lo applicano quando la malattia compare entro 1 o 2 anni di vita, o si manifesta, comunque, entro il secondo decennio: evenienza per cui altri studiosi preferiscono adottare la denominazione di m. giovanile. L'inadeguatezza di queste classificazioni è stata sottolineata di recente in un'approfondita discussione degli aspetti genetici della m. (Behan, 1980).

La m. che si manifesta nei bambini può essere praticamente indistinguibile dalla forma dell'adulto, fatta eccezione per un decorso di solito più breve e benigno. In molti bambini la diagnosi non viene formulata, né si dà peso a una ptosi palpebrale o a una disartria di lieve entità, finché, alla pubertà, non si rendono evidenti alterazioni di tipo miopatico, soprattutto a carico dei muscoli laringei e facciali.

Segni fisici. – A parte i disturbi causati dalla debolezza e dalla facile stancabilità, la m. non presenta molti sintomi obiettivi. La *facies* può, comunque, assumere, specialmente nelle forme congenite, un aspetto miopatico, con un abbassamento degli angoli della bocca che configura un atteggiamento «ringhiante». La lingua può essere solcata. Il paziente può essere incapace di sporgere le labbra o di fischiare, e può presentare una difficoltà di masticazione dovuta a impegno dei masseteri. La debolezza di questi muscoli è, a volte, così pronunciata che la mandibola viene lasciata pendere. I riflessi sono generalmente vivaci, ma, in alcuni casi, se evocati ripetutamente, gradualmente si esauriscono.

Quando sono interessati i muscoli del bulbo oculare si osservano spesso caratteristici movimenti tremolanti dell'occhio, che furono per la prima volta descritti da Campbell e Bramwell (1900) come «movimenti irregolari nistagmoidi... evidenti nella deviazione coniugata laterale dello sguardo», e che alcuni AA. (Cogan, Yee e Gittenger, 1976) ritengono patognomonici della m. Può anche manifestarsi, peraltro molto raramente, una transitoria anestesia del territorio di distribuzione del nervo trigemino.

Precisare il grado di debolezza muscolare dei pazienti miastenici è importante per diverse ragioni. La classificazione più largamente impiegata, a questo proposito, è quella di Osserman (1958), che suddivide i pazienti in due gruppi principali: quelli con disturbi limitati ai muscoli estrinseci dell'occhio (gruppo I), e quelli con forme generalizzate della malattia (gruppo II). I pazienti del gruppo II possono essere ulteriormente distribuiti in tre raggruppamenti minori: il gruppo IIa comprende i casi ad esordio lento, che rispondono favorevolmente ai farmaci anticolinesterasici, e in cui i muscoli respiratori non sono colpiti dalla malattia; nel gruppo IIb, sono incluse le forme generalizzate di moderata gravità, poco sensibili al trattamento farmacologico, senza interessamento dei muscoli respiratori, ma con disfagia e disartria più gravi che nel gruppo IIa; il gruppo IIc è costituito da pazienti con forme acute o fulminanti della malattia, nei quali la respirazione è compromessa e la risposta alla terapia estremamente scarsa. In quest'ultimo gruppo, sono particolarmente frequenti i casi di timoma. Se disturbi muscolari gravi si manifestano in un paziente che ha presentato in precedenza soltanto lievi sintomi, la forma è classificata come tardiva e grave.

Anche facendo ricorso alla classificazione sopra esposta, può risultare difficile mettere a confronto le osservazioni effettuate nei diversi pazienti, cosicché il miglior modo di affrontare il problema sembra consistere nell'integrazione dello schema classificativo di Osserman con i dati relativi alle dosi di farmaci necessari a ciascun paziente.

Decorso

Nei casi non trattati il decorso della malattia è generalmente ingravescente, tanto che, in passato, erano pochi i pazienti con compromissione respiratoria che riuscivano a sopravvivere per qualche tempo. Le modalità d'esordio della malattia possono fornire alcune indicazioni circa la sua futura evoluzione. Così, ad es., i pazienti con la forma oculare pura, nei quali nessun altro muscolo sia stato colpito nei primi 2 o 3 anni dall'esordio, anche in seguito rimarranno probabilmente nello stesso gruppo. Nel caso, invece, di una forma moderata, ma generalizzata, di m., sintomi gravi possono comparire in seguito ad un'infezione virale o anche senza un'evidente causa scatenante.

Secondo Simpson (1978), il decorso della m. può es-

sere diviso in tre fasi: lo stadio 1 è caratterizzato da un succedersi di remissioni e di ricadute, e dura ca. 5-10 anni, durante i quali si verifica la maggior parte dei decessi dovuti alla malattia; nello stadio 2 il decorso è ancora fluttuante, ma le vere e proprie remissioni sono rare e brevi. Le morti che si verificano in questo stadio sono di solito causate dall'asfissia, ma la mortalità complessiva è minore di quella dello stadio precedente; dopo un ulteriore periodo di 5-10 anni, può essere raggiunto lo stadio 3, in cui la gravità della malattia ha piena espressione e la risposta ai farmaci anticolinesterasici è minima o assente. La m. congenita tende ad avere un decorso benigno nella maggior parte dei casi.

La prognosi della m. è influenzata in modo apprezzabile dal trattamento e, d'altro canto, dipende dall'eventuale presenza di altre malattie autoimmuni (tab. II), che possono associarsi alla m. con notevole frequenza.

Grazie ai farmaci moderni, alla timectomia precoce e a un accorto impiego della plasmaferesi, degli immunosoppressivi e della ventilazione assistita, molti pazienti, prima destinati a morire, sono oggi in grado di sopravvivere. Alcuni studi preliminari (Behan *et al.*, 1979) sembrano, anzi, indicare che la plasmaferesi può modificare la storia naturale dell'affezione.

Diagnosi

In genere, la diagnosi di m. può essere posta con sufficiente sicurezza anche solo in base ai dati anamnestici e ai reperti dell'esame obiettivo; alcuni esami particolari possono, tuttavia, risultare di una certa utilità. La diagnosi può essere confermata dalla ricerca degli anticorpi circolanti anti-AChR, i quali, per quanto la loro concentrazione sierica non sia proporzionale alla gravità della malattia, non si rinvengono in nessun'altra affezione. Estremamente raro, e di carattere eccezionale, deve, infatti, considerarsi il riscontro di tali autoanticorpi nel siero della madre normale di un bambino miastenico.

Esiste anche un semplice test, attendibile e riproducibile, per mettere in evidenza gli anticorpi anti-muscolo striato. Questo test, descritto da Aarli, dà risultati positivi in tutti i casi di timoma, e un alto titolo di positività indica con sicurezza che è presente un tumore del timo, sia pure di dimensioni microscopiche.

La ricerca di un eventuale timoma si avvale anche della stratigrafia del mediastino, che può dare, tuttavia, un risultato falsamente negativo se il tumore è di piccole dimensioni. La sensibilità degli esami scintigrafici eseguiti con il gallio è nettamente inferiore a quella del test di Aarli con emazie tannate.

Il test all'edrofonio è una semplice prova diagnostica che può essere eseguita al letto del malato e che consiste nell'iniettare 10 mg di cloruro di edrofonio per via endovenosa e nell'osservare l'eventuale miglioramento clinico che si produce entro 1 o 2 min (fig. 5). Questa prova può comunque presentare alcune difficoltà di interpretazione o causare gravi effetti collaterali di tipo muscarinico, che, del resto, possono essere dominati per mezzo dell'atropina. Comunque, nelle forme di m. con esclusivo interessamento oculare, spesso non si osserva l'attesa risposta positiva, mentre, in alcuni pazienti con forme gravi generalizzate, tale risposta può mancare in una fase della malattia per divenire evidente dopo un adeguato trattamento (ad es. plasmaferesi).

L'impiego del test all'edrofonio per diagnosticare un'eccessiva assunzione di farmaci ad azione colinergica costituisce un errore: in questo caso, infatti, alcuni muscoli rispondono positivamente e altri negativamente: cosicché, non è consigliabile, ai fini della diagnosi suddetta, prendere in considerazione la risposta iniziale del paziente all'iniezione di 2 mg della sostanza.

Fig. 5. *In alto*: debolezza della muscolatura estrinseca dell'occhio in un paziente affetto da m. grave. *In basso*: stesso paziente dopo iniezione e. v. di 10 mg di cloruro di edrofonio.

I pazienti miastenici sono ipersensibili al curaro e ai farmaci che si combinano in modo reversibile con l'AChR, come, ad es., il cloruro di gallamina e il pancuronio. È opinione dell'A., che, nella m., la somministrazione sistemica di curaro a scopo diagnostico, a causa dell'evidente rischio che comporta, debba essere evitata, ricorrendo, se la diagnosi si presenta difficile e il titolo degli anticorpi anti-AChR è ai limiti della norma, al test distrettuale al curaro. In questa prova, il bracciale di uno sfigmomanometro viene gonfiato fino a 250 mmHg intorno ad un braccio che è stato tenuto sollevato per 1 o 2 min; si esegue quindi un'elettrostimolazione ripetuta del nervo prima e dopo l'iniezione di 0,2 mg di D-tubocurarina diluiti in 15 ml di soluzione fisiologica. È considerato sufficiente, per la diagnosi di m., un decremento della risposta muscolare superiore al 10%.

Già nel 1941, Harvey e Masland dimostrarono che nella m. grave i primi potenziali d'azione evocati nel muscolo con una stimolazione a bassa frequenza sono di ampiezza ridotta. Negli anni '50 fu messo in evidenza, per mezzo di ricerche di carattere neurofisiologico, che in corrispondenza della membrana postsinaptica della giunzione neuromuscolare, si possono registrare, in condizioni normali, due diversi tipi di potenziale di placca. Il primo tipo si può rilevare in risposta alla liberazione spontanea di un «pacchetto» (quanto) di acetilcolina, costituito da varie migliaia di ioni della sostanza: si tratta di piccoli potenziali di placca (potenziali in miniatura [*mepps: miniature endplate potentials*]) insorgenti a caso, senza un ordine determinato. Il secondo tipo è costituito dai potenziali di placca (*epps*) che si generano quando 100-200 quanti di acetilcolina vengono liberati a seguito della stimolazione del nervo.

Il carattere pre- e postsinaptico del difetto di trasmissione neuromuscolare presente nella m. grave è stato oggetto di notevoli controversie. Elmquist *et al.* (1964), studiando frammenti bioptici di muscoli intercostali, per mezzo di elettrodi intracellulari, dimostrarono che nei pazienti miastenici i potenziali di placca sono di ampiezza ridotta, benché venga liberato un normale numero di quanti di acetilcolina. Poiché, del resto, non poterono constatare alcuna diminuzione della sensibilità all'acetilcolina della membrana postsinaptica, questi AA. formularono l'ipotesi, poi rivelatasi erronea, che il difetto della trasmissione neuromuscolare caratteristico della m. dipendesse dalla presenza, in ciascun quanto di acetilcolina, di un ridotto numero di ioni della sostanza.

Questa teoria, secondo cui nella m. l'alterazione sarebbe a carico delle terminazioni nervose presinaptiche, è stata in auge fino a quando non è stato dimostrato, in modo definitivo, che la compromissione della trasmissione neuromuscolare, in questa affezione, è invece da localizzare a livello postsinaptico. Albuquerque *et al.* (1976) hanno infatti messo in evidenza che, nella m., la sensibilità al neurotrasmettitore della membrana postsinaptica è in effetti ridotta, mentre Famborough, Drachman e Satyamurti (1973), così come Engel, Lambert e Howard (1977) hanno potuto constatare che nella malattia è diminuito il numero dei recettori postsinaptici per l'acetilcolina. Questa osservazione è stata successivamente confermata da Ito *et al.* (1978), i quali, per mezzo dell'esame bioptico dei muscoli intercostali, hanno dimostrato chiaramente che nei pazienti miastenici il numero dei recettori per l'acetilcolina è ridotto e che questa diminuzione può essere correlata alla riduzione dell'ampiezza media dei potenziali di placca in miniatura. È stato in questo modo provato che l'alterazione neurofisiologica caratteristica della m. è di tipo postgiunzionale.

Di grande utilità, per la diagnosi di m., sono gli studi elettrofisiologici. Nei soggetti normali, la stimolazione ripetuta del nervo motore di un muscolo, se effettuata a frequenze inferiori ai 10 cpsec, non provoca alcuna apprezzabile variazione dell'ampiezza dei potenziali d'azione muscolare (il decremento della risposta è, cioè, inferiore al 10%). Nei pazienti miastenici, invece, si ha una certa riduzione dell'ampiezza dei potenziali d'azione, che è, di solito, massima al quarto potenziale, mentre, a partire dal sesto, non si osservano ulteriori diminuzioni. Se, quindi, stimolando ripetutamente il nervo alla frequenza di 3 cpsec, si osserva un decremento della risposta superiore al 10%, è lecito sospettare una m., per quanto tale reperto non indichi con assoluta certezza la presenza della malattia. Infatti, in una parte dei pazienti (fino al 40%), si può osservare una risposta anomala, con incrementi iniziali dei potenziali d'azione. Va anche tenuto presente che, in alcuni casi, lievi, o anche gravi, di m., le prove di elettrostimolazione possono dare risultati normali in un muscolo e anormali in alcuni altri. Per ottenere la conferma diagnostica nel maggior numero possibile di casi, appare quindi opportuno eseguire l'esame elettrodiagnostico su parecchi muscoli, effettuando, altresì, il test distrettuale al curaro. Può essere importante ricordare, a questo proposito, i risultati di un recente studio elettrofisiologico (Ozdemir e Young, 1976) condotto su 80 pazienti miastenici, su 40 pazienti affetti da altri disturbi neuromuscolari e su 40 soggetti sani di controllo. Quando l'esame elettromiografico veniva esteso ad un certo numero di muscoli (compreso il deltoide), la caratteristica risposta decrementale alla stimolazione ripetitiva del nervo motore si osservava nel 95% dei casi di m. mentre, limitando l'esame ad un solo muscolo, la malattia veniva riconosciuta solo nel 59% dei casi. Nonostante la notevole sensibilità dimostrata dal metodo diagnostico impiegato, gli stessi AA. di questa ricerca hanno espresso l'opinione che un risultato negativo della prova non possa in alcun modo permettere di escludere una diagnosi di m.

La biopsia muscolare non è, di solito, di particolare utilità nel paziente miastenico: infatti, a meno che non sia possibile effettuare sottili indagini immunologiche, o impiegare la microscopia elettronica, l'esame bioptico permette, tutt'al più, di escludere altre possibilità diagnostiche. La biopsia muscolare, in questi pazienti, è, quindi, prevalentemente eseguita a scopo di ricerca.

Terapia

Si può con certezza affermare che, nella m., è opportuno, in linea generale, spiegare adeguatamente al paziente le caratteristiche della sua malattia, mostrandogliela in una prospettiva incoraggiante e suggerendogli, al tempo stesso, alcune utili precauzioni, come, ad es., quella di evitare le temperature estreme e le situazioni di stress. Anche le malattie infettive richiederanno un'attenzione particolare, mentre dovranno essere evitati gli stupefacenti e ogni eventuale trattamento anestetico dovrà essere preceduto da una scrupolosa preparazione.

Il caposaldo della terapia della m. è costituito dai farmaci anticolinesterasici, tra i quali quelli più comunemente impiegati sono la neostigmina e la piridostigmina; quest'ultima, in particolare, è il preparato attualmente preferito. Una compressa da 60 mg di piridostigmina svolge un'azione equivalente a quella di una compressa contenente 15 mg di neostigmina. La posologia degli anticolinesterasici non è fissa, e per ciascun paziente devono essere stabilite le dosi e le modalità di somministrazione individualmente più adatte. Lo schema terapeutico più idoneo può essere, approssimativamente, individuato somministrando al paziente una compressa da 60 mg di piridostigmina, valutando l'entità e la durata dell'effetto prodotto dal farmaco e ricorrendo a un'ulteriore compressa quando l'azione della prima dose cominci ad esaurirsi. La forma oculare della m. è scarsamente sensibile agli anticolinesterasici.

L'impiego della neostigmina può rendere necessaria, se il paziente miastenico è cardiopatico o soffre di asma bronchiale, la contemporanea somministrazione di atropina. Un'utile terapia collaterale può essere realizzata anche per mezzo dell'efedrina, somministrata, alla dose di 25 mg, tre volte al giorno, in associazione con l'uno o con l'altro dei farmaci anticolinesterasici. Alcuni pazienti miastenici possono essere trattati in modo soddisfacente con questi soli farmaci, senza bisogno di ricorrere a misure terapeutiche più energiche.

Una volta posta la diagnosi di m., si presenta il problema di decidere se effettuare o meno la timectomia. Tra le considerazioni che si possono fare in proposito bisogna ricordare, da un lato, che spesso la remissione che dovrebbe conseguire all'intervento non si verifica prima di diversi anni; e, dall'altro, che nei pazienti non operati il rischio di una neoplasia maligna è maggiore. Secondo la nostra esperienza, la timectomia andrebbe comunque effettuata in tutti i pazienti miastenici, ad eccezione di quelli troppo anziani o di quelli con evidenti controindicazioni di carattere medico o chirurgico.

La timectomia è una misura di sicura efficacia nel trattamento della m. Coloro che sono contrari a questo intervento sostengono che la sua utilità dovrebbe essere valutata per mezzo di studi controllati che mettano a

confronto gli effetti della sola terapia medica con quelli della terapia medica associata alla timectomia. In effetti, uno studio controllato di questo genere è attualmente in corso di svolgimento negli U.S.A., ma riteniamo che tali ricerche siano espressione di un atteggiamento di pensiero ingiustificatamente rigido. I pazienti miastenici in condizioni serie possono essere prontamente preparati all'intervento per mezzo della plasmaferesi.

Deve essere rilevato che, dopo la timectomia, possono osservarsi, immediatamente, sensibili progressi clinici (in alcuni casi, ad es., la ptosi palpebrale può scomparire già in prima giornata); progressi che, tuttavia, possono essere effimeri, e seguiti, prima che abbia luogo un miglioramento stabile, da un periodo di severa recrudescenza dei sintomi. È opportuno che la scelta della via di accesso da seguire sia lasciata al chirurgo; sembra, peraltro, che i risultati migliori si ottengano per via cervicale, con incisione basicervicale trasversa associata a sternotomia mediana parziale.

In passato, la scelta della terapia medica da attuare in occasione della timectomia rappresentava un problema di difficile soluzione, mentre ora si presenta facile anche nei casi più impegnativi. In tutti i pazienti, destinati al chirurgo, che mostrino sintomi bulbari, è necessario ricorrere a una plasmaferesi (v.) preliminare; la terapia medica da praticarsi dopo l'intervento deve essere decisa in base a un'accurata valutazione clinica dei risultati della plasmaferesi.

Anche i corticosteroidi trovano impiego nel trattamento della m., e rappresentano, anzi, il farmaco di scelta nella forma oculare della malattia. Sono efficaci sia il prednisolone che l'ACTH, per quanto sia nostra opinione che quest'ultimo non debba essere mai usato. Talvolta, dopo trattamento con ACTH o, più raramente, con prednisolone, le condizioni dei pazienti peggiorano in modo drammatico, fino alla paralisi respiratoria. Le dosi di prednisolone necessarie variano da paziente a paziente; è, comunque, consigliabile iniziare con 25 mg somministrati a giorni alterni, aumentando la dose, in 2-3 settimane, fino a 50 mg a giorni alterni, e riducendola in seguito gradualmente, fino a valori di mantenimento intorno ai 10 mg, sempre somministrati a giorni alterni. Questo schema terapeutico dovrebbe essere attuato per almeno 6 mesi, dopo i quali si può tentare, per gradi, la sospensione del trattamento steroideo.

In aggiunta ai corticosteroidi possono essere impiegati i farmaci immunosoppressivi, per quanto non sia facile giudicare l'efficacia di questa associazione. Il più maneggevole farmaco di questo tipo è l'azatioprina (v.), che si può somministrare, controllando accuratamente i pazienti, alla dose di 150 mg/*die*, e che si può impiegare come terapia di mantenimento dopo la sospensione dei corticosteroidi. Gli immunosoppressivi (v. IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI) risultano particolarmente utili in associazione alla plasmaferesi, e sembra, anzi, che tale trattamento combinato non determini un semplice miglioramento clinico della malattia, ma sia in grado di modificarne sostanzialmente il decorso (Behan *et al.*, 1979). Riteniamo, invece, che non sia indicato ricorrere al drenaggio del dotto toracico, né servirsi di immunosoppressivi più potenti, come i sieri antilinfocitari o antitimocitari.

Nella nostra esperienza, la plasmaferesi si è dimostrata una efficace forma di terapia della m. Eseguiamo di solito, in un arco di tempo di due settimane, 6 trattamenti (per un ricambio totale di 24 litri di plasma), dopo il terzo dei quali diamo inizio alla somministrazione di prednisolone (60 mg/*die*) e di azatioprina (150 mg/*die*). Dopo 6 settimane, le dosi dello steroide vengono ridotte alla metà e dopo 3 mesi vengono sospese. La somministrazione di azatioprina viene protratta per 3 mesi, o anche per periodi più lunghi, se dopo 90 giorni dalla plasmaferesi i pazienti necessitano ancora degli anticolinesterasici. In seguito, sulla base dei dati clinici, può essere decisa la sospensione anche di questa terapia. I primi risultati ottenuti sembrano indicare che questo regime terapeutico combinato può modificare in modo sostanziale il naturale decorso della m., eliminando la necessità di ulteriori trattamenti immunosoppressivi.

Diagnosi differenziale e sindromi miasteniche

Nella sua fase iniziale, la m. può presentarsi con sintomi che fanno sospettare altre malattie: l'approfondito esame del quadro clinico e i test diagnostici sopra descritti, tuttavia, consentono, in genere, di escludere con facilità le altre affezioni. La diagnosi può essere ardua quando siano presenti solo sintomi aspecifici, o una vaga sensazione di debolezza muscolare, che sono di comune osservazione nelle psiconevrosi. Possono creare confusione alcune malattie infettive a decorso cronico, come, ad es., le coxsackiosi, specialmente quando comportino una debolezza muscolare ad andamento fluttuante. Qualche volta, in passato, sono stati erroneamente diagnosticati come m. casi di morbo di Addison in fase iniziale e casi di anemia a decorso cronico. Nella diagnosi differenziale possono entrare in discussione anche le polineuriti (specialmente postdifteriche), la sclerosi a placche, la siringobulbia e le malattie dei motoneuroni spinali; però, tutte queste condizioni morbose possono essere escluse in base a un'accurata indagine anamnestica, all'esame clinico e ai test funzionali.

Anche le prime manifestazioni di una distrofia miotonica possono essere confuse con la m.; anche in questo caso, l'esame clinico e le indagini elettrofisiologiche permetteranno di giungere alla diagnosi corretta. Più difficile può essere l'esclusione di una polimiosite, affezione che, del resto, può presentarsi associata alla m., della quale, oltre tutto, condivide certe caratteristiche, come, ad es., alcune anomalie immunologiche e la frequente presenza dell'antigene di istocompatibilità HLA-B8. Il quadro clinico delle due affezioni è, peraltro, diverso, perché nella polimiosite la debolezza muscolare è prossimale e simmetrica, i muscoli oculari estrinseci non sono mai interessati e non si osserva ptosi palpebrale. Ulteriori elementi utili per la diagnosi differenziale possono essere desunti dalle indagini elettrofisiologiche, dalla determinazione delle concentrazioni sieriche di alcuni enzimi, dalla ricerca degli autoanticorpi anti-AChR. Come è stato detto sopra, tuttavia, qualche volta le due malattie si presentano associate fin dall'inizio, oppure una delle due si innesta sul decorso dell'altra.

La sindrome miastenica di Eaton-Lambert può essere facilmente distinta dalla m. in base a criteri clinici, elettrofisiologici e immunologici. Tale sindrome interessa, di solito, pazienti portatori di un carcinoma microcellulare del polmone, ma può precedere, anche di alcuni anni, la comparsa del tumore, o riscontrarsi in soggetti non affetti da alcuna neoplasia. Può anche osservarsi in pazienti con disturbi immunologici, come nel caso della sarcoidosi o dell'anemia perniciosa. Sono colpiti i muscoli della spalla, dell'arto superiore, della pelvi e della coscia, mentre è risparmiata la muscolatura del bulbo oculare. La contrazione muscolare, inizialmente debole, al contrario di quanto accade nella m., aumenta di vigore con la ripetizione del movimento. Questo fenomeno clinico paradossale ha un equivalente elettromiografico: la stimolazione

ripetitiva del nervo, alla frequenza di 20-30 impulsi per sec, determina un aumento d'ampiezza dei potenziali d'azione muscolari che, inizialmente di basso voltaggio, raggiungono, infine, valori quasi normali (risposta incrementale). In questa sindrome la tubocurarina può peggiorare la sintomatologia clinica, mentre la neostigmina è priva di efficacia terapeutica: altro elemento differenziale — quest'ultimo — nei confronti della m. La debolezza muscolare può essere attenuata dal cloruro di guanidina, somministrato *per os* alla dose di 250 mg tre volte al giorno. La sindrome di Eaton-Lambert è un'anomalia della trasmissione neuromuscolare di tipo pregiunzionale, e in essa non si riscontrano anticorpi anti-AChR.

Un'episodica astenia può essere determinata da alterazioni di vario tipo del metabolismo del potassio. Di queste condizioni, quelle trasmesse come caratteri mendeliani dominanti, cioè la paralisi periodica familiare, la paramiotonia congenita e l'adinamia episodica ereditaria (malattia di Gamstorp), difficilmente si prestano a confusione con la m., purché venga raccolta un'accurata anamnesi personale e familiare e vengano eseguite le prove di laboratorio sopra descritte.

Nella paralisi periodica familiare, la debolezza, che non interessa i muscoli del volto, né quelli della faringe, dura da pochi minuti ad alcuni giorni e si associa ad ipotonia muscolare e a una profonda depressione dei riflessi osteotendinei; come nella m., tuttavia, essa può essere indotta dall'esercizio. Durante gli attacchi, la concentrazione sierica del potassio diminuisce bruscamente: è interessante notare che il valore kaliemico critico, in corrispondenza del quale si verificano le paralisi muscolari, è diverso in ciascuna famiglia colpita dall'affezione.

Nella paramiotonia congenita è presente un'evidente alterazione del metabolismo del potassio, la cui somministrazione può scatenare un attacco di debolezza o di rigidità muscolare. Spesso il disturbo non è generalizzato (in rari casi anzi può essere limitato alle palpebre o alla lingua), ma la sua presenza può essere, comunque, dimostrata esaminando diversi muscoli.

L'adinamia episodica ereditaria, che si manifesta, di solito, tra i 5 e i 10 anni di età, è anch'essa correlata ad anomalie del metabolismo potassico. La kaliemia può aumentare durante le crisi, che possono essere altresì provocate dalla somministrazione di potassio esogeno.

Solo raramente vengono confusi con una m. gli squilibri potassiemici che si osservano nel morbo di Addison, nella sindrome di Conn e nelle gravi diarree protratte, poiché tali condizioni morbose sono tutte facilmente riconoscibili.

Bibliografia

Aarli J. A., *Acta Neurol. Scand.*, 1971, **47**, 594.
Albuquerque E. X., Rash J. E. *et al.*, *Exp. Neurol.*, 1976, **51**, 536.
Behan P. O., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1980, **43**, 611.
Behan P. O., Shakir R. A. *et al.*, *Lancet*, 1979, **II**, 438.
Behan W. M. H., Behan P. O., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1979, **42**, 595.
Campbell H., Bramwell R., *Brain*, 1900, **23**, 277.
Cogan D. G., Yee R. D., Gittenger J., *Arch. Ophthalmol.*, 1976, **94**, 1083.
Dick H. M., Behan P. O. *et al.*, *J. Immunogenet.*, 1974, **1**, 401.
Elmquist O., Hofmann W. W. *et al.*, *J. Physiol. (Lond.)*, 1964, **174**, 417.
Engel A. C., Lambert E. H., Howard F. M., *Mayo Clin. Proc.*, 1977, **52**, 267.
Fambrough D. M., Drachman D. B., Satyamurti S., *Science*, 1973, **182**, 293.
Harvey A. M., Masland R. L., *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1941, **68**, 81.
Ito Y., Miledi R. *et al.*, *Brain*, 1978, **101**, 345.
Osserman K. E., *Myasthenia Gravis*, 1958, Grune & Stratton, New York.
Ozdemir C., Young R. R., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1976, **274**, 203.
Patrick J., Lindstrom J., *Science*, 1973, **180**, 871.
Simpson J. A., *Muscle Nerve*, 1978, **1**, 45.

PETER O. BEHAN E WILHELMINA M. H. BEHAN

MICELIO

F. *mycelium*. - I. *mycelium*. - T. *Myzelium*; *Mizel*. - S. *micelio*.

Per *micelio* si intende l'insieme delle ife di una colonia fungina. Le ife sono i filamenti che costituiscono il corpo (cosiddetto *tallo*) di un fungo: esse possono essere divise in frammenti da setti trasversali (ife settate) oppure conservare una cavità unica (ife cenocitiche); sono per lo più plurinucleate; allungandosi alla loro estremità libera, ramificandosi e fondendosi tra loro, danno luogo, appunto, al m., il quale conferisce alla colonia fungina una compattezza molto maggiore di quella delle colonie batteriche.

Si distinguono un m. *vegetativo*, le cui ife penetrano nel substrato e hanno funzione essenzialmente nutritiva, e un m. *aereo*, le cui ife sporgono dalla superficie del substrato, conferendo alle colonie un aspetto cotonoso o granulare. Quando le cellule riproduttive (spore) si sviluppano sul m. aereo, questo è detto anche m. *riproduttivo*.

Non tutti i funghi formano strutture filamentose. Il m. aereo è tipico delle colonie di muffe; nelle colonie dette lievitiformi, le cui cellule si riproducono per gemmazione, talora la gemma cellulare non si stacca dalla cellula madre, ma si allunga progressivamente e continua a gemmare all'estremità libera, dando luogo a catene cellulari filiformi e ramificate (pseudoife), il cui insieme è detto *pseudomicelio*. Lo pseudomicelio è sempre aderente al substrato, mai aereo, e molto più fragile del m.

V. anche: MICOLOGIA.

RED.

MICETOMA

F. *mycétome*. - I. *mycetoma*. - T. *Mycetoma*. - S. *micetoma*.

Il termine micetoma designa un'infezione cronica profonda della pelle, caratterizzata da una tumefazione progressiva localizzata, sulla cui superficie si aprono seni di drenaggio multipli.

Il m. si riscontra prevalentemente nei paesi tropicali; non è raro, tuttavia, nelle zone mediterranee temperate (Africa del Nord, Grecia, Italia), in Messico, nell'America centrale e meridionale, nelle isole dei Caraibi. Sporadicamente è stato osservato anche altrove in Europa e negli U.S.A.

Nella sua localizzazione più frequente, che è il piede (fig. 1), colpisce preferenzialmente individui abituati a camminare scalzi. Altre sedi di localizzazione del m. sono: gambe, mani, natiche, schiena, spalle, cuoio capelluto.

L'etiologia può essere sia batterica che fungina. La esatta identificazione dell'agente etiologico è d'importanza fondamentale, perché se il modo in cui avviene l'infezione, l'aspetto della lesione e il decorso generale della malattia sono analoghi, del tutto diverso è invece l'intervento terapeutico nei due casi.

La forma a etiologia fungina si identifica con quella inizialmente indicata come «piede di Madura» ed è stata trattata nella voce MADUROMICOSI, alla quale si rinvia.

La forma a etiologia batterica è dovuta ad actinomiceti

Fig. 1. M. del piede: pianta del piede con formazioni pustolose e seni fistolosi.

TAB. I. AGENTI ETIOLOGICI DEL MICETOMA E LORO DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA

Agente etiologico		« Granuli »		Distribuzione geografica
		Colore	Diametro (mm)	
Etiologia fungina	*Madurella mycetomi*	nero	1,0	Africa, America del Sud, Madagascar, India, Indonesia
	M. grisea	nero	1,0	America del Nord e del Sud
	Leptosphaeria senegalensis	nero	1,0	Senegal e Chad
	Allescheria boydii	bianco o giallo	1,0	Europa, America, Africa
	Chephalosporium spp.	bianco o giallo	1,0	America del Sud, Africa, Europa, India
Etiologia batterica	*Nocardia* spp.	bianco o giallo	< 0,5	cosmopolita
	Streptomyces somaliensis	giallo	1,0	Africa, America del Nord e del Sud, Israele
	Str. madurae	giallo	> 2,0	Africa, America del Nord e del Sud
	Str. pelletierii	rosso	< 0,5	Africa, America del Sud

aerobi: *Nocardia* spp. e *Streptomyces* spp., saprofiti che vivono nel suolo e sui vegetali. L'agente patogeno penetra nell'organismo presumibilmente in occasione di traumi anche minimi (ad es. la puntura di una spina), e si sviluppa inizialmente in maniera inavvertita. Compare quindi una piccola tumefazione, la cui evoluzione è stata già descritta nella voce MADUROMICOSI, alla quale si rinvia anche per l'aspetto istologico della lesione. Aggiungiamo solamente che i «granuli» (microcolonie), caratteristicamente presenti nel pus del m., nelle forme batteriche sono costituiti da filamenti molto sottili (diametro inferiore a 1 μm), variamente intersecantisi tra loro e frequentemente rigonfiati a clava all'estremità libera.

L'aspetto e il colore dei granuli sono importanti ai fini della diagnosi etiologica (tab. I).

La *diagnosi* si basa sull'esame colturale, sul reperto istopatologico e su metodi immunologici.

Per l'esame colturale si utilizzano i granuli, preferibilmente prelevati mediante biopsia sterile. Come terreni di coltura si usano quello solido di Sabouraud, sul quale si sviluppano le forme fungine, e un terreno arricchito a base di carne oppure l'agar-sangue, che consentono, invece, lo sviluppo delle forme batteriche. L'identificazione dei microrganismi isolati in coltura si basa sull'aspetto morfologico, la produzione di pigmento, le caratteristiche biochimiche. I granuli possono anche essere osservati al microscopio, in preparati a fresco allestiti dopo trattamento del materiale purulento con idrato sodico.

L'esame istopatologico richiede un'accurata biopsia. Solo la presenza di granuli nella lesione può orientare la diagnosi verso l'una o l'altra etiologia, da confermare comunque mediante coltura.

In entrambe le forme di m. compaiono nel siero del paziente anticorpi precipitanti, che possono essere evidenziati con tecniche di immunodiffusione e di controimmunoelettroforesi. Benché vi sia una certa reattività crociata tra gli antigeni di *Streptomyces*, non ve n'è alcuna tra questi e gli antigeni di *Madurella* o di *Allescheria*. I metodi immunologici, anche se ancora di applicazione limitata, sono quindi utili nella diagnosi differenziale etiologica tra forme batteriche e forme micotiche. Essi offrono anche la possibilità di una diagnosi precoce e quella di seguire l'andamento del m. nel corso della terapia.

La *terapia* del m. a etiologia batterica si basa sull'uso di antibiotici (penicillina, cloramfenicolo) e di sulfamidici. Buoni risultati sono stati ottenuti dalla associazione di dapsone (100 mg 2 volte al dì) con antibiotici a largo spettro. All'intervento chirurgico si dovrebbe ricorrere solo nei casi che non rispondono alla terapia medica. Nei m. a etiologia fungina alcuni AA. impiegano flucitosina e miconazolo.

V. anche: MADUROMICOSI.

Bibliografia

Mahgoub E. S., in *Pan American Health Organization Proc. of the 3° Int. Conference on the Mycoses, São Paulo, 27-29 Aug., 1974, Pan Am. Health Organiz. Sci. Publ.*, n. 304.

Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1979, 3 ed., Blackwell, Oxford.

Rose N. R., Friedman H., *Manual of Clinical Immunology*, 1976, American Society for Microbiology, Washington.

RED.

MICOBATTERIOSI

F. *mycobactérioses*. - I. *mycobacterioses*. - T. *Mykobakteriose*. - S. *micobacteriosis*.

Generalità

Nel corso del ventennio 1960-1980, numerose indagini clinico-batteriologiche hanno portato all'identificazione di

nuove specie di batteri appartenenti al genere *Mycobacterium* (v. MYCOBACTERIUM GENERE), saprofiti diffusi in natura ma che talora possono essere dotati di patogenicità condizionata per l'uomo e per gli animali.

Queste nuove specie, aventi caratteristiche biologiche proprie, sono state raggruppate come micobatteri «atipici» o «anonimi» o «opportunisti» o «non classificabili». La definizione attuale più diffusa è quella di micobatteri atipici: essa vuole mettere in evidenza la loro atipicità biologica nei confronti dei più noti *M. tuberculosis* e *M. leprae*.

Le forme morbose ad essi attribuite sono note come *micobatteriosi*, denominazione che risale al primo Convegno Internazionale sui micobatteri, tenutosi ad Anversa nel 1959, e che è stata proposta da G. Penso. Tuttavia non è stata accettata da alcuni AA. in quanto troppo generica, potendo comprendere l'intera patologia da micobatteri, inclusa, ad es., quella tubercolare.

Le prime segnalazioni di forme morbose da micobatteri cosiddetti atipici risalgono all'inizio del secolo (Linchenstein, Grethe e Ophuls); successivamente sono stati pubblicati nuovi casi da parte di Moelle, Lehman e Neuman, Calmette, Beaven e Bayne-Jones ed altri AA.

Nel 1953, Pollak e Buhler pubblicarono un'osservazione concernente un'infezione polmonare cronica da bacilli pigmentati in giallo, con potere patogeno attenuato per la cavia; nel 1959, Runyon elaborò negli U.S.A. una prima classificazione dei micobatteri atipici.

Sono state, quindi, riportate numerose casistiche di m. comprendenti pneumopatie da *M. kansasii* e *M. battey*, nonché affezioni cutanee da *M. ulcerans* e *M. marinum (balnei)*, queste ultime da parte di McCallum e di Norden e Linnel.

Classificazione

In questi ultimi anni i microbiologi, con l'ausilio di nuove metodiche biochimiche, enzimatiche e immunologiche, hanno proceduto alla tipizzazione di varie specie di micobatteri atipici e dei loro sottogruppi (tab. I).

Per la tipizzazione dei micobatteri, due test fondamentali permettono una prima importante distinzione.
1) il test alla niacina di Konno (ricerca della produzione dell'ac. nicotinico), positivo per il solo *M. tuberculosis* che viene così distinto da tutti gli altri micobatteri;
2) il test della determinazione della sensibilità a 10 γ/ml di T.C.H. (idrazide dell'ac. tiofen 2-carbossilico), positivo per il solo *M. bovis* (sensibile al trattamento con isoniazide) ma negativo per tutti gli altri micobatteri, compresi quelli umani.

Alcuni caratteri batteriologici colturali, come la pigmentazione delle colonie, il tempo di crescita, la temperatura ottimale di sviluppo, portano quindi ad una prima distinzione tra micobatteri atipici e classici bacilli tubercolari umani e bovini. Altri caratteri differenziano i vari gruppi di micobatteri atipici, secondo la classificazione di Runyon: la fotocromogenicità delle colonie (pigmentazione dopo esposizione alla luce), la scotocromogenicità (colorazione anche al buio), la non cromogenicità (colorazione bianca o grigiastra), la rapida crescita (intorno ai 5-7 giorni), lo sviluppo ottimale ad elevata temperatura (45 °C).

Infine numerosi test permettono di precisare la diagnosi di specie dei micobatteri atipici. Essi si possono suddividere in due gruppi: 1) test su base biochimica ed enzimatica, quali la ricerca delle attività catalasica, perossidasica, lipasica, amiloidasica, peptidasica; lo studio della trasformazione dei nitrati in nitriti; la degradazione del citrato di ferro e di ammonio; la determinazione dell'attività β-D-galattosidasica e arilsulfatasica; lo studio della sensibilità ai micobatteriofagi; 2) test su base immunologica quali lo studio delle reattività cutanee ad antigeni specifici estratti dai micobatteri; l'impiego delle tecniche dell'immunodiffusione, precipitazione, immunoelettroforesi, immunofluorescenza, agglutinazione, fissazione del complemento, etc.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DEI MICOBATTERI ATIPICI

I gruppo	*M. kansasii* (Hauduroy): *luciflavum* (*) (fotocromogeno); *aurantiacum* (scotocromogeno); *album* (non cromogeno); *M. marinum* (*) (Aronson) o *M. balnei*.
II gruppo	*M. aquae* 1 (*) (Bönicke); *M. aquae* 2 (*); *M. aquae* 3 (*); *M. scrofulaceum* (*).
III gruppo	*M. avium* (*); *M. intracellulare* (*) o *M. battey* (*) e *M. bataglini* (Penso) o aviario a bassa virulenza (Meissner); *M. xenopi* (*) (Schwabacher e Marks); *M. terrae*, *M. gastri*.
IV gruppo	*M. fortuitum* (*) o *M. minetti* (*) (Penso); *M. phlei*; *M. smegmatis*; *M. vaccae*; *M. parafortuitum* (Tsukamura); *M. borstelense* (*) (Bönicke e Ewolt).

(*) Specie patogena condizionata per l'uomo.

I test del potere patogeno sperimentale e della sensibilità ai farmaci antimicobatterici, contribuiscono a precisare una diagnosi di specie, pur essendo considerati secondari rispetto a quelli biochimici e sierologici sopra citati.

Epidemiologia

Gli studi epidemiologici hanno messo in risalto la diversa ubicazione regionale, qualitativa e quantitativa dei micobatteri atipici e di conseguenza anche delle m. Le numerose casistiche riportate in letteratura, pur mettendo bene in evidenza questo fenomeno, spesso difettano di chiarezza in quanto non sempre permettono di fare una netta distinzione fra incidenza di isolamento dei micobatteri atipici e sicuro accertamento di m. Si nota anche una tendenza ad attribuire proprietà patogene a micobatteri probabilmente solo saprofiti.

La più elevata incidenza di m. è stata rilevata negli U.S.A.: gli Stati più colpiti sono quelli del centro-ovest (Illinois, Missouri, Kentucky, Colorado) per le m. da *M. kansasii* e gli Stati del sud-est (Georgia, Florida) per le forme sostenute da *M. battey*. Le casistiche più significative sono: quella di Lester a Chicago, con il 32% di m. fra i ricoverati per malattie polmonari; di Chapman a Dallas, con il 30%; di Woodward nell'Illinois, con il 40%; di Fischer a Denver (Colorado), con il 4,8%.

L'Australia è un altro continente nel quale sono state diagnosticate numerose m. sostenute in prevalenza da *M. battey*. Kovacs ha riportato un'ampia casistica con una percentuale del 30% di m. su tutta la patologia da micobatteri.

In Africa, negli Stati del sud-est, Zykow ha isolato micobatteri atipici in una percentuale dell'1,9% di tutte le colture positive per micobatteri, con prevalenza del *M. avium*. In Giappone, ricerche di Adachi e Yamamoto segnalano percentuali di isolamento di *M. avium* oscillanti dall'1 al 6% di tutte le colture.

In Europa, al contrario, l'incidenza delle m. è nettamente più bassa; le statistiche più significative sono quella di Gernez-Rieux e coll. a Lilla, con lo 0,28% di casi di pneumopatie similtubercolari; quella di Desbordes-Lize e coll. a Le Havre, che riporta i dati concernenti

un'endemia di pneumopatie da *M. xenopi*; quella di Viallier, riguardante un'endemia da *M. aquae*; quella di Meissner, in Germania, con una percentuale di m. dello 0,32%; quella di Millet, in Belgio, con lo 0,39%. In Italia sono stati finora segnalati oltre 170 casi di m. con una netta prevalenza nel nord (0,30% a Modena, secondo Mariani).

Sempre sul piano epidemiologico, di rilievo sono le indagini sulla cutireattività mediante l'impiego di antigeni specifici. Queste indagini, che hanno fornito risultati di massima concordanti con gli altri dati epidemiologici, si sono dimostrate particolarmente valide nei paesi a bassa incidenza tubercolare, dal momento che esiste una marcata cross-reattività tra gli antigeni tubercolari e quelli degli altri micobatteri. Ricordiamo, per la loro estensione, le ricerche condotte da Edwards e da Kubica negli U.S.A., da Kovacs in Australia.

Etiopatogenesi

I micobatteri atipici si comportano, nella maggioranza dei casi, come saprofiti; tuttavia, in certe condizioni, alcuni di essi — in particolare *M. kansasii, M. avium, M. intracellulare, M. scrofulaceum, M. xenopi* — possono acquistare una patogenicità condizionata per l'uomo e per gli animali dando origine a forme morbose similtubercolari. Le cause che possono trasformare questi micobatteri da saprofiti in patogeni, sono molteplici. Tra queste: le broncopneumopatie croniche e in particolare la silicosi, le bronchiettasie, la fibrosi polmonare, la tubercolosi; alcune malattie organiche defedanti come il diabete, le emopatie croniche, i linfomi, etc.; prolungati trattamenti con medicamenti immunodepressivi o con roentgenterapia; l'alcolismo e altre tossicosi croniche.

Viene presa in considerazione anche la possibile parziale rivirulentazione dei micobatteri in particolari situazioni ambientali o una loro maggiore aggressività, conseguenza di una diminuita azione «competitiva» con *M. tuberculosis*. Si potrebbe, con quest'ultima ipotesi, spiegare, almeno in parte, il più frequente riscontro di m. in paesi nei quali l'endemia tubercolare è in netta contrazione.

Le m. si riscontrano con maggiore incidenza tra i minatori, gli agricoltori (Chapman, Lotte, Pontefract e Bleiker) e i lavoratori delle industrie situate in prossimità di centri minerari. Secondo Krebs e Schroder, i soggetti più predisposti, in Germania, sono quelli addetti a lavori manuali molto faticosi.

Il sesso maschile, in età superiore ai 50 anni, risulta più colpito di quello femminile.

Per quanto riguarda le possibili fonti di contagio per l'uomo, ricorderemo che i micobatteri atipici sono molto diffusi in natura e pertanto esse sono molteplici.

È stata accertata la presenza di un grande numero di micobatteri nelle acque dei fiumi, delle piscine, degli stagni, delle cisterne, delle vasche, delle fognature urbane, degli scarichi degli ospedali, delle stazioni di depurazione delle acque, degli abbeveratoi per gli animali, con prevalente isolamento di *M. aquae, M. avium, M. marinum* (Tacquet, Tison, Parvis, Viallier).

Anche nel terreno, sia urbano che agricolo, sono presenti numerosi micobatteri; dalle polveri delle gallerie di miniere di carbone (Viallier) è stato isolato il *M. kansasii*. Nel terreno sono stati, inoltre, identificati: *M. avium, M. fortuitum, M. scrofulaceum, M. phlei, M. terrae* e *M. vaccae*.

Molti animali possono essere portatori di micobatteri e contaminare l'uomo per contatto diretto o per mezzo delle loro deiezioni. Alcuni di essi sono colpiti da m.: *M. kansasii* è causa di affezioni polmonari e ghiandolari nei bovini; *M. fortuitum* di noduli cutanei, mastiti e adeniti nei bovini e nei maiali; *M. aquae* di eritemi nodulari in vacche lattifere e di polmoniti nei felini; *M. avium* di lesioni genitali e cutanee, di mastiti e adeniti nei bovini, maiali, cinghiali e cani. Da alcuni artropodi e insetti sono stati isolati micobatteri appartenenti alle specie *M. terrae, M. aquae, M. avium*. Anche i roditori, in particolare i topolini, possono essere portatori di micobatteri atipici. Alcuni uccelli rappresentano una riserva naturale di questi micobatteri: è da segnalare al riguardo l'isolamento di *M. xenopi* dalle deiezioni di uccelli marini (Desbordes-Lize) e la presenza di *M. avium* in numerosi altri volatili. Infine anche animali viventi in acque dolci o marine possono essere portatori di *M. marinum (balnei)*.

Conseguentemente a quanto esposto, alcuni alimenti di natura animale, possono essere inquinati da micobatteri e pertanto rappresentano fonti di contagio per l'uomo. Da ricordare salumi freschi, burro e latte (questi due ultimi alimenti possono essere inquinati da *M. kansasii* [Chapman]).

Se le possibilità di contagio per l'uomo sono molto diffuse in natura, rara è, viceversa, quella interumana; sono riportati in letteratura solo sporadici casi di sicuro contagio familiare diretto.

Clinica

La clinica delle m. presenta notevoli analogie con quella della tubercolosi. Come in quest'ultima, tutti gli organi e sistemi dell'organismo possono essere interessati.

Perché una diagnosi di m. sia valida, occorre che in un malato, portatore di lesioni clinicamente e radiologicamente similtubercolari, sia ripetutamente isolato lo stesso ceppo di micobatterio atipico.

La diagnosi risulta più valida se il ceppo, oltre che dal materiale patologico, viene isolato anche dal pezzo di exeresi dopo intervento chirurgico. Un prezioso ausilio diagnostico, quando è possibile, è fornito dalla cutireattività ad antigeni specifici.

Oltre a m. pure, sostenute solo da micobatteri atipici, vi sono forme miste nelle quali si ottiene l'isolamento ripetuto, concomitante o successivo, di micobatteri atipici e micobatteri tubercolari.

Le localizzazioni più frequenti di m. sono quelle *broncopolmonari*, provocate in prevalenza da *M. kansasii* e dai micobatteri del gruppo aviario (*M. avium, M. intracellulare* o *battey* e *M. xenopi*); di rado sono in causa il *M. aquae* o il *M. scrofulaceum*, ed eccezionalmente il *M. fortuitum*. Con una certa frequenza le m. polmonari insorgono in soggetti pneumoconiotici, in particolare negli affetti da silicosi.

Il quadro clinico-radiologico delle m. polmonari è molto simile a quello della tubercolosi anche se, in genere, più benigno e ad andamento meno progressivo. Possono riscontrarsi forme primarie, infiltrative, nodulari, cavitarie ed ulcero-caseose; frequente l'esordio con emottisi.

Anche l'anatomia patologica ha confermato la similitudine delle lesioni da m. con quelle da tubercolosi, con l'unica differenza che nelle prime la necrosi caseosa è spesso assente o comunque di scarsa entità.

La prognosi delle m. polmonari è nel maggior numero di casi favorevole, anche se risente talora della scarsa sensibilità dei micobatteri atipici ai farmaci antimicobatterici. È più severa nelle m. associate a silicosi e in quelle miste con *M. tuberculosis*. In questi malati sono frequenti la cronicizzazione e l'evoluzione verso l'insufficienza respiratoria.

TAB. II. SENSIBILITÀ «IN VITRO» DEI MICOBATTERI ATIPICI AI CHEMIOANTIBIOTICI

Farmaci	*M. kansasii*	*M. avium*	*M. xenopi*	*M. scrofulaceum*	*M. fortuitum (minetti)*
INH	+ ±	+	++	++	–
SM	–	–	++	++	–
ETB	+++	+	+++	++	–
ET	–	–	++	±	–
RMP	+++	++	+	+++	–
PAS	–	–	+	+	–
CS	+++	++	+++	±	–
VM	–	+	+++	±	–
KN	–	+	+++	–	–
THC	+++	–	–	±	–
THS	+++	+	–	++	–

INH: isoniazide; SM: streptomicina; ET: etionamide; ETB: etambutolo; RMP: rifampicina; PAS: acido paraminosalicilico; CS: cicloserina; VM: viomicina; KN: kanamicina; THC: tiocarbanilide; THS: tiosemicarbazone.

Le *m. ghiandolari* sono sostenute prevalentemente da *M. avium*, *M. scrofulaceum* e *M. intracellulare*, più raramente da *M. kansasii*. Sono colpiti prevalentemente soggetti giovani, spesso bambini al di sotto dei 7 anni, con compromissione delle stazioni ghiandolari cervicali e sottomascellari. Il decorso clinico è simile a quello delle adeniti tubercolari, ma più torpido e spesso complicato da fistolizzazione.

Le *m. cutanee*, relativamente frequenti, sono provocate da *M. ulcerans* e da *M. marinum (balnei)*. Il primo, isolato prima in Australia e in seguito in Africa, nella Nuova Guinea e nel Messico, è responsabile dell'ulcera tropicale, lesione ulcerosa molto estesa, necrotizzante, che può compromettere anche il tessuto muscolare sottostante e quello osseo; il secondo, isolato in Svezia, nelle acque delle piscine, da Norden e Linnel, provoca piccole lesioni cutanee nodulari che rapidamente si ulcerano.

Sono segnalati anche casi di ulcera cutanea e ascessi sottocutanei a decorso cronico da *M. fortuitum*.

Le *m. ossee* sono rare e si manifestano col quadro clinico di una osteite cronica recidivante a localizzazione multipla; sono sostenute da *M. kansasii*, *M. avium* e *M. scrofulaceum*.

Di difficile riscontro anche le *localizzazioni genitourinarie*, in prevalenza da *M. xenopi*. Possibile una *patologia oculare* da micobatteri atipici; Moliná è sostenitore dell'etiologia micobatterica della congiuntivite di Parinaud.

Infine, sono stati descritti in letteratura 25 casi di *setticemia* da *M. kansasii* e *M. avium*, più raramente da *M. fortuitum* e *M. scrofulaceum*, che insorgono spesso in soggetti affetti da manifestazioni ematologiche (pancitopenie, sindromi mieloproliferative, anemie e leucocitosi). La prognosi, talora severa, dipende dalla sensibilità dei micobatteri in causa ai chemioantibiotici specifici. Il quadro anatomoclinico può talora assumere l'andamento di una m. diffusa areattiva, molto simile alla tubercolosi areattiva generalizzata. Un rilevante deficit organico è alla base di questa grave forma morbosa.

Terapia

La terapia delle m. è prevalentemente medica e consiste nell'impiego di chemioantibiotici antitubercolari. Tuttavia le m. sono spesso molto meno sensibili a questi farmaci della tbc. Ricerche *in vitro*, eseguite da Lucchesi e coll. (tab. II), hanno dimostrato che i medicamenti più attivi sono la cicloserina, la rifampicina, l'etambutolo e, in minore grado, la viomicina e la kanamicina, mentre spesso inefficaci sono la streptomicina e l'isoniazide.

Per intraprendere una corretta terapia medica guidata è pertanto indispensabile attuare sul ceppo isolato il test della sensibilità ai chemioantibiotici.

Nei pazienti con localizzazioni polmonari, in una percentuale di casi che si aggira intorno al 5-10%, è necessario ricorrere ad intervento di exeresi lobare o segmentaria, in quanto la terapia medica non è risolutiva. Anche nelle m. renali e ghiandolari vi può essere l'indicazione a un intervento chirurgico demolitivo.

Utile nelle forme ghiandolari un trattamento locale con chemioantibiotici attivi. Di scarso impiego i corticosteroidi.

Bibliografia

Adachi K., *Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ.*, 1959, **9**, 19; 147.
Beaven P. W., Bayne-Jones S., *J. Infect. Dis.*, 1959, **80**, 738.
Bretey J., Boisvert H., *Rev. Tuberc. Pneumol.*, 1969, **33**, 337.
Chapman J. S., *Rev. Tuberc. Pneumol.*, 1970, **34**, 17.
Desbordes-Lize J., Fouye C., Lelieur G. M., *Poumon Coeur*, 1970, **26**, 10.
Edwards L. B., Palmer C. E., *Am. J. Hyg.*, 1958, **68**, 213.
Edwards L. B., Hopwood L., Palmer C. E., *Bull. OMS*, 1965, **33**, 405.
Fischer D. A., Lester W., Schaefer W. B., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1968, **98**, 29.
Gernez-Rieux C., Tacquet A. *et al.*, *Relat. XVI Congr. Natl. Fr. Tuberc.*, 1970, Masson, Paris.
Kovacs N., *Bull UICT*, 1966, **37**, 351.
Kubica G. P., Beam R. E. *et al.*, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1961, **84**, 135.
Lester W. J., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1966, **17**, 351.
Lotte A., Pontefract E., Bleiker M. A., *Bull. UICT*, 1965, **36**, 39.
Lucchesi M., Mancini P., Matzeu M., *Ann. Ist. Forlanini*, 1968, **26**, 25.
Lucchesi M., *Arch. Monaldi*, 1972, **27**, 378.
Mariani B., *Riv. Tuberc. Mal. App. Respir.*, 1965, **13**, 393.
Marks J., *Tubercle*, 1969, **50**, 78.
Meissner G., *Berl. Klin. Erforsch. Tuberk.*, 1965, **132**, 82.
Millet M., Korsak T., Hennebert A., *Acta Tuberc. Pneumol. Belg.*, 1966, **57**, 346.
Penso G., *Premier colloque international sur les Mycobactéries*, 1959, Janssens, Anversa.
Runyon E. H., *Am. Rev. Tubercol.*, 1955, **72**, 806.
Runyon E. H., *Bull. UICT*, 1959, **29**, 77.
Schröder K. H., *Prax. Pneumol.*, 1968, **22**, 413.
Viallier J., Cayre A. M., Augagneur J., *Poumon Coeur*, 1962, **6**, 575.
Virtanen S., *Acta Tuberc. Scand.*, 1961, **40**, 171.
Yamamoto M., Ogura Y. *et al.*, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1967, **96**, 773.
Zykow M. P., Roulet H., Gaya N., *Bull. OMS*, 1967, **37**, 927.

MICHELE LUCCHESI

MICOLOGIA

F. *mycologie.* - I. *mycology.* - T. *Mykologie; Mycetologie.* - S. *micologia.*

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Antibiotici antifungini	ANFOTERICINE (I, 2241); ANTIBIOTICI (II, 165); CLOTRIMAZOLO (IV, 244); GRISEOFULVINA (VII, 944); MEPARTRICINA; MICONAZOLO; NATAMICINA; NISTATINA
Antibiotici prodotti dai miceti	ANTIBIOTICI (II, 144)
Ecologia dei miceti	MICOLOGIA
Fermentazioni prodotte dai miceti	FERMENTAZIONE (VI, 1476)
Fisiologia dei miceti	MICOLOGIA
Funghi velenosi	FUNGHI VELENOSI (VI, 2039)
Genetica dei miceti	MICOLOGIA
Lieviti	LIEVITI (VIII, 1700); MICOLOGIA
Micosi	MICOSI e relativo quadro sistematico
Morfologia dei miceti	MICOLOGIA
Potere patogeno dei miceti	MICOSI
Riproduzione dei miceti	MICOLOGIA
Sistematica dei miceti	MICOLOGIA
Tecnica micologica	MICOLOGIA

SOMMARIO

Introduzione

La micologia è lo studio dei funghi o miceti, gruppo estremamente vario di organismi eucariotici (v. EUCARIOTI), appartenenti al regno vegetale ed obbligati ad una esistenza saprofitica o parassitaria dall'assenza di pigmenti fotosintetici. Per forme e dimensioni, i funghi variano da quelle di microrganismi unicellulari sferoidali, quali i lieviti (v.), a quelle di stromi filamentosi e sporigeni, le cosiddette muffe, a quelle di grossi corpi compatti (talli) come i funghi ad ombrello, in ogni caso privi di veri tessuti.

La grandissima eterogeneità strutturale dei miceti ha provocato un notevole ritardo nella costituzione della m. come scienza unificata, costituzione che ha potuto realizzarsi solo quando lo studio tassonomico ha unito i funghi in un unico *phylum* o tipo, *Fungi* o *Miceti*, suddiviso in quattro o cinque classi in base alla morfologia microscopica e alle forme di riproduzione, con relazione molto vaga con la morfologia macroscopica.

Notizie storiche

In «Species Plantarum», 1753, di Linneo, i funghi sono inclusi nelle *Cryptogamia* e ne sono descritte meno di cento specie appartenenti a dieci generi.

Nella «Sylloge Fungorum» di Saccardo (25 volumi, 1882-1931) sono menzionati 5000 generi contenenti più di 80.000 specie ed è stabilita quella suddivisione in classi che rimarrà alla base della m. moderna: *Schizomycetes, Mixomycetes* (queste due classi saranno, poi, escluse dai funghi veri e propri o eumiceti), *Phycomycetes, Ascomycetes, Basidiomycetes* e *Deuteromycetes* o *Fungi Imperfecti*.

Tra le opere pionieristiche fondamentali sui funghi devono essere menzionate: «Champignons de France» di Bulliard (1791) e «Systema Mycologicum» (1821-1832) dello svedese Elias Fries.

Sino alla metà del sec. XIX un inquadramento dei funghi tra le altre forme viventi fu reso impossibile dalla generale convinzione che i funghi derivassero per generazione spontanea dai tessuti vegetali o da materiali in decomposizione. Furono l'opera di Agostino Bassi, e poi quella fondamentale di Louis Pasteur a stabilire definitivamente che i funghi, come gli altri microbi, originano da spore aeree (o altri propaguli), che si riproducono su opportuni substrati mantenendosi fedeli alla propria specie e liberando infine le spore per la propria propagazione.

Nella seconda metà dell'Ottocento si stabilì la relazione tra determinate specie fungine e alcune malattie delle piante coltivate e si svilupparono i concetti e i metodi della *patologia vegetale*.

L'individuazione dei funghi (lieviti) come causa delle fermentazioni, per merito di Pasteur, e le ricerche sulla morfologia e fisiologia dei lieviti condotte da Hansen diedero origine alla *m. industriale* o *applicata*.

Furono soprattutto le ricerche microscopiche sulle strutture vegetative e riproduttive dei funghi che fondarono la m. come scienza non meramente tassonomica. L'opera di Anton de Bary, «Morphologie und Physiologie der Pilze, Flechter und Myxomyceten» (1866), è considerata universalmente la base della moderna m.

Successivamente, nuovi indirizzi derivarono dallo studio delle micorrize (Frank), dalla scoperta dell'eterotallismo (Blakeslee), dall'istologia dell'asco (Harper), dalla genetica formale dei lieviti (Lindegren), della *Neurospora* (Dodge) e dell'*Aspergillus* (Pontecorvo), dalla genetica biochimica della *Neurospora* (Beadle e Tatum), oltre che dalla scoperta delle dermatofite e di altri funghi dannosi all'uomo (Sabouraud), dall'isolamento della penicillina, capostipite degli antibiotici, da colture di *Penicillium* (Fleming) e dall'individuazione delle gibberelline (Yabuta).

Inquadramento biologico

Il breve cenno storico su riportato illustra la lenta progressione attraverso la quale la m. è andata formandosi come tecnologia e come scienza e dà una prima idea dell'importanza economica, agricola, medica e industriale di questo gruppo di organismi, noti da tempo immemorabile soprattutto per le loro vistose morfologie, il loro uso alimentare e le proprietà tossicologiche. Il ruolo fondamentale da essi svolto nell'economia naturale coincide, probabilmente, con la loro funzione più umile: decomposizione dei resti vegetali e animali nel suolo; da questa dipendono la crescita delle piante e quindi la vita terrestre, alle quali i funghi contribuiscono anche con la loro associazione con le radici (micorrize).

Filogeneticamente, i funghi sono considerati come derivati da vari gruppi di alghe, in seguito alla perdita della funzione clorofilliana. Essi si configurano, perciò, come forme degenerate in seguito all'adattamento parassitario o saprofitico, benché la capacità di molti di loro di crescere su terreni minerali semplici, contenenti uno zucchero come fonte di carbonio organico, dimostri la loro altissima complessità genetico-biochimica, con la sola carenza della fotosintesi. Il contenuto in DNA dei funghi è intermedio tra quello dei procarioti (alcuni milioni di paia di nucleotidi per nucleo) e quello degli eucarioti (al-

cuni miliardi di paia di nucleotidi per nucleo), ma la loro appartenenza agli eucarioti, ai quali corrispondono per la struttura cellulare e nucleare, è fuori di dubbio. I nuclei fungini si riproducono attraverso un processo mitotico, con l'evidenziazione in metafase di minuscoli cromosomi. In alcune specie, questi non sembrano tuttavia completamente separati tra di loro e appaiono uniti in catenelle; ciò ha portato alcuni AA. a considerarli come un raggruppamento a parte (mesocarioti). La meiosi, benché difficile a osservarsi microscopicamente, segue le fasi della meiosi eucariotica. Molte delle nostre nozioni sui dettagli del processo meiotico derivano dall'analisi degli aschi nei lieviti e in *Neurospora*.

I funghi si trovano talvolta in stretta connessione con vari tipi di alghe a formare quelle associazioni, note come *licheni*, che crescendo sulle rocce iniziano il processo di formazione del terreno come avanguardie estreme dell'insediamento della vita.

Sistematica

La classificazione generalmente adottata per i funghi è quella proposta da Ainsworth (1966). In essa i funghi, o *Mycota*, sono considerati un *phylum* o *tipo*, distinto dalle alghe per la mancanza di fotosintesi, e comprensivo di tutti gli altri vegetali forniti di *tallo*, cioè di un'organizzazione cellulare priva di veri tessuti.

Gli *Schyzomycetes* (batteri, v. BATTERIOLOGIA), classificati dal Saccardo tra i funghi, sono stati esclusi perché appartenenti al regno dei procarioti (v.).

I *Myxomycetes* sono da alcuni considerati più vicini ai protozoi che ai funghi (da ciò il nome *Mycetozoa*, che talvolta viene loro attribuito), ma sono conservati tra i funghi nella classificazione di Ainsworth, che individua due divisioni: *Myxomycota* ed *Eumycota* («veri funghi», eumiceti). Altri AA. considerano i *Myxomycetes* come una classe di funghi. La classe dei *Phycomycetes* (già detti in passato ifomiceti, termine ora abbandonato), presente nella sistematica del Saccardo, è oggi generalmente suddivisa in due sottodivisioni: *Mastigomycotina* e *Zygomycotina*.

Riguardo alla terminazione dei diversi gruppi tassonomici si preferisce quella qui di seguito indicata:

Divisioni: ...*mycota*
Sottodivisioni: ...*mycotina*
Classi: ...*mycetes*
Sottoclassi: ...*mycetidae*
Ordini: ...*ales*
Famiglie: ...*aceae*

Il genere *Puccinia* (ruggine), ad es., appartiene alla famiglia *Pucciniaceae*, ordine *Uredinales*, classe *Hemibasidiomycetes* (sottoclassi assenti), sottodivisione *Basidiomycotina*, divisione *Eumycota*.

TAB. I. LA CLASSIFICAZIONE DEI FUNGHI

Divisione	Sottodivisione	Classe	Ordine (1)	Genere o specie (2)
Myxomycota		*Myxomycetes*		
	Mastigomycotina (3)	*Oomycetes*	*Peronosporales*	*Peronospora infestans*
	Zygomycotina (3)	*Zygomycetes*	*Mucorales*	*Mucor mucedo*
			Entomophtorales	
		Hemiascomycetes	*Endomycetales* (*Saccaromycetales*)	*Saccharomyces cerevisiae*
			Taphrinales	
		Plectomycetes	*Eurotiales* (*Aspergillales*)	*Aspergillus, Penicillium*
	Ascomycotina		*Erysiphales* (*Perisporiales*)	*Erysiphe graminis*
Eumycota (« veri funghi »)		*Pyrenomycetes*	*Hypocreales*	*Claviceps purpurea*
			Sphaeriales	*Neurospora crassa*
		Discomycetes	*Pezizales*	*Morchella esculenta*
			Tuberales	
		Hemibasidiomycetes	*Ustilaginales*	*Ustilago maydis*
			Uredinales	*Puccinia graminis*
	Basidiomycotina	*Hymenomycetes*	*Agaricales*	*Agaricus, Boletus, Amanita, Psalliota*
		Gasteromycetes	*Hymenogastrales*	
			Phallales	*Ithyphallus impudicus*
			Sphaeropsidales	*Macrophomina phaseoli*
	Deuteromycotina (*Fungi imperfecti*)	*Deuteromycetes*	*Melanconiales*	*Colletotrichum atramentarium*
			Moniliales	*Geotrichum candidum*

(1) Limitatamente ai principali.
(2) Limitatamente ad alcuni di particolare importanza economica o scientifica.
(3) Già, insieme, Ficomiceti.

La sottodivisione *Deuteromycotina* (*Fungi imperfecti*, deuteromiceti) è stabilita in base all'assenza di organi di riproduzione sessuale che costituiscono il criterio base della classificazione delle altre sottodivisioni. Poiché molti funghi sessuati presentano nel loro ciclo vitale forme a riproduzione asessuata, non è raro che diverse forme della stessa specie si trovino classificate in più sottodivisioni, nonostante si tenda all'unificazione di tutte le forme collegate sotto il nome della specie sessuata. Così *Puccinia graminis* (ruggine del grano) è classificata nella sottodivisione dei basidiomiceti nel suo stadio sessuale sul grano, come fungo imperfetto (*Aecidium berberis* e *Uredo linearis*) nei suoi stadi asessuali sul crespino e sul grano stesso.

La classificazione dei funghi è riportata nella tab. I, nella quale sono indicati solo gli ordini principali e alcune specie di particolare importanza economica e scientifica.

Bibliografia

Per la bibliografia si rinvia alle coll. 1151 e 1152.

GIUSEPPE SERMONTI

Morfologia e struttura dell'apparato vegetativo degli eumiceti

Gli *Eumiceti* (*Eumycota*; v. sopra, tab. I) costituiscono la Divisione che comprende i «veri funghi».

La struttura vegetativa dei funghi è chiamata *tallo* (da cui anche il nome di *Tallofite*); esso ha morfologia assai semplice; di norma è rappresentato da filamenti tubuliformi detti *ife* e costituenti, nell'insieme, il *micelio* ([v.]; fig. 1).

Il micelio prende origine dalla *spora* che, germinando, emette uno o più *tubi germinativi*; questi, allungandosi apicalmente, danno origine a nuove cellule che, a loro volta, si moltiplicano e ramificano.

Si distinguono due tipi di micelio a seconda che le ife si presentino settate (micelio pluricellulare) o non settate. Quest'ultimo tipo di micelio è caratteristico dei Ficomiceti, mentre Ascomiceti, Basidiomiceti e Deuteromiceti presentano il micelio settato.

L'accrescimento del micelio, quando questo sia costituito da più cellule, è detto acropetalo o basifugale, a seconda che venga determinato dalla cellula apicale o iniziale. Accrescendosi, le ife miceliche vengono ad assumere, talvolta, rapporti morfologici diretti per il determinarsi di fusioni, anastomosi o unioni. Differenziazioni morfologiche di grado più elevato si hanno allorquando si determinano intrecci, annodamenti, giustapposizioni, etc. Tali differenziazioni prendono il nome di *plectenchimi* e se ne ha esempio nelle *coperte*, o *feltri fungini*, che molti funghi presentano nei mezzi naturali o artificiali di sviluppo. Si hanno poi i cosiddetti *cordoni miceliei*, insiemi più o meno resistenti e sviluppati di ife a decorso parallelo; quindi gli *stromi*, gli *sclerozi* e i *paraplectenchimi* quando le ife, variamente intrecciantisi, danno origine a formazioni più o meno dure e consistenti.

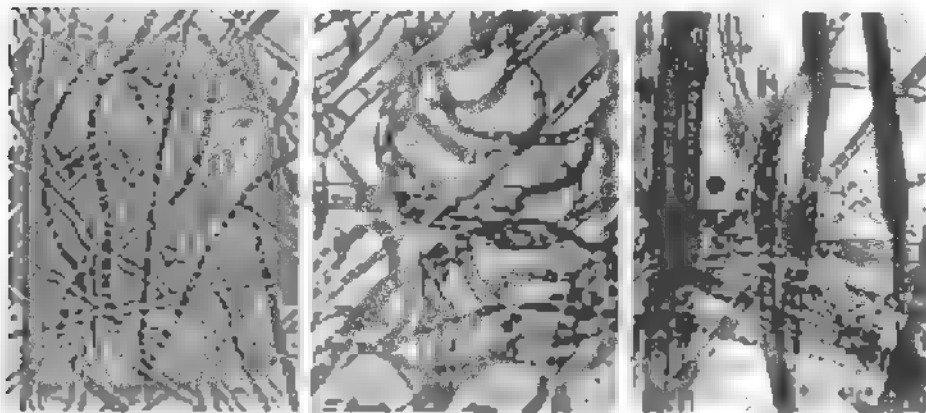



Fig. 1. Vari tipi di micelio.

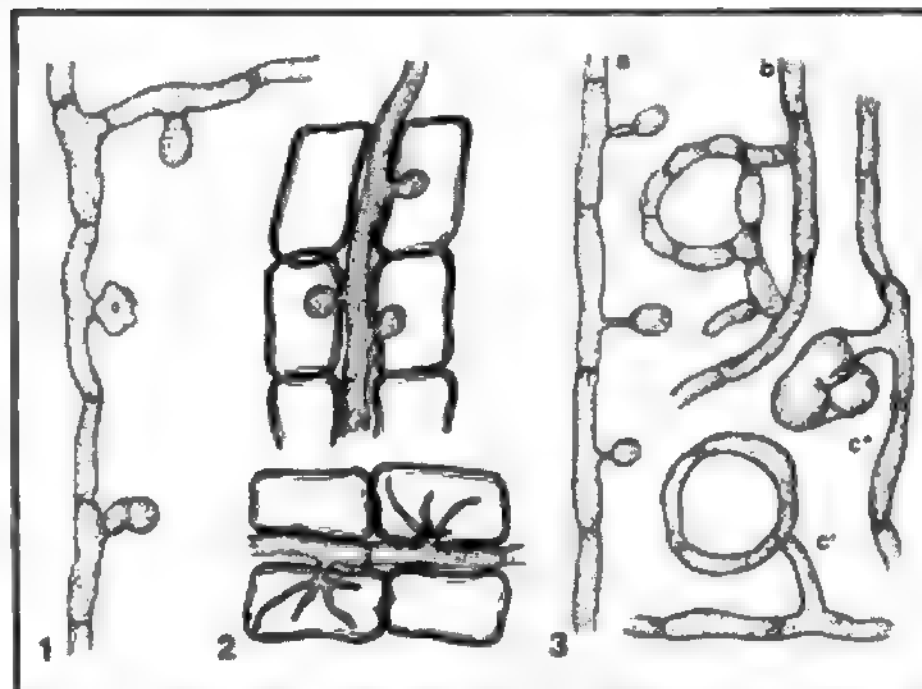



Fig. 2. 1) Vari tipi di ifopodi. 2) Ife miceliche con austori. 3) Strutture presenti nel micelio dei funghi predatori di Nematodi; a) bottoni adesivi; b) anello adesivo; c) anello strozzante aperto (c') e chiuso (c'').

Particolari strutture sono note in alcuni funghi. In certe specie tropicali le ife, ad es., sono accompagnate lateralmente da piccole cellule laterali o *appressori*, dette anche *ifopodi*, con le quali si fissano al substrato. In altre specie parassite dei vegetali (ad es., *Erisifacee*, *Peronosporacee*) le ife sono provviste di estroflessioni o *austori* penetranti nelle cellule che parassitano. Strutture proprie dei funghi predatori di nematodi sono rappresentate da piccole estroflessioni, o bottoni delle ife, capaci di aderire al corpo del nematode, oppure da anelli anche questi adesivi o da anelli dotati o meno della capacità di costringersi, per rigonfiamento delle ife, attorno al corpo dell'animale (fig. 2).

Infine si conoscono funghi che non producono un micelio vero e proprio. Sono tali le specie che si moltiplicano per gemmazione, quali, e tipicamente, i lieviti (v.). Al più, quando la gemma non si distacca dalla cellula madre, si può avere, con il succedersi delle gemmazioni, un aggregato di cellule gemmanti (*micelio gemmante*).

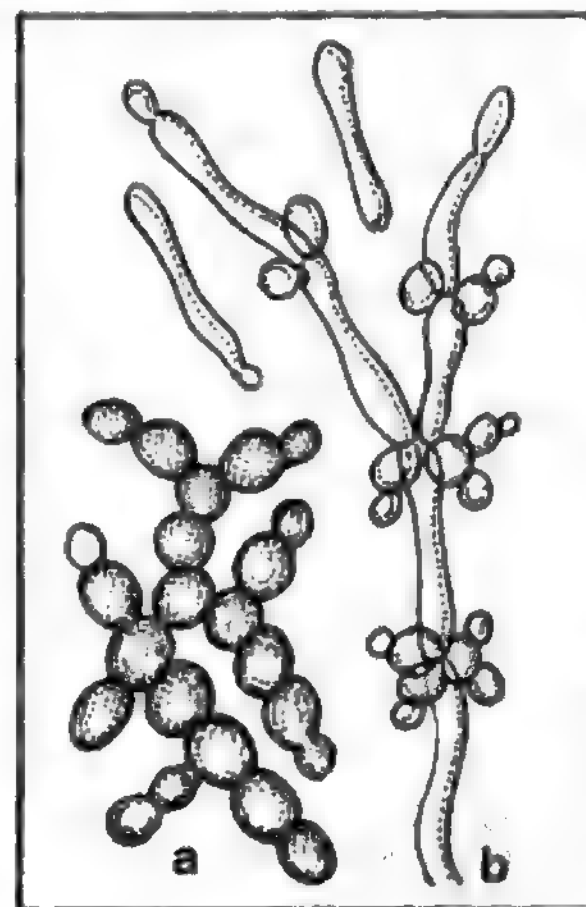



Fig. 3. *a*) Micelio gemmante; *b*) formazione di pseudoife.

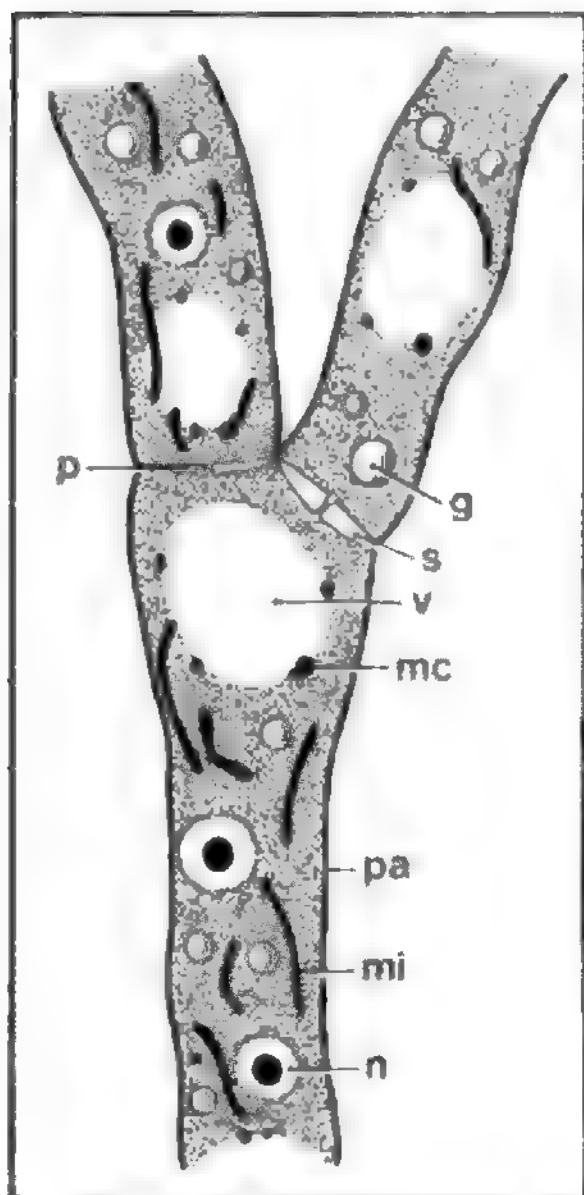



Fig. 4. Costituzione citologica di un'ifa micelica (semischematica). g) Gocce di grasso; s) setti intercellulari; p) pori dei setti; mc) corpuscoli di metacromatina; pa) parete; mi) mitocondri; n) nuclei; v) vacuoli.

Nei funghi gemmanti si hanno, tuttavia, specie che possono anche formare cellule allungate che rimanendo unite assumono l'aspetto di uno *pseudomicelio* (fig. 3).

D'altro canto si hanno funghi a micelio che, sotto l'influenza di particolari condizioni, si moltiplicano anche per gemmazione: tal sorta di *dimorfismo* si riscontra in alcuni Zigomiceti (ad es. *Mucor*); Ascomiceti (ad es. *Taphrina*) e Basidiomiceti (ad es. *Ustilago*).

La *costituzione citologica* del corpo micelico risponde, per quanto v'è di fondamentale, a quella di qualsiasi altra cellula vegetale. La parete è formata da sostanze affini, ma diverse dalla cellulosa; ai primi stadi di sviluppo è sottile ed incolore, poi si ispessisce e talvolta si pigmenta. Il *citoplasma*, apparentemente omogeneo, nelle cellule giovani occupa l'intera cavità delimitata dalla parete; nelle cellule adulte si addossa, invece, alla parete lasciando *vacuoli* vari per numero e per grandezza: questi contengono succo cellulare. Tra gli inclusi mancano costantemente i cloroplasti e quanto si connette alla loro attività; è sempre presente l'*apparato mitocondriale*. Inclusioni organiche diverse sono rappresentate da cristalloidi di proteine, da corpuscoli metacromatici, da gocce di grasso, da pigmenti. Gli inclusi inorganici sono generalmente rappresentati da cristalli o druse di ossalato di calcio. Il *nucleo* è costantemente presente, in numero di uno o anche più per cellula (fig. 4).

Fisiologia

La *costituzione chimica* degli Eumiceti si riporta, fondamentalmente, a quella degli altri microrganismi. L'acqua vi è contenuta in percentuale molto elevata, fino all'80-90%, fatta eccezione delle spore in cui si aggira sul 30-40%. Il residuo secco è costituito da sostanze proteiche ed altri corpi azotati, da glicidi od altre sostanze ternarie, e ceneri. Queste ultime ammontano al 6-12% e qualitativamente contengono fosforo, potassio, magnesio, solfo, ferro; presenti in minor quantità, se non completamente assenti, sono cloro, calcio e sodio; in alcune specie il potassio può raggiungere il 58% del peso secco e il fosforo il 20-26%. Le sostanze proteiche ed azotate sono contenute in quantità assai variabili che oscillano dal 10 al 60% di sostanza secca; sono rappresentate da enzimi, albumina, etc. Tra gli idrati di carbonio sono da ricordare le emicellulose costituenti le pareti cellulari, rappresentate da mannani e destrani e da pentosani. Non mancano gomme e mucillagini, pure da riportarsi, chimicamente, a destrani, galattani, etc., presenti in alcuni funghi a cappello. Ancora, tra i carboidrati complessi, sono da ricordare la chitina, polisaccaride azotato, e, infine, il glicogeno. Gli zuccheri semplici sono rappresentati quasi esclusivamente dal trealoso o micoso, che è un disaccaride e, in piccolissime quantità, da glicoso. Tra gli alcoli spesse volte si rinviene il mannitolo. Gli acidi eccezionalmente si rinvengono liberi; quelli della serie grassa si trovano in genere salificati. Tra gli acidi si ricordano: ac. acetico, citrico, tartarico, malico, fumarico, butirrico, oleico, palmitico e ossalico. I grassi sono sempre più o meno presenti e il loro contenuto oscilla tra il 4 e il 7% ed oltre.

Molto varie sono le *esigenze nutrizionali* dei funghi. Per quanto si riferisce alle fonti di carbonio, stanno in primo piano i glicidi e, tra questi, i mono- e i disaccaridi, nonché i carboidrati complessi come glicogeno, amido e in alcuni casi anche cellulosa. Seguono gli alcoli, specialmente quelli polivalenti, quali glicerolo e mannitolo, gli acidi e loro sali e, infine, i grassi. Qualche specie utilizza anche il carbonio degli idrocarburi.

Escluse, contrariamente ad alcune affermazioni, l'utilizzazione dell'azoto elementare e la sua organicazione, i funghi dimostrano giovarsi, in prevalenza, dell'azoto organico, soprattutto proteico od anche amidico. Comune è l'utilizzazione dell'azoto minerale somministrato sotto forma di nitrati (molto meno nitriti) e sali ammoniacali.

Oltre al carbonio e all'azoto si richiedono quantità sufficienti di elementi minerali: potassio, fosforo, magnesio, solfo, ferro, etc.; per molte specie, tracce di elementi quali manganese, zinco, boro, molibdeno, etc.

Infine, anche i funghi hanno bisogno, o almeno si giovano, della presenza, nell'ambiente in cui si sviluppano, di fattori di accrescimento rappresentati da vitamine (biotina, tiamina, riboflavina, ac. pantotenico, piridossina, etc.). Per molte specie, una o più vitamine costituiscono fattori indispensabili per lo sviluppo, tanto che sono stati ideati metodi di determinazione biologica di tali composti mediante l'uso di funghi (v. VITAMINE).

In rapporto alle esigenze nutritive stanno i vari *terreni di coltura* (v. sotto). Si può dire che un terreno colturale standard non esiste, anche se alcuni substrati si prestano per la coltura di un buon numero di funghi, avendo ogni gruppo, se non ogni specie, particolari esigenze.

Le *esigenze termiche* dei funghi sono molto varie e i limiti di tollerabilità, sebbene più o meno fissi per ogni specie, sono molto ampi; sono note, comunque, specie termotolleranti e specie termofile. Del pari, varie sono le *esigenze idriche*, avendosi specie acquatiche e specie xerofile. Da un punto di vista generale, e limitatamente alle specie non acquatiche, un eccesso di umidità favorisce lo sviluppo del micelio ed ostacola la formazione delle spore, mentre l'ambiente secco provoca una più abbondante sporificazione.

Numerosi e complessi sono i *prodotti del metabolismo*

dei funghi. Tra i prodotti del metabolismo anabolico si segnalano sostanze di riserva che si accumulano nelle ife e negli organi di fruttificazione, che sono rappresentate da corpi metacromatici, glicogeno e grassi, i quali ultimi, in alcune specie, si formano in quantità considerevoli. Prodotti del metabolismo anabolico sono anche i pigmenti, sulla produzione dei quali influiscono molto, peraltro, le condizioni di coltura.

I pigmenti prodotti dai funghi spesse volte si diffondono nel substrato colorandolo caratteristicamente. Possono essere solubili in acqua, cloroformio, alcol, etere, benzolo, etc.

La natura dei prodotti del ricambio dipende, in gran parte, dalla composizione dell'ambiente colturale; si originano, così, sostanze prevalentemente acide in mezzi ricchi di glicidi, e sostanze alcaline (NH_3) in mezzi prevalentemente azotati. Fra gli acidi che più frequentemente e generalmente si formano nelle colture dei funghi è segnalato l'ac. ossalico; altri acidi vengono prodotti da determinate specie, come ad es. l'ac. citrico, prodotto da vari penicilli e aspergilli, e l'ac. lattico da *Rhizopus chinensis*. Tali produzioni trovano larga applicazione nelle industrie fermentative (v. FERMENTAZIONE).

Infine, tra i prodotti del metabolismo fungino vi sono, come in tutti gli organismi, enzimi e tossine.

Gli enzimi prodotti dai funghi sono numerosissimi e comprendono tutti quelli necessari per la biosintesi dei metaboliti primari e per l'utilizzazione di vari zuccheri, grassi e composti azotati.

Alcune specie di funghi vengono addirittura utilizzate per la produzione industriale di vari enzimi. Così, ad es., gli enzimi saccarificanti (amilasi o takadiastasi) sono ottenuti da *Rhizopus* e da *Aspergillus oryzae*; le invertasi, da *Sacch. cerevisiae*; le pectinasi, da specie di *Mucor, Rhizopus, Fusarium*; le proteasi, da *Aspergillus* e *Mucor*.

Non meno numerose sono le tossine, che esercitano la loro azione sugli stessi funghi o su altri microrganismi, sui vegetali superiori e sugli animali.

Le tossine che esplicano la loro azione dannosa sui vegetali superiori sono prodotte da funghi fitopatogeni. Ne sono note diverse.

Assai numerose sono anche le tossine che agiscono sugli animali. A parte quelle che caratterizzano i cosiddetti funghi velenosi, si ricordano quelle dovute a funghi che deteriorano gli alimenti (v. MICOTOSSINE).

Per gli antibiotici prodotti dai funghi e/o antifungini, v. ANTIBIOTICI (II, 149; 180) e quelli citati nel quadro sistematico.

Bibliografia

Per la bibliografia si rinvia alle coll. 1151 e 1152.

ONORATO VERONA

Organi e modalità di riproduzione

I funghi, come tutti gli organismi, si riproducono attraverso la moltiplicazione cellulare. Nei funghi monocellulari (ad es., lieviti [v.]) questa si attua mediante la *gemmazione* dalla cellula madre di cellule figlie, nei funghi filamentosi mediante l'*allungamento delle ife*, che ha luogo attraverso la moltiplicazione della cellula apicale.

Spore

Accanto alle suddette forme di riproduzione vegetativa, molti funghi posseggono strutture specializzate che assolvono la funzione riproduttiva vera e propria, che non è solo quella dell'accrescimento, ma anche quella della dispersione, della conservazione, e, in alcuni casi, della fusione e segregazione del materiale ereditario. Tali strutture sono indicate, in genere, col nome di *spore*, e possono essere monocellulari o pluricellulari, mononucleate o plurinucleate, asessuali o sessuali. Alcuni funghi posseggono vari tipi di spore che si formano in diversi stadi del loro ciclo riproduttivo.

Fig. 5. Aschi di *Neurospora* sp. (ascomicete). Sono evidenti le spore in disposizione lineare e parafisi sterili tra gli aschi (130 ×; osservazione a fresco). (*Osservazione Sermonti*).

Spore asessuali. – Derivano dal tallo per moltiplicazione vegetativa (mitotica). Possono classificarsi in due gruppi fondamentali (Vuillemin, 1910):

a) *tallospore*, non caduche, formate dalla trasformazione di elementi preesistenti: *artrospore, blastospore, dictiospore, clamidospore*; si trovano in genere inserite lungo le ife e assolvono fondamentalmente alla funzione di conservazione;

b) *conidiospore*, generalmente caduche, nascenti sul tallo o su apposite strutture (conidiofori) come elementi neoformati: *conidi, picnidi, oidi*, etc. Assolvono fondamentalmente alla funzione di dispersione.

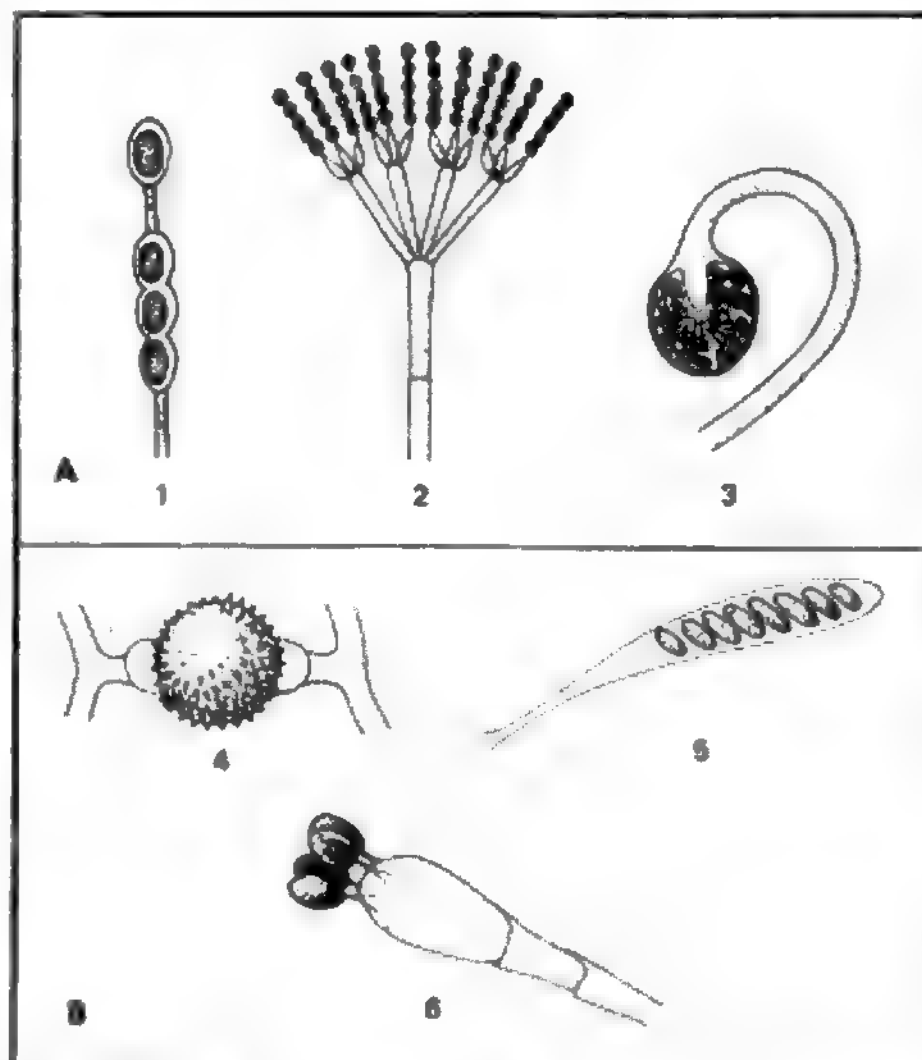



Fig. 6. Vari tipi di spore dei miceti. *A*) Asessuali: 1) clamidospore; 2) conidiospore; 3) sporangiospore. *B*) Sessuali: 4) zigospora; 5) ascospore all'interno di un asco; 6) basidiospore su un basidio. (*Da Brock*).

Spore sessuali. – Derivano da speciali cellule o nuclei diploidi, attraverso un processo di riduzione e riassortimento nucleare, a meiosi. Con esse si inizia la aplofase o fase aploide. I due gruppi più noti di spore sessuali, caratteristiche degli Eumiceti, sono:

a) *ascospore*, che si generano all'interno di speciali sacculi, o *aschi*, in numero di quattro o suoi multipli (caratteristiche degli Ascomiceti; fig. 5);

b) *basidiospore*, che si generano all'esterno di speciali steli, o *basidi*, in numero di quattro (caratteristiche dei Basidiomiceti).

La distinzione delle fasi aploide e diploide, e quindi il momento della meiosi, sono ancora incerti nei Ficomiceti, che presentano spore di fusione (*oospore* negli Oomiceti e *zigospore* negli Zigomiceti), e spore di dispersione,

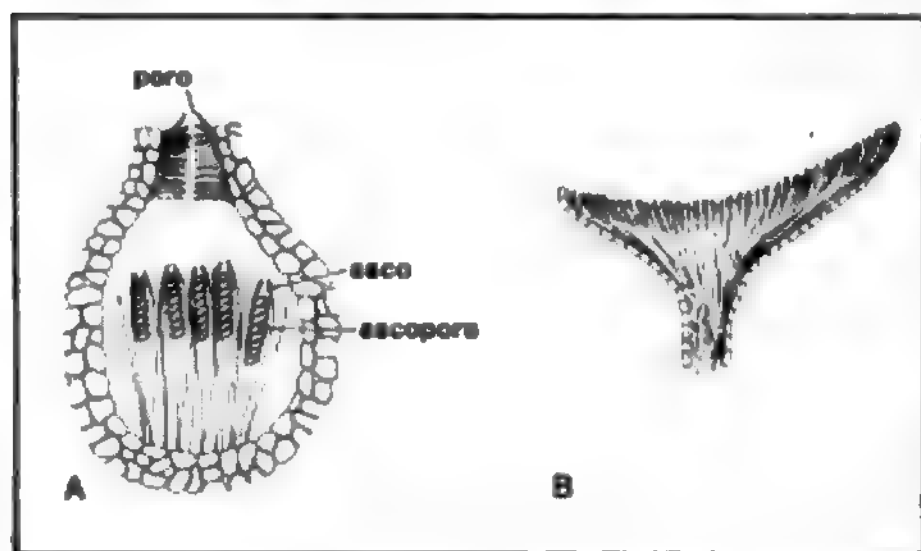



Fig. 7. *A*) Peritecio. *B*) Apotecio. Rappresentazione schematica. (*Da Brock, ridisegnata*).

formate entro sporangi (*sporangiospore*, in qualche caso flagellate o *zoospore*; fig. 6).

Le spore e le cellule che le sostengono possono essere comprese entro speciali organi, o corpi fruttiferi, che possono avere forma sferoidale, a coppa, a tubulo, a lamella. Ricordiamo i *periteci* e gli *apoteci* degli Ascomiceti (fig. 7) e gli *imeni* dei Basidiomiceti, che contengono spore sessuali, i *picnidi* di alcuni Ascomiceti e gli *sporangi* dei Ficomiceti che contengono spore asessuali.

In ogni specie fungina, i caratteri delle spore sono costanti per quanto riguarda forma, dimensioni, struttura e colore, e di ciò molto si vale la sistematica; la forma può essere molto varia da specie a specie ed è a volte complicata dal determinarsi di setti e di strutture dell'episporio. Riguardo al colore, le spore possono essere ialine o leggermente colorate (*ialospore*), o altrimenti brune (*feospore*). La sopravvivenza delle spore varia nelle diverse specie in relazione alla struttura dell'episporio, ma è in genere piuttosto elevata, mantenendosi, in certi casi, per molti anni.

Le spore, allorché si trovano su un substrato adatto alla crescita, germinano, producendo il micelio vegetativo che, giunto ad un certo stadio, produce a sua volta (generalmente da speciali apparati sporiferi) nuove spore. Le cellule costituenti il micelio, o ife, sono generalmente polinucleate (sincizi); le spore sono mononucleate o polinucleate a seconda della specie.

Omocariosi ed eterocariosi

Il micelio (e le spore plurinucleate) può contenere nuclei geneticamente eguali (omocarion o omocarionti) o di diverso genotipo (eterocarion o eterocarionti, Hansen, 1938). La condizione eterocariontica è molto diffusa in natura e può essere riprodotta in laboratorio partendo da due talli differenti di una stessa specie. La costituzione dell'eterocarionte segue alla formazione di un'anastomosi (plasmogamia) che mette in comunicazione ife appartenenti a talli diversi: attraverso l'anastomosi avviene una migrazione nucleare che porta nello stesso citoplasma nuclei di diversa natura (fig. 8). Un particolare tipo di eterocariosi è rappresentato dal dicarion in cui nuclei di due diversi tipi si presentano appaiati, ma non fusi. I due nuclei si dividono contemporaneamente (divisione coniugata) dando luogo a nuove coppie. Mentre i comuni eterocarionti tendono a dissociarsi negli omocarionti costituenti, i nuclei di un dicarion sono destinati a fondersi in alcune cellule (cellule madri dell'asco o del basidio) producendo nuclei diploidi. Altra fondamentale differenza tra il comune eterocarionte e il dicarion è l'origine del primo da ife indifferenziate e del secondo da ife morfologicamente o fisiologicamente differenziate. Negli Eumiceti (Ascomiceti e Basidiomiceti) il dicarion è uno stadio regolare del ciclo riproduttivo.

La riproduzione sessuale

La riproduzione sessuale è un ciclo di eventi nel corso del quale due patrimoni genetici si associano e quindi si dissociano ricombinando i propri elementi. Esso comporta, comunque, due fasi: una fase diploide, che inizia colla fusione di due patrimoni genetici (zigote) e termina colla riduzione del patrimonio raddoppiato (meiosi); una fase aploide, che va dalla meiosi allo zigote. Nella quasi totalità dei funghi la fase diploide dura una unica generazione: il nucleo diploide va subito incontro a meiosi e dà origine alle spore sessuali. Queste producono un tallo aploide che si riproduce attraverso divisioni, le quali conservano inalterato il patrimonio ereditario (mitosi). Prima o poi, due cellule aploidi vengono a contatto e si verifica una fusione di citoplasmi (plasmogamia), in genere non seguita immediatamente da fusione di nuclei. I nuclei eterogenei si riproducono fianco a fianco per un certo numero di generazioni (eterocarion, dicarion) e solo alcuni di essi si fondono a formare gli zigoti. Negli

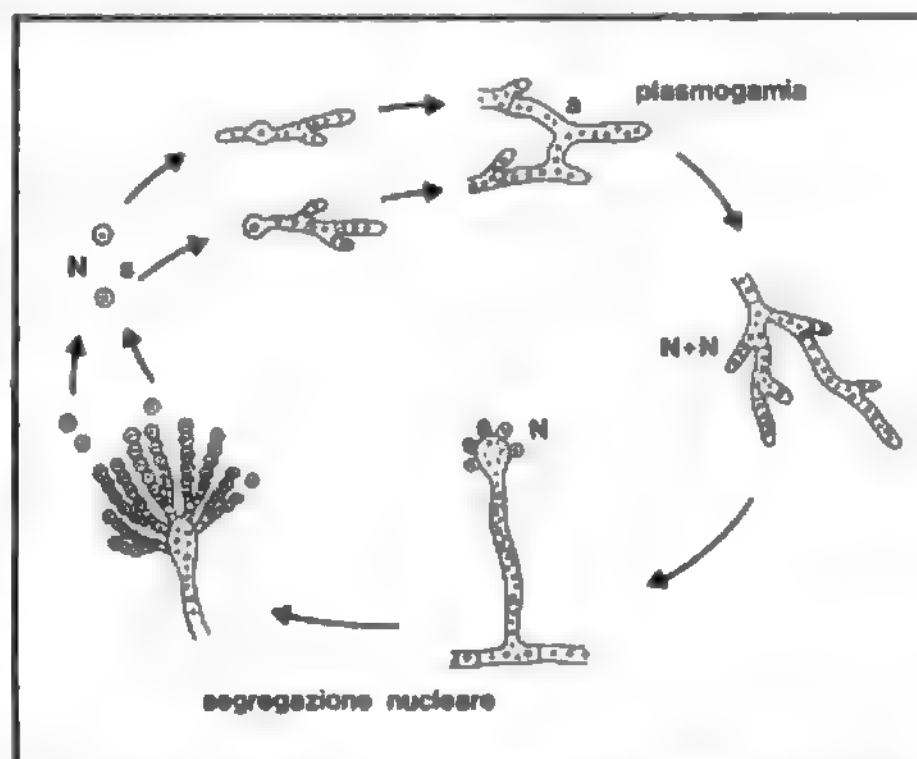



Fig. 8. Schema di ciclo di riproduzione basato sull'eterocariosi in un fungo imperfetto (aspergillo). N) Fase aploide. N+N) Fase di eterocarion bilanciato. s) Spore asessuali. a) Anastomosi. I nuclei sono di 2 tipi differenti e vengono schematicamente distinti nella figura con punti neri e cerchietti in bianco.

Eumiceti i gameti (o nuclei gametici) non sono le strutture che si fondono a formare lo zigote, ma quelle che confluiscono in un organo di fusione, da cui inizia la fase dicariotica che si concluderà con la formazione dello zigote.

Eterogamia ed eterotallismo

La riproduzione sessuale dei funghi può essere distinta in *isogamica* o *eterogamica* a seconda che i gameti (o i nuclei gametici) siano morfologicamente uguali o differenti. Le specie fungine si distinguono altresì in *omotalliche* o *eterotalliche* a seconda che i gameti che si fondono provengano da un unico tallo o debbano essere formati su talli differenti. Gameti dello stesso sesso, in una specie eterogamica, o gameti dello stesso tallo, in una specie eterotallica, non possono fecondarsi.

	A_1B_1	A_1B_2	A_2B_1	A_2B_2
A_1B_1	Sterile	Sterile	Sterile	Fertile
A_1B_2	Sterile	Sterile	Fertile	Sterile
A_2B_1	Sterile	Fertile	Sterile	Sterile
A_2B_2	Fertile	Sterile	Sterile	Sterile

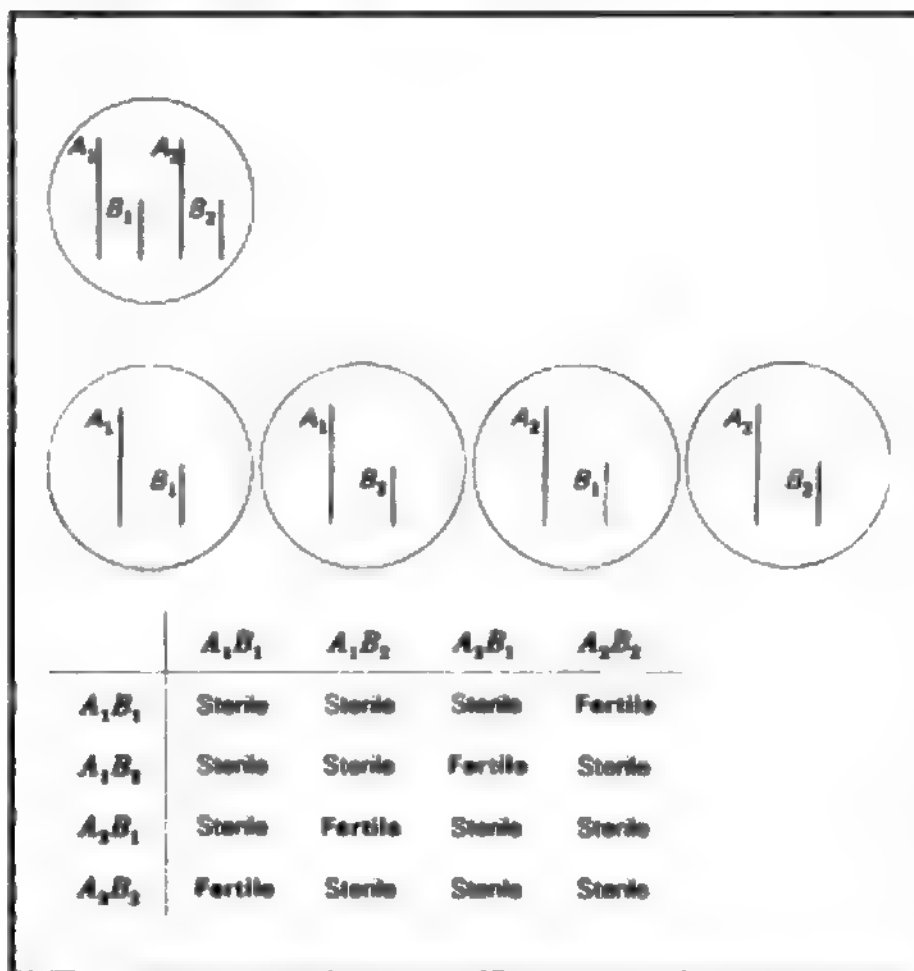



Fig. 9. Accoppiamenti possibili nell'eterotallismo. (*Da Brock*).

In una specie eterotallica si distinguono due (e talvolta più) tipi di spore, o tipi mittici o di compatibilità. I due tipi sono indicati con (+) e (−) oppure con a e α o con mt^+ e mt^-. Talli (+), cioè derivati da spore (+), producono gameti che si coniugano solo con gameti derivati da talli (−). Se la specie è altresì eterogamica, i gameti maschili (+) si coniugheranno solo con gameti femminili (−) e i gameti femminili (+) solo con gameti maschili (−). I gameti maschili (♂) sono più piccoli e più mobili, quelli femminili (♀) più grandi e stabili. In una specie omotallica non esistono tipi mittici e quindi gameti prodotti dallo stesso tallo possono liberamente accoppiarsi.

In alcuni funghi l'eterotallismo è controllato da differenze in più geni e l'accoppiamento è consentito solo tra talli differenti in tutti i geni per la compatibilità. Siano, ad es., implicati due geni: $A_1 A_2$ e $B_1 B_2$; solo le combinazioni $A_1B_1 + A_2B_2$ o $A_1B_2 + A_2B_1$ saranno fertili. Tutte le altre (ad es., $A_1B_1 + A_1B_2$) non saranno in grado di coniugarsi (fig. 9). L'eterotallismo favorisce la fecondazione incrociata e quindi il continuo incontro tra linee differenti.

La riproduzione sessuale nelle varie classi di funghi

Ficomiceti

I Ficomiceti (*Mastigomycotina* e *Zygomycotina*) non sono stati oggetto sinora di studi genetici approfonditi e il valore delle varie fasi del ciclo riproduttivo è ancora materia di controversie. Nelle due classi principali si differenziano gameti o gametangi, maschili e femminili negli Oomiceti, eguali negli Zigomiceti, che si fondono, dando origine ad una spora duratura (*oospora* negli Oomiceti, *zigospora* negli Zigomiceti). Questa, germinando, dà luogo a uno sporangioforo nel quale si formano spore di dispersione che originano il tallo su cui si formano i gametangi (fig. 10). Il momento della meiosi non è noto: secondo alcuni AA., essa precede immediatamente la formazione degli zigoti, così che tutto il ciclo riproduttivo

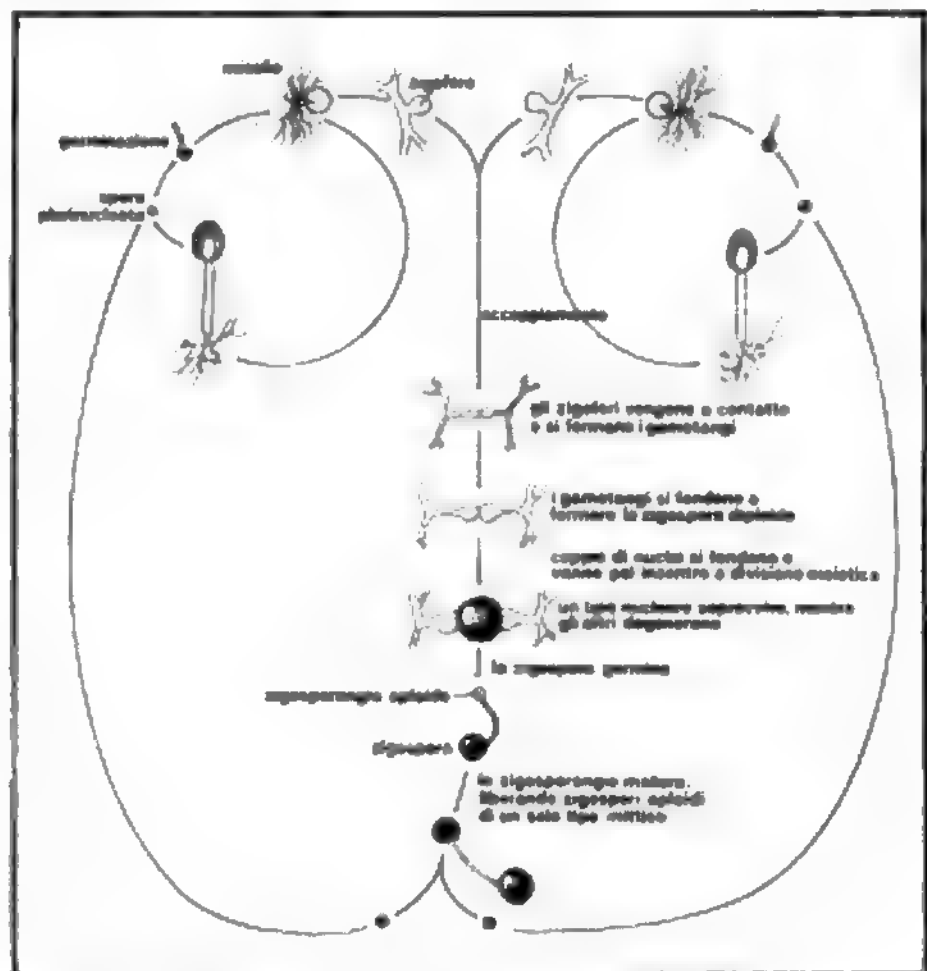



Fig. 10. Ciclo vitale di *Mucor mucedo* (zigomicete). (*Da Brock*).

si svolgerebbe in fase diploide; secondo altri, la meiosi avverrebbe subito dopo la formazione dello zigote, che sarebbe l'unica cellula diploide nell'organismo. Altri AA. ritengono che la spora duratura diploide, germinando, produca uno sporangioforo diploide: la meiosi avverrebbe nello sporangio all'atto della formazione delle spore di dispersione.

Ascomiceti

Le spore sessuali, aploidi, sono prodotte per meiosi entro speciali vescicole, gli *aschi*. Negli Ascomiceti più semplici (Protoascomiceti) la fase diploide è in genere prevalente, e le ascospore si fondono subito dopo la germinazione a formare cellule diploidi, che si riproducono vegetativamente fino a che le condizioni ambientali non inducano la meiosi convertendole in aschi. Questo è il comportamento dei comuni lieviti (v.). Negli Ascomiceti miceliali (Euascomiceti) tutto il ciclo riproduttivo si svolge in fase aploide e la fusione nucleare, con formazione dello zigote, precede immediatamente la formazione delle ascospore aploidi. Sul micelio aploide si formano gametangi

femminili (*oogoni*) e maschili (*anteridi*): l'oogonio è fecondato dai nuclei dell'anteridio (che possono talvolta essere recati da spore mobili). Risultato della fecondazione è un'ifa che si sviluppa nell'oogonio fecondato, *ifa ascogena*, che contiene nuclei appaiati (dicarion). L'ifa ascogena si ramifica e all'estremità dei suoi rami, in speciali cellule, avviene la fusione nucleare (*zigosi*). Le cellule zigotiche si rigonfiano e vanno incontro a meiosi, convertendosi in aschi. In molti ascomiceti gli aschi derivati da un singolo oogonio fecondato sono compresi entro un corpo fruttifero. Accanto alle spore sessuali è comune la formazione di spore asessuali, talvolta anch'esse entro corpi fruttiferi (*coremi*, *sporodochi*, *picnidi*).

Basidiomiceti

Le spore sessuali, aploidi, sono prodotte per meiosi all'esterno di speciali steli, basidi. Dalla germinazione delle basidiospore si forma un micelio aploide che non presenta gametangi di sorta. La fusione avviene, in genere precocemente, tra ife vegetative appartenenti a diversi tipi mittici e si forma un micelio dicariontico, che nelle specie superiori (ad es., funghi a cappello) costituisce la massa del tallo. Salvo che nelle forme più semplici, i basidi si formano entro corpi fruttiferi che non sono, come negli Ascomiceti, il risultato del processo sessuale, ma sono prodotti da particolari fattori fisiologici, quali umidità, luce, sostanze nutritive. Le basidiospore, che nei funghi carnosi si formano sulla superficie lamellare o tubolare (imenio) sottostante l'ombrello maturo, cadendo sul terreno danno inizio alla fase aploide. Assenti, nella classe, le spore asessuali.

Funghi imperfetti

Mancano della riproduzione sessuale. A questa classe sono spesso attribuite specie la cui forma sessuale è stata trovata in un secondo tempo, e che hanno mantenuto le due diverse denominazioni, ad es. una nella classe degli Ascomiceti e una nella classe dei Funghi imperfetti. Tutti i Funghi imperfetti possono rappresentare la forma asessuale di un fungo sessuato sconosciuto o, forse, scomparso.

Genetica dei funghi

I funghi, ed in particolare gli Ascomiceti (*Neurospora crassa*, *Aspergillus nidulans*), hanno costituito un materiale di grandissima importanza per la conoscenza delle leggi generali della genetica biochimica e della genetica formale. Essi sono tra i più semplici organismi superiori (eucarioti), hanno esigenze nutritive elementari e sono facilmente coltivabili e manipolabili.

Genetica biochimica

Un fungo come la *Neurospora* o l'*Aspergillus* cresce abbondantemente su un terreno colturale contenente uno zucchero e alcuni sali minerali (e la vitamina biotina). Un tale terreno è detto *terreno minimo*, mentre si chiama *terreno completo* un mezzo colturale arricchito di ogni tipo di sostanze organiche semplici: aminoacidi, vitamine, basi nucleiche, etc. Nel 1940, G. W. Beadle e E. L. Tatum comunicarono di aver ottenuto, in seguito a trattamento di spore con raggi X, alcuni mutanti che, avendo conservato la capacità di crescere sul terreno completo, non erano più capaci di crescere sul terreno minimo. Trasferendo ognuno di questi mutanti in vari tubi contenenti terreno minimo e singole sostanze organiche semplici, essi constatarono che i mutanti richiedevano per la crescita specifiche sostanze, presenti nel terreno completo e mancanti nel terreno minimo: un aminoacido, una vitamina, una base nucleica. Così, un mutante poteva richiedere l'arginina, un altro la biotina, un terzo la guanina. Questi mutanti furono detti *mutanti nutritivi* o *biochimici* o *auxotrofi* (dal gr. 'con aumentate richieste nutritive'), mentre *prototrofi* erano chiamati i ceppi naturali, capaci di crescere sul terreno minimo. L'analisi biochimica di numerosi di questi mutanti permise di stabilire che in ognuno di essi era mancante l'attività di un enzima deputato, nel ceppo prototrofo, a compiere un passo nella biosintesi della sostanza richiesta. Così, ad es., in alcuni mutanti richiedenti triptofano era perduta l'attività della triptofanosintetasi. Un'analisi più accurata permise di stabilire che nei mutanti auxotrofi la proteina enzimatica era di solito presente, ma in forma inattiva in seguito a una modifica strutturale.

L'analisi genetica dei mutanti nutritivi provò che in essi l'alterazione era dovuta alla mutazione di un singolo gene. L'alterazione di un gene portava, quindi, all'inattivazione di uno specifico enzima, producendo una deficienza biosintetica che poteva essere compensata dall'aggiunta dall'esterno del metabolita alla cui sintesi l'enzima concorreva. La generalizzazione di questa osservazione portò alla formulazione della teoria *un gene-un enzima*, che rappresentò il primo passo fondamentale nella comprensione del meccanismo d'azione dei geni. La richiesta di alcuni mutanti può essere soddisfatta, oltre che dal metabolita essenziale che essi richiedono, anche da alcuni prodotti intermedi nella sintesi di questo. Ad es., alcuni mutanti che richiedono arginina rispondono anche alla citrullina; altri, oltre che alla citrullina, anche all'ornitina. Ciò è stato interpretato supponendo che i tre composti si trovino, nella catena biosintetica, nell'ordine:

$$\xrightarrow{1} \text{ornitina} \xrightarrow{2} \text{citrullina} \xrightarrow{3} \text{arginina}$$

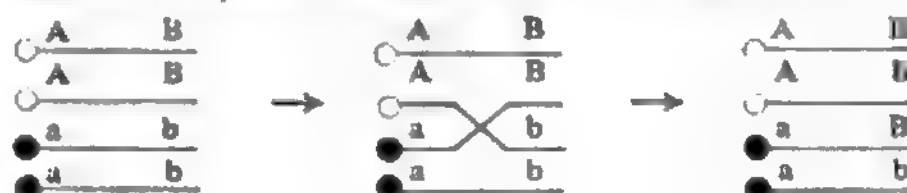
(le frecce indicano gli enzimi che operano le conversioni). Un mutante privo dell'enzima 3 risponde solo all'arginina; un mutante privo dell'enzima 2, anche alla citrullina; un mutante privo dell'enzima 1, anche all'ornitina, che esso può convertire in citrullina e poi in arginina. Con questo tipo di analisi è stato possibile ricostruire, attraverso l'uso dei mutanti nutritivi, il cammino biosintetico di moltissimi metaboliti e individuare precursori sconosciuti e nuovi enzimi.

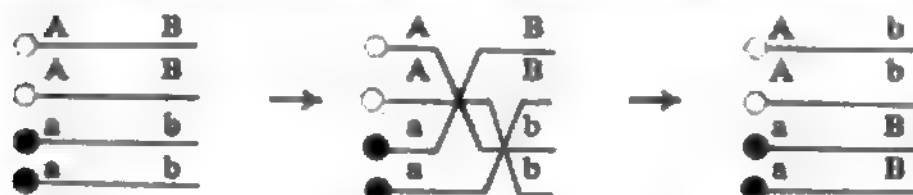
Analisi degli aschi in Neurospora

La *Neurospora crassa* ha rappresentato un materiale di grande importanza anche per lo studio della genetica formale, e più precisamente della segregazione meiotica (v. GENETICA: MEIOSI). Come in ogni ascomicete i prodotti della meiosi di ogni singolo nucleo diploide rimangono, in *Neurospora*, inclusi in un singolo asco. I quattro prodotti della meiosi si duplicano entro l'asco per un'extramitosi, così che ogni asco contiene quattro paia di ascospore. Quando l'asco deriva da un nucleo eterozigote per un singolo gene (*A/a*), regolarmente quattro ascospore presenteranno quattro alleli (*A*) e quattro (*a*) (*A,A,A,A,a,a,a,a*, oppure *A,A,a,a,A,A,a,a*, etc.). Questa osservazione rappresenta una verifica diretta della legge della segregazione di Mendel.

Uno zigote *AB/ab* può dare tre tipi di asco (ogni simbolo indica un paio di ascospore):

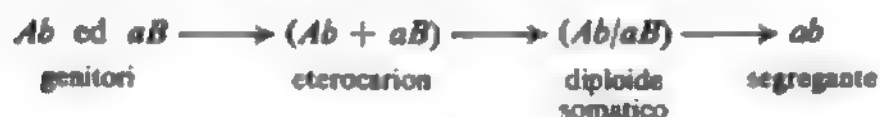
ditipo parentale (DP), es.: *AB,AB,ab,ab*;
ditipo non parentale (DNP), es.: *Ab,Ab,aB,aB*;
tetratipo (T), es.: *AB,Ab,aB,ab*.

La presenza degli aschi tetratipi indica (quando *a* e *b* sono sullo stesso cromosoma) che lo scambio (*crossing-over*) avviene allo stadio di quattro cromatidi:

Infatti, se così non fosse, non sarebbe possibile che solo due dei quattro prodotti della meiosi fossero interessati dallo scambio. La presenza degli aschi ditipi non parentali dimostra che tutti e quattro i filamenti possono essere interessati dal *crossing-over*:

A B / A B / a b / a b → (crossing-over) → A b / A b / a B / a B

Eterocariosi e parasessualità in Aspergillus

Nell'*Aspergillus nidulans*, ascomicete omotallico, la formazione di periteci (cleistoteci) «ibridi» richiede la costituzione di eterocarionti. Perché l'eterocarion sia stabile si utilizzano mutanti biochimici con diverse richieste nutritive, sviluppati insieme su un terreno minimo (*eterocarion bilanciato*). Lo studio degli eterocarion bilanciati ha permesso la scoperta di eccezionali fusioni nucleari nelle ife vegetative. I nuclei diploidi eterozigoti così costituiti possono originare diploidi stabili. Solo eccezionalmente dal micelio di questi diploidi somatici riemergono ceppi, diploidi o aploidi, nei quali riappaiono i caratteri dei genitori, spesso in nuove combinazioni (*segregazione somatica*). Da due ceppi *Ab* ed *aB*, si possono ottenere le seguenti associazioni:

$$Ab \text{ ed } aB \longrightarrow (Ab + aB) \longrightarrow (Ab/aB) \longrightarrow ab$$

genitori — eterocarion — diploide somatico — segregante

Il processo è stato chiamato da G. Pontecorvo *ciclo parasessuale*, perché realizza, al di fuori degli organi sessuali, l'unione e la riassociazione dei geni.

In alcuni Deuteromiceti (*Aspergillus niger*, *Penicillium chrysogenum*) la parasessualità è l'unico processo attraverso cui si può ottenere la ricombinazione genetica tra ceppi diversi.

Fusione di protoplasti e incroci interspecifici

Un importante sviluppo della m. si è avuto con l'applicazione ai funghi della formazione di protoplasti (anche detti sferoplasti o gimnoplasti), cioè di sferule di citoplasma circondate di sola membrana. Questi si ottengono trattando le ife fungine (o le cellule dei lieviti) con enzimi che attaccano la parete, in un mezzo ad alta pressione osmotica. I protoplasti possono rigenerare, producendo ife con normali pareti cellulari. In presenza di glicol polietilenico i protoplasti tendono a fondersi formando cenociti. Protoplasti di ceppi o specie diverse, in seguito alla fusione, formano eterocarion, che rigenerando realizzano una condizione di eterogeneità genetica che spesso non è realizzabile attraverso i meccanismi naturali. Fusioni interspecifiche sono state ottenute tra *Penicillium chrysogenum* e *P. cyaneo-fulvum*, tra *P. chrysogenum* e *P. roqueforti*, tra *Aspergillus nidulans* e *A. fumigatus*, tra *Candida tropicalis* e *Saccharomycopsis fibuligera*.

Gli eterocarion interspecifici possono (v. sopra, a proposito del ciclo parasessuale) preludere alla formazione di eterozigoti somatici e alla segregazione mitotica, realizzando combinazioni non altrimenti costituibili.

Trasformazione nei funghi

Il trasferimento di caratteri da un ceppo fungino ad un altro mediante DNA isolato («trasformazione») è stato riportato in *Neurospora crassa*, senza tuttavia che i ceppi trasformati trasferissero il carattere nelle ascospore. Più recentemente (1978), Hinnen e coll. hanno realizzato la trasformazione nei lieviti, usando i metodi dell'ingegneria genetica e la formazione di protoplasti per rendere le cellule permeabili al DNA. Un gene del lievito (*leu2*$^+$) è stato trasferito su un plasmide di *Escherichia coli* e il plasmide «ibrido» è stato reinserito in sferoplasti di lievito privi del gene.

Il gene *leu2*$^+$ può reintegrarsi nel nucleo del lievito nel luogo originale o in altro cromosoma. È stato anche isolato un plasmide proprio del lievito su cui possono trasferirsi geni del lievito stesso, che si comportano come determinanti extracromosomici.

Bibliografia

Per la bibliografia si rinvia alle coll. 1151 e 1152.

GIUSEPPE SERMONTI

Caratteri ecologici

La generale diffusione dei funghi prova il loro carattere di ubiquitarietà. Essi si rinvengono, infatti, in ogni parte della terra e negli ambienti più vari.

Nell'aria si trovano, trasportate dal vento, le spore più diverse. Trattandosi poi di organismi aclorofillici, saprofitismo e parassitismo caratterizzano il loro modo di vita. Funghi saprofiti si rinvengono ovunque sia presente sostanza organica: nelle acque, nel terreno, nello strame, negli escrementi, etc.

Si indicano come specie acquatiche gli Archimiceti e i Chitridiali, che sono, in genere, parassiti vegetali. Ma non mancano, nelle acque, Ascomiceti e Ficomiceti. Anche le acque marine sono più o meno provviste di tali «talassomiceti», talvolta diversi, nelle strutture delle loro fruttificazioni, dai funghi terrestri.

Nel terreno vivono le specie più diverse. Si può dire che non vi sia terreno ove, più o meno, non si reperiscano funghi: nei suoli frigidi delle terre artiche ed antartiche come negli aridi suoli del deserto, per non dire di quelli, coltivati o meno, delle zone tropicali e temperate: essi partecipano ai processi di umificazione e di mineralizzazione della sostanza organica, dato che si hanno specie capaci di demolire anche sostanze complesse (proteine, amido, cellulosa, etc.).

Nell'ambito delle specie saprofite alcune si manifestano alofile e vivono quindi in ambienti salsi; altre si presentano acidofile come quelle, ad es., che talvolta si sviluppano nelle soluzioni degli acidi in laboratorio; altre glicofile come quelle che prosperano sugli elaborati zuccherini di molti insetti e nei nettari dei fiori.

Un rilevante numero di specie assume rapporti di vita più o meno intimi con altri organismi viventi, animali e vegetali. Tali rapporti vanno dal saprofitismo al mutualismo (come nel consorzio lichenico) e al parassitismo obbligato, sia nei riguardi dei vegetali come degli animali e dell'uomo (v. MICOSI).

Saprofitismo. Mutualismo. Parassitismo

La mancanza di pigmenti fotosintetici, quali si hanno nei vegetali superiori, rende la vita dei funghi tributaria di altri organismi, sia che si tratti dei loro residui o prodotti oppure dei loro tessuti viventi.

I funghi vivono, quindi, una *vita saprofitaria* nel primo caso; mentre, nel secondo caso, i rapporti che si stabiliscono vanno dal *mutualismo* al *parassitismo*.

Numerosissime sono le specie saprofite, in particolare quando si consideri la possibilità che hanno anche molte specie parassite di vivere in forma saprofitaria. Ciò spiega la diffusione universale dei funghi, che non mancano mai là dove esistano materiali organici di cui alimentarsi. In tal modo essi vengono a partecipare, insieme ai batteri e agli altri gruppi microbici, alla degradazione delle complesse molecole proteiche, dando origine a composti più semplici, che vengono ulteriormente utilizzati fino alla completa mineralizzazione. I rapporti che i funghi contraggono con altri esseri viventi possono essere di reci-

proco vantaggio, ed allora si parla di *mutualismo*; quando, invece, questi rapporti sono tali per cui l'ospite, pur variamente reagendo, risente danno o soccombe, si ha il *parassitismo*.

Gli esempi di mutualismo sono numerosi e significativi. Classico è quello dato dal già ricordato *consorzio lichenico*, associazione intima, morfologica e fisiologica, di alghe cloroficee (*Protococcus, Pleurococcus, Cystococcus*, etc.) o cianoficee (*Nostoc*) con specie di Ascomiceti o, molto più raramente, di Basidiomiceti. Ne deriva tutto un gruppo sistematico: Licheni, variamente rappresentati e universalmente diffusi; essi sono a tutti noti per le vegetazioni, così evidenti e facilmente reperibili sulle rocce, i tronchi d'albero, etc.

Altra associazione mutualistica è data dal *consorzio micorrizico*, unione di particolari funghi con radici di piante fanerogame. Tale associazione è così importante per molte piante, che, in difetto o in assenza di micorriza, esse si sviluppano poco o male. Il significato intimo di tale associazione sembra essere di natura auxologica; vi sarebbe, cioè, una reciproca formazione e utilizzazione di sostanze di accrescimento: infatti è difficile coltivare funghi micorrizogeni (salvo poche specie) in terreni artificiali di coltura.

Della stessa natura sembrano essere i rapporti che si stabiliscono tra alcuni funghi (ad es.: specie di *Rhizoctonia*) e i semi di orchidee. Tali semi non germinano se non sono presenti i funghi simbionti.

Associazioni mutualistiche esistono, inoltre, anche tra funghi e animali e a questo riguardo basta citare il classico esempio dei frequenti micetomi formati da alcuni Ascomiceti inferiori (lieviti) nel corpo di molti insetti.

Ove non si abbia mutualismo si ha il parassitismo.

Il parassita può assumere rapporti con la superficie esterna dell'ospite, ed allora si parla di *ectoparassitismo*; oppure penetra e si sviluppa all'interno del suo ospite, e in questo caso si ha l'*endoparassitismo*.

Bibliografia

Per la bibliografia si rinvia alle coll. 1151 e 1152.

ONORATO VERONA

Cenni di tecnica micologica

L'isolamento e la coltura dei funghi saprofiti sono relativamente facili, mentre per i funghi parassiti s'incontrano difficoltà talvolta insuperabili. Ci limiteremo, in questa sede, a riferire sui metodi di coltura *in vitro*, tralasciando le forme di coltivazione in suolo adottate per la produzione di alcuni funghi mangerecci. Nella loro generalità, le tecniche di isolamento e di coltura dei funghi non differiscono da quelle impiegate nella batteriologia (v.).

Benché l'isolamento in coltura pura dei funghi sia quasi sempre indispensabile allo studio della loro struttura, del ciclo vitale, della fisiologia e del potere patogeno, lo studioso dei funghi deve sempre tenere presente che le condizioni artificiali in cui il fungo è portato a crescere possono determinare uno sviluppo profondamente alterato e incompleto rispetto a quello che si verifica in natura. La «coltura pura» è una rarità in natura, e le interazioni con altri organismi sono spesso condizione per la completa manifestazione delle potenzialità fungine. Ciò vale particolarmente per i patogeni. Si deve, altresì, tener conto del fatto che l'isolamento, particolarmente se spinto al livello della singola spora, può risultare nel prelievo di una parte soltanto dell'aggregato genetico di cui una specie è formata: ad es., nel caso di specie eterotalliche o eterocariotiche, di un solo tipo di compatibilità, cosicché ciò che cresce in coltura può essere quello che è stato detto un «mezzofungo». Conviene in genere, nel prelevare una specie fungina, compiere vari isolamenti da differenti sorgenti naturali in modo da apprezzare al massimo la variazione esistente entro la specie. È anche conveniente l'adozione di più di un singolo terreno di coltura.

Metodi di isolamento

L'isolamento richiede la predisposizione di tutte quelle condizioni di sterilità e di asepsi che ogni tecnica microbiologica comporta. I mezzi di coltura, le vetrerie, gli aghi, le pinze, le lancette e gli altri strumenti di laboratorio devono essere accuratamente sterilizzati e ogni cura deve essere esercitata durante le operazioni per evitare contaminazioni dall'atmosfera. L'uso di camere sterili è tuttavia una misura eccessiva, mentre l'impiego di cabine sterili a flusso laminare (v. FILTRAZIONE E ULTRAFILTRAZIONE, *filtrazione in microbiologia*) è certamente più conveniente ed economico.

L'isolamento di funghi da tessuti vegetali (o animali) si realizza, generalmente, trapiantando frammenti del tessuto in esame su terreni di coltura agarizzati, in piastre Petri o in tubi inclinati. Conviene disinfettare la superficie dei tessuti prima del trasferimento, per eliminare contaminazioni superficiali; l'applicazione per breve tempo di soluzioni disinfettanti (alcol al 95%, $HgCl_2$ allo 0,1%, ipoclorito di calcio o acqua ossigenata al 50%), seguita da un ripetuto lavaggio in acqua sterile, è una pratica generale. Dal frammento di tessuto emergerà il micelio in crescita sull'agar e questo sarà prelevato per ottenere la coltura pura. Funghi saprofiti possono essere isolati semplicemente esponendo all'aria, in varie località, la superficie dell'agar di scatole di Petri aperte.

Funghi terricoli o acquatici si possono isolare da campioni di terra e di acque naturali; funghi aerofili si isolano aspirando l'aria attraverso filtri e inoculando nel terreno di coltura il materiale depositato sui filtri. È buona pratica l'aggiunta ai terreni di coltura di antibiotici antibatterici che impediscano la crescita di batteri contaminanti.

Inoculo di spore. – Per ottenere colonie da singole spore (o frammenti di ife se le spore sono assenti) si usano in genere due metodi: 1) il metodo dello striscio e 2) il metodo della diluizione. Il primo metodo, più semplice ma meno accurato, consiste nel prelievo, dal preparato fungino, di spore per mezzo di un'ansa sterile (di platino o nichel-cromo) e nello strisciamento dell'ansa sulla superficie solida di un terreno colturale. Dopo incubazione, apparirà una crescita confluente che andrà gradualmente riducendosi fino all'evidenziazione di singole colonie in corrispondenza dell'ultima zona strisciata.

Il secondo metodo consiste nella sospensione delle spore in esame in acqua o soluzione fisiologica sterile contenuta in un tubo. La concentrazione della sospensione può essere valutata all'emocitometro e portata ad una diluizione opportuna affinché nel volume da trasferire sul terreno di coltura siano presenti alcune decine di spore. L'inoculo del terreno colturale solido può essere realizzato aggiungendo il volume di acqua contenente le spore ad un tubo di agar disciolto, alla temperatura di 45 °C, e versando immediatamente il contenuto del tubo in una scatola di Petri; oppure depositando un piccolo volume della sospensione sulla superficie dell'agar solido e quindi disperdendolo con una bacchetta di vetro ad L.

Isolamenti monosporici. – Si rendono necessari per disporre di colture geneticamente pure e richiedono vari procedimenti di micromanipolazione sotto il microscopio, generalmente binoculare da dissezione. In genere, le spore sono dapprima distribuite, per strisciamento o spandimento di una sospensione, sulla superficie di un agar solido, e talvolta lasciate germinare. Con un cilindretto fissato all'estremità di una bacchetta o applicato all'obiettivo del microscopio monoculare si incide un dischetto nell'agar intorno ad una spora ben isolata e quindi il dischetto si trasferisce su un terreno sterile.

Altre procedure ricorrono all'impiego di capillari con cui vengono prelevate singole spore in sospensione, o attraverso cui vengono fatte passare sospensioni di spore portate ad una concentrazione tale che ogni goccia contenga in media una singola spora. Questo secondo metodo, che è tuttavia meno accurato, è stato automatizzato, consentendo l'isolamento di altissimi numeri di singole spore o cellule. Minuscole gocce monosporiche possono essere ottenute forzando una sospensione di spore attraverso un atomizzatore.

Da organismi che espellono naturalmente le spore (ascospore) proiettandole a distanza si possono ottenere spore isolate semplicemente disponendo i tessuti che portano periteci o apoteci sul coperchio di scatole di agar invertite.

L'isolamento ordinato di ascospore da singoli aschi si realizza

disponendo il contenuto di un peritecio su un tassello rettangolare di mezzo agarizzato di sottile spessore: con un ago, sotto il microscopio, prima un asco intero viene avvicinato al bordo del tassello, poi, ad una ad una, le ascospore vengono asportate dall'asco e disposte in ordine sul margine del tassello. Da questo vengono quindi tagliati piccoli quadratini, ognuno portante un'ascospora, poi trasferiti in tubi separati, in ognuno dei quali si svilupperà una coltura. Questo metodo ha permesso l'analisi di migliaia di aschi in *Neurospora crassa*.

Mezzi di coltura

I substrati su cui i funghi sono coltivati in laboratorio si dicono *mezzi* o *terreni* colturali. Essi possono essere sintetici (contenenti prodotti chimici puri) o non-sintetici (contenenti materiali organici grezzi), liquidi o semisolidi. Questi ultimi contengono, in genere, agar all'1,5 o 2%, che deve essere purificato per l'impiego nei terreni sintetici. Si distinguono anche terreni *minimi*, cioè contenenti le sostanze indispensabili per la crescita (in genere uno zucchero e sali minerali), e terreni *completi*, cioè arricchiti di una varietà di prodotti organici che il ceppo selvatico o suoi mutanti nutrizionali (v. sopra, *genetica dei funghi*) richiedono per una crescita ottimale. Questa si realizza per i funghi che sono impiegati per ricerche di laboratorio (*Aspergillus, Neurospora, Fusarium*, etc.), ma è molto difficile per altri funghi, specie quelli che producono talli corposi o quelli strettamente parassiti. Funghi come le ruggini o i carboni non sono ancora stati coltivati *in vitro*. Numerosi altri non riescono a completare *in vitro* il loro ciclo e non producono le forme sessuali.

I terreni per i funghi sono elencati nei manuali di m., ma sempre nuovi devono esserne messi a punto per migliorare le condizioni di crescita. La coltura su terreni semisolidi è la più largamente usata, mentre quella su terreni liquidi è adottata per la produzione di particolari metaboliti fungini.

La coltura liquida può essere stazionaria (il fungo forma un feltro superficiale) o agitata (il fungo cresce come una massa cotonosa sommersa). L'agitazione può realizzarsi disponendo beute contenenti il terreno su agitatori meccanici, o agitando il liquido nel recipiente con eliche rotanti. In queste ultime condizioni si possono realizzare recipienti di dimensioni enormi, fino a centinaia di migliaia di litri, che vengono impiegati nell'industria per la produzione degli antibiotici o di altri prodotti fungini (al terreno va anche somministrata aria e possono essere aggiunte sostanze durante la coltura). L'incubazione dei funghi si realizza a temperature che variano, a seconda della specie, dai 25 ai 37 °C. Il pH dei terreni è in generale leggermente acido, da 5 a 6.

Conservazione dei ceppi

I ceppi fungini sono in genere mantenuti in colture semisolide, a «becco di clarino», in tubi sterili. Essi devono essere trasferiti due o tre volte all'anno, se mantenuti a temperatura ambiente, e anche a intervalli più lunghi se mantenuti, dopo lo sviluppo, a 0 °C. Per ritardare l'essiccamento del terreno si usa, talvolta, ricoprire con paraffina o carta oleata o argentata il tappo di cotone; ma ciò può portare alla contaminazione della coltura con microbi presenti nel tappo. Più consigliabile è sommergere l'intera coltura in paraffina sterile. Altri metodi di conservazione, particolarmente adatti per funghi ricchi di spore, comportano: 1) la conservazione delle spore in terra e sabbia sterili; 2) la liofilizzazione (v.) sotto vuoto spinto di sospensioni di spore in opportuni eccipienti (sieri animali, latte, etc.); 3) l'immersione in azoto liquido di fialette contenenti spore sospese in mezzi opportuni. Questi ultimi metodi possono garantire la conservazione dei funghi per anni o persino decenni.

La conservazione di tutti i ceppi di importanza scientifica o commerciale è garantita da alcune istituzioni internazionali (come l'*American Type Culture Collection*, o *ATCC*) che mantengono grandi quantità di ceppi, descritti nei loro cataloghi e disponibili per la distribuzione ai laboratori di ricerca.

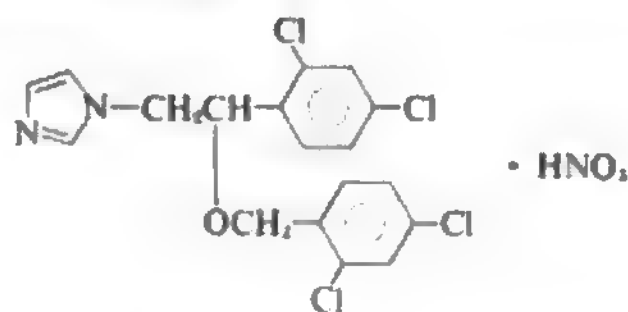
Bibliografia

Ainsworth G. C., Sparrow F. K., Susman A. S., *The Fungi*, 1973, Academic Press, New York.
Burnett J. H., *Mycogenetics*, 1975, Wiley, New York.
Burnett J. H., *Fundamentals of Mycology*, 1976, Arnold, London.
Emmons C. W., Binford C. H. *et al.*, *Medical Mycology*, 1977, 3 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Esser C., Kuenen R., *Genetics of Fungi*, 1967, Springer, Berlin.
Fincham J. R. S., Day P. R., *Fungal Genetics*, 1965, 2 ed., Blackwell, Oxford.
Gäumann E., *Die Pilze. Grundzüge ihrer Entwicklungsgeschichte und Morphologie*, 1964, Birkhauser, Basel.
Madelin M. F. ed., *The Fungus Spore*, 1966, Butterworths, London.
Moreau C., *Moulds, Toxins and Food*, 1979, Wiley, New York.
Webster J., *Introduction to Fungi*, 1970, University Press, Cambridge.
Wolf F. A., Wolf F. T., *The Fungi*, 1947, Wiley, New York.

GIUSEPPE SERMONTI

MICONAZOLO

È un derivato imidazolico di sintesi, e cioè un imidazolin-metil-derivato del bis-(2-4-diclorobenzil)etere con la seguente formula di struttura.

Cl
N—CH_2CH—⟨⟩—Cl
OCH₂—⟨⟩—Cl · HNO_3
Cl

Ha in comune con gli altri derivati imidazolici, il clomidazolo e il clotrimazolo, il meccanismo d'azione, la scarsa idrosolubilità, la scarsa attitudine a indurre resistenze.

Il miconazolo ha un largo spettro antifungino. Le specie sensibili sono: *Ctenomyces, Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton, Blastomyces, Streptomyces, Madurella, Alternaria, Cladosporium, Phialophora, Basidiobolus, Entophthora, Nocardia, Sporothrix, Allescheria, Aureobasidium, Cephalosporium* e *Candida*.

In vitro, dimostra anche una certa attività verso diversi batteri grampositivi.

In Italia, il m. è venduto soltanto in preparazioni per uso topico (Daktarin ®), ma il farmaco è stato usato con successo per via sistemica in alcune micosi profonde, quali: aspergillosi, blastomicosi sudamericana, criptococcosi, istoplasmosi, paracoccidioidomicosi, coccidioidomicosi.

È stato constatato che il farmaco non passa nel liquor, né viene eliminato per via renale. Si può somministrare per via intratecale e per instillazione endovescicale. L'insufficienza renale non ne influenza i livelli ematici; è scarsamente dializzabile.

Per applicazione topica è efficace sia contro le infezioni da *Epidermophyton, Microsporum* e *Trichophyton* che contro le infezioni cutanee e mucose da *Candida*.

Nel trattamento della *tinea pedis*, il m. per uso topico, in crema o in polvere, allevia immediatamente il prurito, mentre le vescicole e le fissurazioni guariscono in pochi giorni: vi sono studi compiuti con controlli microbiologici che documentano un'efficacia nel 96% dei casi. Sia nel trattamento della *tinea versicolor* che in quello della candidiasi cutanea e vulvovaginale, il m. è risultato superiore alla nistatina.

Quando il m. è stato usato per via sistemica, gli effetti collaterali sono risultati assai modesti, con anoressia e vomito saltuari. In qualche caso trattato a lungo non ci sono stati effetti tossici evidenti. Per applicazione locale gli effetti collaterali consistono in irritazione e macerazione della cute: se questi sono importanti, il farmaco deve essere sospeso. Viene consigliata una certa cautela nell'applicazione della sostanza intorno agli occhi. Le

applicazioni cutanee o mucose del farmaco andrebbero fatte 2 volte al dì per periodi di 2-4 settimane, per evitare il più possibile le recidive e le ricadute dell'infezione.

Bibliografia

Goodman Gilman A., Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1980, 6 ed., Macmillan, New York.

PIERO SERRA

MICOPLASMI

F. *mycoplasmes*. - I. *mycoplasmas*. - T. *Mycoplasmen*. - S *micoplasmas*.

SOMMARIO

Cenni storici e classificazione

I micoplasmi sono procarioti che, in virtù di diverse proprietà, fra le quali è preminente l'assenza di parete cellulare, vengono collocati nella classe *Mollicutes*, nettamente separata da quella dei batteri (*Schizomycetes*). Di questi microrganismi largamente diffusi in natura, soltanto pochi sono stati coltivati e classificati, così che il loro studio è in continua evoluzione.

Secondo il più recente indirizzo tassonomico (1978), la classe *Mollicutes* è composta dall'unico ordine *Mycoplasmatales*, a sua volta costituito dalle tre famiglie *Mycoplasmataceae*, *Acholeplasmataceae* e *Spiroplasmataceae*. La prima di queste comprende i generi *Mycoplasma* (con ca. 50 specie) e *Ureaplasma* (con una sola specie e almeno 8 sierotipi). A ciascuna delle rimanenti due famiglie corrisponde un solo genere e rispettivamente *Acholeplasma* (con almeno 6 specie) e *Spiroplasma* (con una sola specie) (tab. I).

Discussa, infine, è la collocazione tassonomica degli *Anaeroplasma* e *Thermoplasma* i quali, per l'assenza di parete cellulare, sono inclusi fra i *Mollicutes* ma come generi *incertae sedis*.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE TASSONOMICA DEI MICOPLASMI

(da J. C. Tully)

Classe: *Mollicutes*. Ordine: *Mycoplasmatales*.

Famiglia I: *Mycoplasmataceae*:
1) necessitano degli steroli per la crescita;
2) dimensioni del genoma ca. 5×10^8 dalton;
3) NADH-ossidasi nel citoplasma.
Genere I: *Mycoplasma* (ca. 50 specie: non idrolizzano l'urea).
Genere II: *Ureaplasma* (1 specie: idrolizzano l'urea).

Famiglia II: *Acholeplasmataceae*:
1) non necessitano degli steroli per la crescita;
2) dimensioni del genoma ca. 1×10^9 dalton;
3) NADH-ossidasi nella membrana.
Genere I: *Acholeplasma* (6 specie).

Famiglia III: *Spiroplasmataceae*:
1) spiraliformi in alcune fasi della crescita;
2) necessitano degli steroli per la crescita;
3) dimensioni del genoma ca. 1×10^9 dalton;
4) NADH-ossidasi nel citoplasma.
Genere I: *Spiroplasma* (1 specie).

Generi *incertae sedis*:
Thermoplasma (1 specie);
Anaeroplasma (2 specie).

Ad ogni modo, il termine generico *micoplasmi* viene comunemente usato per indicare tutti i microrganismi sopra citati, prescindendo così dai già esposti cenni classificativi.

L'inizio degli studi sui m. risale al 1897, quando un gruppo di allievi di Pasteur, sotto la guida di Roux, coltivò l'agente responsabile della pleuropolmonite bovina, oggi considerato come la specie-tipo e denominato *M. mycoides*. A questo m. si fece successivamente riferimento per indicare microrganismi dotati di proprietà simili e a tale scopo si adottò la sigla PPLO (*Pleuro Pneumonia Like Organism*). La nascita della micoplasmologia moderna si ebbe, però, nel 1962, con le ricerche di Chanock, Hayflick e Barile, che dimostrarono la natura micoplasmica del cosiddetto «agente di Eaton», o *M. pneumoniae*, responsabile della polmonite atipica primaria dell'uomo (v. POLMONITI) e fino ad allora ritenuto un virus. I successivi studi non soltanto hanno portato all'isolamento e all'identificazione di oltre 60 specie di m., ma anche, e soprattutto, alla dimostrazione dell'importanza di molte fra queste nell'etiologia di malattie dell'uomo, degli animali e delle piante. I m., infine, si sono rivelati in possesso di così sorprendenti caratteristiche biologiche da rappresentare un incomparabile modello sperimentale e, per molti aspetti, un vero e proprio enigma biologico.

Proprietà biologiche

I m. possono essere definiti come i più piccoli organismi dotati di autonomia riproduttiva, in quanto i loro più piccoli elementi cellulari (detti forme coccoidi o minime unità riproduttive) possono arrivare fino ad un diametro di 200 nm o forse anche meno.

Per questi motivi e per la plasticità conseguente all'assenza di parete cellulare essi attraversano i filtri «sterilizzanti». Inoltre, la mancanza di parete fa sì che i m. possano assumere un elevato pleiomorfismo, che raggiunge la sua massima espressione nelle colture in terreno liquido. Tali influenze hanno ripercussioni anche sulle caratteristiche delle colture in terreno solido, dove si assiste alla formazione di minute colonie, generalmente non visibili ad occhio nudo e in possesso di una peculiare morfologia.

Consacrata dalle descrizioni dei primi studi in proposito è la classica forma di colonia ad «uovo fritto» (fig. 1), con un addensamento centrale compatto costituito da elementi granulari indovati nel contesto dell'agar-gel e contornato da un aggregato più lasso di cellule

Fig. 1. Colonia di *Mycoplasma orale* osservata al microscopio ottico con luce incidente (400 ×).

Fig. 2. Cellule di *Mycoplasma hominis* osservate al microscopio elettronico in trasmissione. Si noti la notevole variabilità delle dimensioni cellulari, l'evidente assetto trilaminare delle membrane, l'impacchettamento dei ribosomi e le aree nucleari con l'intreccio dei filamenti di DNA (62.000 ×).

di maggiori dimensioni. Questa colonia, che è simile a quella delle forme L, non è, però, caratteristica di tutti i m. in quanto possono aversi altre forme in rapporto alla specie di appartenenza. Tale è il caso delle colonie di *M. pneumoniae*, costituite esclusivamente da un addensamento compatto di elementi granulari, e di quelle degli ureaplasmi, che sono minutissime e visibili solo al microscopio.

Fatta salva la sua organizzazione di base, che è di tipo procariotico (una molecola circolare di DNA bicatenario, ribosomi 70S e membrana lipoproteica trilaminare), la cellula micoplasmica presenta alcune proprietà strettamente peculiari (fig. 2). Oltre alla già citata assenza di parete e quindi del peptidoglicano parietale, devono essere ricordate l'assenza di mesosomi e la presenza nella membrana di colesterolo, fatto unico, questo, nel mondo dei procarioti. La molecola del genoma dei m. è più piccola di quella del DNA cromosomico degli altri procarioti e possiede un più basso contenuto in guanina e citosina (G + C), espresso in % sul totale delle basi. Per quanto attiene al primo di questi aspetti, i m. possono essere suddivisi in due raggruppamenti: da un lato *Mycoplasma* e *Ureaplasma*, con un genoma di ca. 5×10^8 dalton, dall'altro *Acholeplasma*, *Spiroplasma* e *Thermoplasma*, con un genoma attorno a 1×10^9 dalton. Alla semplicità dell'organizzazione delle cellule micoplasmiche si accompagna un'altrettanto relativa semplicità della loro attività fisiologica, nella quale sono assenti diversi meccanismi biosintetici comunemente dimostrabili, ad es., in un batterio-tipo come *E. coli*. Non può essere, a tal proposito, dimenticato che il genoma dei m. ha dimensioni che si pongono tra 1/5 e 2/5 di quelle di *E. coli*. Proprio per le loro limitazioni fisiologiche i m. richiedono terreni di coltura complessi, contenenti siero ed estratto di lievito. Fra le sostanze che non possono essere sintetizzate dai m. debbono esser ricordati i componenti lipidici della membrana o i loro precursori. In questo caso deve essere sottolineato che le specie incluse nei generi *Mycoplasma* e *Spiroplasma* non sono in grado né di sintetizzare né di trasformare alcuno degli acidi grassi a catena lunga, il che le differenzia nettamente dalle specie del genere *Acholeplasma*, che sono capaci di sintetizzare soltanto gli acidi grassi saturi. Oltre che gli acidi grassi a catena lunga, la maggior parte dei m. richiedono la presenza di colesterolo nel mezzo di coltura (siero o altre fonti esogene).

In rapporto alle esigenze energetiche i m. vengono generalmente divisi in fermentanti e non fermentanti, essendo i primi capaci di derivare il carbonio e l'energia dalla dissimilazione degli esosi (soprattutto glicoso) mentre gli altri realizzano una degradazione degli aminoacidi o l'ossidazione di acidi grassi. La maggior parte delle specie non fermentative sono in possesso di arginina-deidrolasi.

Dal punto di vista biologico e per le notevoli ripercussioni pratiche merita menzione il fatto che quando gli anticorpi si legano ai siti antigeni della membrana, inibiscono la crescita dei m. attraverso un meccanismo che non richiede l'intervento del complemento. Su questo fenomeno si fondano il test d'inibizione della crescita secondo Clyde e il test di immunoinibizione metabolica, classicamente utilizzati anche per l'identificazione sierologica dei m. Se in tale sistema è presente il complemento, si verifica il fenomeno della micoplasmolisi.

Sempre in conseguenza della mancanza di parete cellulare, i m. sono resistenti alla penicillina e agli antibiotici che, come questa, trovano il proprio bersaglio molecolare a livello delle strutture parietali. I m. sono, per contro, sensibili alla tetraciclina, da considerare come l'antibiotico di scelta nella terapia delle malattie da essi provocate.

Patogenicità

Tutti i membri della classe *Mollicutes*, fatta eccezione per i termoplasmi, sono parassiti e molti di essi sono responsabili di malattie dell'uomo, degli animali, delle piante. Anche se per lungo tempo si è sostenuto che l'importanza etiologica dei m. in patologia umana era limitata a *M. pneumoniae*, agente causale della polmonite atipica primaria (v. POLMONITI), oggi esistono significative dimostrazioni che indicano l'intervento di altre specie micoplasmiche nel determinismo di varie malattie dell'uomo, specialmente a livello dell'apparato genitourinario.

Da un punto di vista generale i m. posseggono un tropismo verso le mucose, le cellule mesenchimali che tappezzano le cavità sierose (pleura, peritoneo e sinovia) e anche verso il sistema nervoso. Di tale tropismo è significativa espressione il quadro della polmonite atipica primaria, soprattutto se considerata in rapporto alle sue numerose complicazioni. Le conoscenze sulla patogenesi di questa malattia ci derivano anche dagli studi condotti su modelli animali, su colture d'organo e su colture cellulari *in vitro*, studi che hanno dimostrato la notevole importanza delle interazioni tra m. e membrana plasmatica delle cellule ospiti. L'individuazione dei siti recettoriali a livello cellulare e dei siti di attacco a livello della membrana micoplasmica e la dimostrazione delle modificazioni indotte dai m. sulla membrana degli eritrociti, insieme con i dati derivati dalle indagini immunologiche, costituiscono i punti di partenza della teoria che considera la polmonite atipica primaria una malattia nella quale intervengono clamorosi fenomeni autoimmunitari. In corso d'infezione da *M. pneumoniae* i pazienti formano vari autoanticorpi, quali crioagglutinine, anticorpi verso i linfociti, i muscoli lisci, il polmone e il cervello.

Inoltre, l'attuale indirizzo nello studio dei vaccini anti-*M. pneumoniae* tende ad utilizzare frazioni purificate di membrana micoplasmica come immunogeni capaci di stimolare la formazione di anticorpi in grado di bloccare i siti micoplasmici responsabili dell'attacco ai recettori cellulari (Barile).

Merita, infine, di essere sottolineato che la protezione conseguente alla presenza di anticorpi nei soggetti im-

muni parrebbe più direttamente connessa con la presenza di IgA a livello del tratto respiratorio che non con quella delle immunoglobuline circolanti.

Nel campo delle affezioni urogenitali sono stati prevalentemente chiamati in causa *Ureaplasma urealyticum* e *M. hominis*. La prima di queste specie è caratterizzata dalle piccole dimensioni delle colonie (a tal proposito si è per lungo tempo parlato di ceppi T; da *tiny*) ed è l'unica fra i m. ad essere capace di idrolizzare l'urea ad ammoniaca e anidride carbonica. L'importanza degli ureaplasmi nel determinismo dell'uretrite non gonococcica, nella cui etiologia possono, però, intervenire anche le clamidie, è stata posta in evidenza in un vasto gruppo di indagini, fra le quali fanno spicco soprattutto quelle di Shepard, scopritore dei cosiddetti ceppi T. Il problema, comunque, è ancor lungi dall'essere risolto in quanto la presenza di ureaplasmi a livello delle vie genitali può essere dimostrata anche in soggetti clinicamente sani, sia pure in rapporto ad una più intensa attività sessuale.

Sia *U. urealyticum* che *M. hominis* sono considerati possibili responsabili di altre affezioni umane, come ad es. l'infertilità, gli ascessi tubo-ovarici, le corionamnioniti, le salpingiti, le cerviciti, le vaginiti, la sepsi puerperale, la sindrome di Reiter (v. REITER, SINDROME DI) e le pielonefriti acute. Agli ureaplasmi è stata anche attribuita importanza come responsabili di parto prematuro, aborto spontaneo e basso peso del neonato. Sono stati, inoltre, descritti casi di ascessi parauretrali e ascessi delle ghiandole di Bartolino provocati da *M. hominis*.

Il fatto che le caratteristiche istopatologiche dell'artrite da m. dei maiali e dei roditori siano strettamente ricollegabili a quelle osservabili nelle lesioni articolari dei pazienti colpiti da artrite reumatoide (v.) ha suggerito tutta una serie di indagini sulla possibile etiologia micoplasmica di questa malattia. I risultati ottenuti indicherebbero che *M. fermentans* potrebbe avere un'importanza nel determinismo della malattia attraverso meccanismi patogenetici di tipo autoimmunitario.

Accanto alle malattie umane a sicura o probabile etiologia micoplasmica debbono esser considerate quelle provocate da questi microrganismi negli animali, spesso con ingenti danni economici ai relativi allevamenti. Per es. possono essere, in tal senso, ricordate le polisierositi e le artriti provocate nei giovani suini da *M. hyorhinis* e da *M. hyosinoviae*, la polmonite dei suini da *M. hyopneumoniae*, la pleuropolmonite contagiosa dei bovini e degli ovini da *M. mycoides*, l'infertilità causata nei bovini da *M. bovinogenitalium* (responsabile anche di mastiti) e le sindromi neurologiche e artritiche dei volatili da cortile dovute a *M. gallisepticum*.

Un nuovo capitolo negli studi di micoplasmologia è stato recentemente aperto con la scoperta degli spiroplasmi, inizialmente dimostrati in una malattia che viene trasmessa dagli insetti al frumento in cui provoca l'arresto della crescita. Tale specie di m. (*Spiroplasma citri*) è anche responsabile di una malattia che colpisce gli agrumi. L'interesse degli spiroplasmi è rilevante da un punto di vista biologico, in rapporto alla loro morfologia simil-spirochetica e alla loro capacità di movimento rotatorio attivo, proprietà, queste, in contrasto con l'assenza di parete cellulare. Al di là di questi pur importanti problemi, gli spiroplasmi emergono come promettenti modelli sperimentali dopo la dimostrazione che essi, inoculati per via endocerebrale, provocano la cataratta in oltre l'85% dei ratti lattanti. Questa prima dimostrazione di una malattia da spiroplasmi nei vertebrati e la successiva osservazione della patogenicità degli stessi spiroplasmi per i criceti neonati, con la comparsa di una grave compromissione del sistema nervoso, rivestono una particolare importanza. La ricerca degli spiroplasmi nelle malattie umane ad etiologia ignota, con particolare riferimento a quelle che colpiscono il S.N.C., costituisce, secondo Tully, un fecondo nuovo campo di studio. Altrettanto suggestiva è la recente constatazione che le femmine di alcune specie di *Drosophila*, se infettate da spiroplasmi, danno origine ad una progenie esclusivamente costituita da insetti di sesso femminile. Per tale motivo questi spiroplasmi sono stati denominati *sex ratio organisms*.

I m. sono presenti, con enorme frequenza, come contaminanti delle colture *in vitro* di linee cellulari stabili, largamente impiegate negli studi virologici, immunologici e di biologia generale. È stato visto che la contaminazione micoplasmica, che è prevalentemente di origine umana, ha notevoli ripercussioni sulla biologia di tali cellule e, di conseguenza, sui risultati di qualsiasi tipo di indagine che, a vari livelli, faccia ricorso al loro impiego. In tal senso, la dimostrazione di aberrazioni cromosomiche, provocate dai m. nelle cellule coltivate *in vitro*, ha fatto prospettare l'ipotesi che essi possano rivestire importanza nell'etiologia di alcune malattie umane comportanti alterazioni a livello cromosomico (sindrome di Down, etc.). Inoltre, in riferimento alle suddette osservazioni, la dimostrata possibilità di una contaminazione micoplasmica delle colture di cellule amniotiche, allestite ai fini di una diagnosi biochimica e cromosomica prenatale, comporta, evidentemente, dubbi interpretativi e, in ogni caso, impone la necessità di effettuare i controlli microbiologici, atti a svelare l'eventuale presenza di m.

V. anche: POLMONITI; URETRITI.

Bibliografia

Barile M. F., Razin S. *et al.*, *The Mycoplasmas*, 1979, Academic Press, New York.
Razin S., *Microbiol. Rev.*, 1978, **42**, 414.
Stanbridge E. J., *Ann. Rev. Microbiol.*, 1976, **30**, 169.
Taylor-Robinson D., McCormack W. M., *N. Engl. J. Med.*, 1980, **302**, 1003; 1069.
Tully J. C., *Biology of Mycoplasmas*, in McGrarrity G. J., Murphy D. G., Nichols W. W., *Mycoplasma Infection of Cell Cultures*, 1978, Plenum, New York.
Tully J. C., Razin S., *The Mollicutes*, in Laskin A. I., Lechevalier H. A., *CRC Handbook of Microbiology*, 1977, CRC Press, Cleveland, p. 405.

GIOVANNI A. MELONI

MICOSI

F. *mycoses*. - I. *mycoses*. - T. *Mykosen*. - S. *micosis*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Morfologia, biologia e classificazione dei miceti	MICOLOGIA
Classificazione delle micosi	MICOSI
Tecnica micologica	MICOSI; MICOLOGIA
Per le singole micosi	ACLADIOSI (I, 265); ACTINOMICOSI (I, 410); ASPERGILLOSI (II, 1407); BLASTOMICOSI (III, 1); CANDIDOSI (III, 631); CHELOIDOMICOSI (III, 1951); COCCIDIOIDOMICOSI (IV, 295); CRIPTOCOCCOSI (IV, 1503); CROMOMICOSI (IV, 1576); EPIDERMOFIZIE (V, 2370); EPIDERMOMICOSI (V, 2379); FAVO (VI, 914);

ARGOMENTI	RIMANDI
	GEOTRICOSI (VII, 111); GILCHRIST, MALATTIA DI (VII, 202); ISTOPLASMOSI (VIII, 798); MADUROMICOSI; MICETOMA; MUCORMICOSI; MUGHETTO; ONICOMICOSI; OOSPOROSI; PARACOCCIDIOIDOMICOSI; PENICILLIOSI; PIEDE DELL'ATLETA; PIEDRA; PITYRIASIS VERSICOLOR; RINOSPORIDIOSI; SPOROTRICOSI; TIGNA; TRICOFIZIE.

SOMMARIO

Generalità

Con il termine *micosi* vengono indicate le malattie infettive dell'uomo, degli animali e delle piante provocate dai funghi o miceti.

I miceti sono molto diffusi in natura, dove vivono allo stato saprofitario nell'acqua, nel suolo, su sostanze organiche in decomposizione, etc. Elementi fungini si riscontrano anche frequentemente sulla cute e sulle mucose umane (commensalismo micotico).

I miceti capaci di provocare infezioni nella specie umana sono talora, per struttura e attività biologiche, molto lontani tra di loro; tale eterogeneità comporta un'estrema variabilità nelle forme morbose indotte. Spesso, inoltre, miceti vicini nella classificazione sistematica provocano lesioni anatomiche e quadri clinici molto diversi e, per contro, specie fungine talora molto distanti nella stessa classificazione inducono lesioni anatomiche e quadri clinici simili. Una distinzione delle m. basata sulla posizione sistematica degli agenti patogeni è pertanto difficile. Si distinguono, piuttosto, *m. primarie* e *m. opportunistiche*, a seconda che l'agente responsabile sia patogeno anche per gli organismi sani, oppure sia in grado di svilupparsi solamente in organismi debilitati.

Delle m. primarie, alcune hanno diffusione universale (criptococcosi [v.], sporotricosi [v.], cromomicosi [v.], ficomicosi [v. MUCORMICOSI]); altre, invece, sono geograficamente limitate (istoplasmosi [v.], coccidioidomicosi [v.], blastomicosi nordamericana [v. GILCHRIST, MALATTIA DI], paracoccidioidomicosi [v.] o blastomicosi sudamericana, alcuni micetomi [v. MICETOMA], e poche altre m. più rare o da miceti non ancora identificati).

Cenni storici

Nel 1835 terminavano gli studi di Agostino Bassi con la dimostrazione che il *calcino del baco da seta* era prodotto da una crittogama le cui spore, portate dal vento e depositate sulla foglia del gelso, penetravano poi nel corpo del filugello, inducendo la grave malattia; la prima dimostrazione della natura parassitaria di un processo morboso animale chiudeva così vari decenni di ipotesi e di indagini ed apriva la strada alle grandi scoperte di Pasteur e di tutti gli studiosi dell'era batteriologica della medicina.

Nel 1839 Langenbeck descrisse il fungo che produce il *mughetto* (v.) e Schoenlein quello che induce il *favo* (v.). Nel 1842 Gruby descrisse l'agente etiologico della *tinea circinata* e, 4 anni più tardi, Eichstedt trovò il fungo nelle squame della *tinea versicolor*.

In Italia, gli ultimi 3 decenni del 1800 videro gli studi di Sebastiano Rivolta che scoprì, tra l'altro, quello che allora fu ritenuto un micete, il cosiddetto fungo raggiato, causa dell'*actinomicosi bovina* (v. ACTINOMICETI; ACTINOMICOSI).

Le grandi scoperte nel campo più strettamente batteriologico, da Pasteur in poi, fecero dimenticare, o misero in secondo piano, le osservazioni micologiche, fino alla comparsa dell'opera veramente fondamentale di Sabouraud. Si moltiplicarono le osservazioni in ambiente tropicale e subtropicale e nei primi anni del 1900 cominciò l'indagine sistematica delle malattie fungine dell'uomo, alla quale portarono notevoli contributi A. Castellani, E. Brumpt, P. Vuillemin, E. Pinoy, etc. Sono di questa epoca i primi tentativi di sistematizzazione dei miceti patogeni, i quali portarono a classificazioni di carattere medico che risultarono, in seguito, in contrasto con quelle di carattere strettamente botanico micologico.

Nei primi decenni del secolo attuale le conoscenze di micologia medica sono ancora arricchite dagli studi degli AA. americani: Rixford e Gilchrist illustrano la *coccidioidomicosi* nordamericana; Gilchrist precisa la patogenesi e l'epidemiologia della *dermatite blastomicetica* (v. GILCHRIST, MALATTIA DI); Darling scopre l'*istoplasmosi*, mentre, in Brasile, Lutz e Splendore definiscono per primi la *paracoccidioidomicosi*.

Agenti etiologici e forme cliniche

Com'è noto, i miceti si distinguono in lieviti e muffe. I lieviti sono costituiti da elementi monocellulari, rotondi o ovali, che si riproducono per gemmazione; le muffe sono invece costituite da elementi tubulari, *ife*, che si accrescono allungandosi verso l'estremità libera (accrescimento apicale) e ramificando lateralmente (v. MICOLOGIA). L'attribuzione dei funghi patogeni all'una o all'altra di queste categorie non è sempre netta. Infatti, alcuni funghi (ad es., *Coccidioides immitis*) che, nei tessuti, si presentano come elementi rotondi, non si dividono per gemmazione, mentre altri presentano contemporaneamente forme rotonde e forme tubulari. Vi sono poi i cosiddetti funghi dimorfici, che nei tessuti dell'ospite hanno aspetto lievitiforme, mentre *in vitro*, a temperatura ambiente, crescono come muffe. Molti dei funghi patogeni per l'uomo sono dimorfici (v., ad es., BLASTOMICOSI; COCCIDIOIDOMICOSI; ISTOPLASMOSI).

Dal punto di vista sistematico, i funghi patogeni per l'uomo e per gli animali appartengono principalmente alle classi: Ficomiceti, Ascomiceti e Deuteromiceti (v. MICOLOGIA). Questi ultimi, detti anche *Fungi Imperfecti*, comprendono la massima parte dei patogeni umani; bisogna, però, precisare che per molti generi è stata ora individuata la forma sessuata: essi, pertanto, non si devono più considerare deuteromiceti. Con la scoperta della forma sessuata sono state introdotte nuove denominazioni di genere, ciò che è causa ancor oggi di una certa confusione e di un atteggiamento contrastante tra gli studiosi; secondo alcuni, infatti, le vecchie denominazioni dovrebbero essere abbandonate, mentre secondo altri esse sono tuttora appropriate quando il fungo si trova nello stato asessuato, tanto più che i laboratori diagnostici non usano di regola le tecniche particolari che per molti funghi sono necessarie per indurre la produzione di spore sessuali.

Le vie attraverso le quali i miceti penetrano nell'organismo non differiscono da quelle seguite dagli altri agenti infettivi (v. INFEZIONE) e sono rappresentate da lesioni di continuità della cute o delle mucose e dagli alveoli respiratori. In relazione con la via di penetrazione sono la localizzazione del fungo nell'organismo e la classificazione clinica delle m., che comprende: m. sottocutanee; m. cutanee; m. superficiali e m. sistemiche.

Le m. *sottocutanee* sono dovute a funghi che vivono come saprofiti nel suolo e sulla vegetazione; l'infezione si produce per penetrazione diretta delle spore o di frammenti miceliali nella pelle attraverso ferite, il più spesso punture di spine; tali m. sono perciò prevalenti nelle aree rurali e tropicali. L'infezione si stabilisce in maniera subdola e progredisce lentamente sino a manifestarsi in forma di ascessi o granulomi sottocutanei, che si accrescono progressivamente, aprendosi spesso alla superficie con orifizi secernenti o ulcerazioni. Per diffusione lungo i linfatici si possono avere lesioni granulomatose suppurative nei linfonodi tributari. Ascessi subcutanei particolarmente invasivi e distruttivi dei tessuti circostanti e sottostanti sono i micetomi fungini (v. MICETOMA).

Le m. *cutanee* (dermatomicosi) sono caratterizzate da localizzazione del fungo nell'epidermide, nei peli e nelle unghie. Gli agenti causali sono, in minima parte, specie patogene reperibili nel suolo; per la massima parte, si tratta di dermatofiti parassiti obbligati dell'uomo e degli animali, che si trasmettono per contatto diretto da uomo a uomo o da animale a uomo. La m. consiste in una reazione infiammatoria cronica, quasi essenzialmente limitata alla pelle nella sede di infezione.

Le m. *superficiali* (epidermomicosi) sono localizzate allo strato più superficiale, corneo, dell'epidermide e alla parte dei peli che sporge sulla superficie cutanea.

Le m. *profonde* o *sistemiche* seguono all'inalazione di spore di funghi saprofiti del suolo. Generalmente la prima localizzazione si ha nel polmone in forma di una polmonite acuta, spesso attribuita a batteri o virus, che evolve per lo più in guarigione; più raramente essa passa a uno stadio cronico, caratterizzato da evoluzione lenta e subdola, con lesioni suppurative o granulomatose. Si può avere formazione di caverne polmonari, diffusione per contiguità alla pleura, diffusione metastatica per via ematica praticamente a tutti gli organi, cute compresa.

Queste m. non si trasmettono da uomo a uomo, né da animale a uomo. In epoca precedente alla chemioterapia specifica il loro esito era quasi sempre fatale.

Alcuni AA. riuniscono le dermatomicosi e le epidermomicosi in un unico gruppo, che definiscono delle m. *superficiali*.

Patogenesi

Benché si sappia ancora poco circa la patogenesi delle diverse m. e soprattutto di quelle profonde, non sembra che si possa attribuire un ruolo a eventuali endotossine o esotossine prodotte da miceti. Piuttosto, i funghi patogeni per l'uomo si comportano da antigeni deboli e sembra che la loro azione sui tessuti animali viventi debba quasi certamente attribuirsi allo sviluppo progressivo di uno stato di ipersensibilità, prevalentemente di tipo ritardato, verso le proteine o altri costituenti del fungo, con conseguente necrosi allergica nella sede di localizzazione del parassita.

Fattori favorenti e predisponenti

Tra i fattori favorenti le m. primarie si ricordano i seguenti.

Il *clima*: la maggiore frequenza delle m. nelle regioni a clima caldo-umido trova una giustificazione nel fatto che tale clima favorisce lo sviluppo e la biologia dei miceti.

Gli *usi* e i *costumi* incidono, come pure i *fattori igienici* e *nutrizionali*, sulla maggior frequenza relativa delle m. nelle regioni tropicali. L'esposizione diretta di gran parte della superficie corporea all'aria, alla luce, ai traumi; la più facile penetrazione di corpi estranei attraverso i tegumenti e la loro persistenza nei tessuti umani, sono tutti fattori che possono contribuire alla sopravvivenza e all'adattamento dei miceti nei tessuti animali viventi.

Un dato interessante è il legame tra alcune m. e certi tipi di mestieri o professioni: gli individui addetti alla lavorazione del grano, agli ammassi granari, i contadini in genere, i saggiatori di tè (ricordati da Castellani a proposito della patogenesi della moniliasi broncopolmonare), gli addetti all'alimentazione dei piccioni (che insufflano il grano nell'ingluvie degli animali e facilmente si infettano di aspergilli contraendo l'aspergillosi bronchiale) sono ritenuti più facilmente esposti all'infezione fungina. Ricerche epidemiologiche eseguite negli U.S.A. su coccidioidomicosi e istoplasmosi hanno messo in evidenza l'importanza dei mestieri che pongono a contatto i soggetti con materiali infetti: contadini, boscaioli, frutticultori, etc., sono i più esposti all'infezione, che, per tale ragione, colpisce il sesso maschile con frequenza molto maggiore rispetto a quello femminile.

Un altro gruppo di fattori, non propri esclusivamente delle regioni tropicali e subtropicali, è dato dalle *modificazioni fisicochimiche di apparati organici*, che favoriscono la moltiplicazione di miceti commensali. Così, la perturbazione della normale condizione ambientale di bocca, faringe, cute, vagina, intestino, etc., crea la comparsa di situazioni nuove favorenti il mughetto orale, faringeo o vaginale, l'esaltazione della flora blastosporea intestinale, le disidrosi cutanee, etc.

Le condizioni che predispongono alle m. opportunistiche facilitano anche la riattivazione di m. primarie dormienti e la loro rapida diffusione ematogena. Tali condizioni sono rappresentate da:

1) malattie debilitanti e cachettizzanti, quali: neoplasie a lenta evoluzione, gravi discrasie sanguigne, gravi stati dismetabolici, collagenopatie, malattie sistemiche del sistema linforeticolare;

2) trattamenti terapeutici prolungati a base di antibiotici a largo spettro, di estese radiazioni, di sostanze citotossiche, di corticosteroidi e di farmaci immunosoppressivi.

Non sorprende, pertanto, che le m. opportunistiche siano in progressivo aumento e rappresentino oggi una causa importante di morbilità e mortalità; onde il loro grande interesse attuale.

Esempi di m. opportunistiche sono: aspergillosi (v.); ficomicosi (v. MUCORMICOSI); candidosi (v.) viscerale e setticemica; geotricosi (v.); penicilliosi (v.); tricofitosi setticemica.

Anatomia patologica

Il quadro morfologico microscopico delle m. umane presenta una gamma di espressioni che va dalle forme prevalentemente essudative (nel senso stretto della parola) a quelle più tipicamente iperplastiche, produttive. La forma dell'infiammazione, e quindi della reazione, nelle m. dipende principalmente dalle condizioni di ipersensibilità dell'ospite. Questa conclusione trova nella polimorfa espressione anatomopatologica delle m. più tipiche (coccidioidomicosi, istoplasmosi) l'esemplificazione più dimostrativa.

Le lesioni proprie delle singole m. sono descritte nelle voci relative. In questa sede basterà dire che, in relazione con la persistenza dei miceti nell'organismo per lunghi periodi di tempo, spesso la risposta infiammatoria da essi provocata è di tipo iperplastico-produttivo, sotto forma di tessuto di granulazione, sia diffuso che organizzato in formazioni nodulari o granulomi (v. anche GRANULOMA).

Il *granuloma micotico* non ha generalmente in sé (dal punto di vista micromorfologico) elementi di specificità: il dato della specificità viene rilevato nel tessuto iperpla-

stico dalla presenza del parassita fungino. È pertanto alla morfologia di questo, che presenta talora elementi sufficienti per indicare la specie, il genere, la famiglia, il gruppo fungino cui appartiene, che l'istopatologo si ispirerà per una diagnosi specifica della lesione. La struttura cellulare del granuloma micotico presenta a considerare una parte centrale talora ricca in polimorfonucleati neutrofili, uno strato esterno di cellule istiocitarie di tipo epitelioide e di cellule giganti, quindi un vallo, più esterno ancora, di elementi linfocitari, plasmacellulari e fibroblastici.

Ha molta importanza lo studio accurato della forma che il micete assume nei tessuti reazionali: in genere i miceti patogeni si presentano nei tessuti animali viventi con le forme più evolute e perfette di riproduzione (così lo sporangio del *Rhinosporidium seeberi*, quello del *Coccidioides immitis*, quello del *Paracoccidioides brasiliensis*), e tali forme hanno in sé gli elementi sufficienti per una diagnosi specifica. I miceti opportunistici, invece, assumono forme miceliali, degradate, semplici, deformate, che non permettono la diagnosi specifica del parassita. In questi la diagnosi di *granuloma micotico* resta generica.

Hanno molta importanza, ancora, quelle malattie fungine che si presentano talora in forme sistemiche, generalizzate: reticoloendoteliti sistemiche fungine. Ne è esempio tipico l'istoplasmosi generalizzata viscerale, con un aspetto anatomoclinico che ricorda la leishmaniosi viscerale e un aspetto micromorfologico dove le cellule istiocitarie si moltiplicano all'infinito caricandosi delle blastospore del fungo.

Le m. superficiali, come le epidermofizie (v.), le epidermomicosi (v.), le tricofizie (v.), le disidrosi (v.), etc., spesso non presentano una vera componente infiammatoria, ma solo una partecipazione secondaria dei tessuti dermici con espressioni eritematose o congestizie o sierose; si tratta di malattie dove il micete alberga negli strati cornei superficiali dell'epidermide, o addirittura nei peli.

Nei casi di m. opportunistiche è caratteristica la ricca vegetazione fungina, senza o con scarsissima reazione infiammatoria circostante.

Diagnosi

La diagnosi clinica delle m. presenta talora notevoli difficoltà: nelle zone dove una data forma è endemica, l'occhio esperto del medico può orientare presto la diagnosi; altrimenti è solo un sospetto quello che induce a un'indagine ulteriore. La diagnosi di laboratorio è basata sullo studio dello stato immunitario del paziente, sull'esame di prodotti patologici (squame, essudati di varia natura, etc.), eventualmente completato dallo studio istologico delle lesioni, e sugli accertamenti colturali.

Il ruolo dei test immunologici nella diagnosi delle m. è ancora piuttosto limitato. Le singole specie fungine presentano una molteplicità di antigeni, che è ancora più rilevante nelle specie dimorfiche, nelle quali gli antigeni sono diversi nelle varie forme di crescita. Inoltre, gli antigeni fungini sono scarsamente immunogeni e presentano spesso reattività crociata nell'ambito di due o più generi. Ciò pone in primo piano il problema della loro «standardizzazione», che però ha incontrato difficoltà sinora insormontabili.

I test sierologici utilizzati sono: fissazione del complemento (v. COMPLEMENTO), agglutinazione (v.), precipitazione (v.), in mezzo sia liquido che semisolido (immunodiffusione), immunofluorescenza (v.). L'interpretazione dei risultati è difficile ed equivoca.

Si tratta, tuttavia, di un campo che suscita notevole interesse; in molti laboratori sono in corso studi immunologici e immunochimici sugli agenti di varie m. (coccidioidomicosi, istoplasmosi, blastomicosi, criptococcosi, candidosi, etc.), che hanno già dato qualche risultato incoraggiante. Ad es., l'anticorpo contro l'antigene di *H. capsulatum* designato con la lettera *h* è prodotto solamente durante l'infezione attiva, e anche nella coccidioidomicosi è stato individuato un anticorpo in stretta relazione con l'infezione e la gravità della malattia.

Uno stato di ipersensibilità di tipo ritardato si riscontra praticamente nel corso di tutte le m. Esso condiziona la risposta tessutale (granulomatosa) ad antigeni fungini e, in genere, non si manifesta clinicamente se non nei casi in cui si hanno a livello cutaneo, prevalentemente a livello della cute delle mani, manifestazioni eruttive papulose, eritematose o nodulari a insorgenza, in genere, acuta, sterili nei riguardi della presenza del fungo e variamente definite a seconda della malattia di base (dermatofitidi, levuridi, etc.).

Alcune preparazioni antigeniche per il test intradermico di ipersensibilità ritardata sono disponibili commercialmente (oidiomicina, coccidioidina, istoplasmina), ma generalmente, a causa della mancanza di specificità assoluta e dell'insorgenza tardiva dell'ipersensibilità ritardata, sono indicate più per indagini epidemiologiche che per scopi diagnostici. Altre sono ancora in fase di studio sperimentale (sporotrichina, paracoccidioidina).

Ben più importanti ai fini della diagnosi di laboratorio delle m. sono: 1) l'esame microscopico diretto di materiale prelevato dalle lesioni; 2) l'esame istologico di materiale bioptico od operatorio, che in determinati casi permette non soltanto di formulare una diagnosi generica di m., ma anche di stabilire l'agente fungino in causa; 3) gli accertamenti colturali, che permettono una più precisa classificazione tassonomica del fungo in causa.

1) L'*esame microscopico diretto* di materiali patologici si effettua su pelle, peli, capelli, unghie, essudati, pus, urine, feci, escreati, broncoaspirati, liquidi cefalorachidiano, pleurico, peritoneale o pericardico, etc. Il materiale da esaminare dev'essere il più abbondante possibile e prelevato in zona opportuna; salvo che per i peli e i capelli, che vanno prelevati al centro delle lesioni, è sempre indicato ottenere il materiale alla periferia.

Il procedimento per l'osservazione a fresco varia a seconda dei casi: se il materiale è opaco e solido vengono di solito usati liquidi chiarificanti, come una soluzione di potassa caustica al 20% oppure lattofenolo di Amann (esame di peli, squame, unghie, etc.); se il materiale è liquido, come nel caso di pus ed essudati, esso va strisciato su vetrino, fissato con alcol-etere o alla fiamma, e colorato con diversi metodi (Gram, Gram-Weigert per la fibrina, Ziehl-Neelsen per l'acidoresistenza, Stropeni, etc.).

2) L'*esame istologico di materiale bioptico od operatorio* si attua seguendo gli abituali procedimenti tecnici. Dopo fissazione, inclusione e taglio al microtomo del pezzo, le sezioni in paraffina vengono colorate con i metodi sopraindicati per l'esame diretto. Tra i fissativi vanno preferiti i liquidi di Bouin e di Zenker. Risultati dimostrativi si ottengono in molti casi mediante colorazione delle sezioni col metodo dell'ac. periodico-Schiff.

3) Gli *accertamenti colturali* comprendono diversi tempi successivi, che varieranno, naturalmente, a seconda della specie di fungo presunta in causa. I metodi di studio e la tecnica generale di identificazione dei funghi di interesse medico si differenziano da quelli seguiti per i batteri per la composizione di certi terreni colturali e per alcuni dettagli tecnici.

Ovviamente, lo studio delle caratteristiche macroscopiche, microscopiche e biochimiche necessarie alla definizione botanica di un fungo esige condizioni di purezza della coltura. Per evitare le contaminazioni batteriche si addizioneranno al substrato nutritivo antibiotici. Nel caso di contaminazione o associazione di

colture fungine con altri miceti è opportuno tentare isolamenti mediante diluizioni successive in capsule di Petri oppure ricorrere all'isolamento mediante micromanipolatore.

Per quel che riguarda i terreni colturali, in laboratorio si utilizzano soprattutto terreni colturali sintetici o semisintetici. Il terreno oggi di uso universale è quello di Sabouraud; nella coltura, isolamento e conservazione di stipiti fungini possono, però, essere usati molti altri terreni solidi e liquidi. Terreni speciali vengono inoltre impiegati per lo studio di determinati gruppi di funghi, oppure per meglio evidenziare qualche loro caratteristica morfologica (ad es., agar all'acetato sodico per la sporulazione). L'aggiunta di tiamina favorisce la formazione di spore in generale e, in particolare, di conidi nel caso di dermatofiti. Per i funghi sostenitori delle blastomicosi sono utili l'agar al sangue e al rosso d'uovo, l'infuso di cervello ed altri terreni ricchi.

Ottenuto il fungo sostenitore della malattia in coltura pura, la sua identificazione botanica verrà basata sui dati seguenti. *a) Studio morfologico macroscopico e fisiologico* delle colonie del fungo (temperatura ottimale di crescita; pH del terreno; eventuale anaerobiosi; estensione, colore, aspetto generale, bordo, centro, consistenza delle colture nei diversi terreni). *b) Studio micromorfologico* delle colture fungine, con particolare riguardo all'apparato vegetativo e riproduttivo, eseguito direttamente nel substrato solido dove il fungo ha vegetato, oppure su lamina portaoggetti secondo la tecnica di Rivalier-Seyden su substrati solidi o in goccia pendente (comportamento del micelio quando esiste; delle ife, se settate o no; modalità di ramificazione e di sviluppo; presenza e caratteri degli apparati di fruttificazione, e cioè degli sporofori, conidiofori, sporangiofori, etc.; descrizione delle spore sessuate, come gli aschi e le ascospore, e asessuate, come i conidi). *c) Studio dei caratteri biochimici* riguardanti le capacità enzimatiche, nutritive e metaboliche del fungo (attività fermentativa, assimilativa, proteolitica; produzione di indoli; coagulazione del latte; fermentazione degli zuccheri, più precisamente di glicoso, maltoso, galattoso, lattoso, raffinoso, saccaroso; assimilazione da fonti di azoto). *d) Accertamento della patogenicità* del ceppo isolato e riproduzione sperimentale della malattia sull'animale.

Terapia

Per la terapia occorre distinguere le m. cutanee e superficiali dalle m. sottocutanee e profonde.

Nelle m. cutanee e superficiali sostenute da specie dei generi *Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton, Candida,* si attua un trattamento locale a base di topici antifungini. Tra questi, i più attivi sono due derivati imidazolici: il miconazolo (sotto forma di crema al 2% [Daktarin®]) e il clotrimazolo (sotto forma di crema all'1% [Canesten®]). Si applicano 2 volte al giorno, per periodi variabili da 2 a 8 settimane o più, a seconda della m.

Altri agenti antifungini per uso topico hanno, come principio attivo, l'ac. undecilenico, l'alopogina o il tolnaftato, tutti, però, meno efficaci degli imidazolici.

In casi particolari è indicata l'applicazione di solfuro di selenio all'1% sotto forma di shampoo o quella di cheratolitici.

Per uso esclusivamente topico viene utilizzata anche la nistatina (Mycostatin®) fungistatico e fungicida per la maggior parte dei miceti, specie quelli tipo lievito. Essa viene usata con successo nel trattamento di m. della cute e delle mucose sostenute da *C. albicans*, così come nel trattamento di otomicosi e di m. oculari. Risultati incoraggianti vengono riportati anche in seguito a uso di nistatina per aerosol in casi di pneumoconiosi aspergillari. In associazione con antibiotici a largo spettro essa può prevenire la comparsa di candidosi gastrointestinali.

Al trattamento locale si associa, di regola, un trattamento generale a base di griseofulvina (fungistatico [Fulcin®; Grisovina®]) per via orale, in dose singola di 250 mg ripetuta 2-4 volte al giorno, per almeno 4 settimane. In alcune forme di tigna si attua solamente questa terapia orale, che è invece del tutto inefficace in altre.

Riguardo alla terapia delle m. profonde, ci si limita a fornire qui alcuni concetti generali, rimandando alle voci relative alle singole m. profonde per una più dettagliata trattazione.

Molte sono le m. sistemiche che evolvono in forma talmente lieve da non richiedere alcun trattamento; in queste, la guarigione spontanea si attua grazie al semplice intervento di fattori immunitari (immunità naturale o acquisita). In altri casi, invece, per fattori inerenti all'ospite o al fungo in causa, la malattia evolve in modo grave e progressivo fino all'esito letale, anche a onta di un'appropriata terapia.

Ricordiamo che molte gravi m. opportunistiche colpiscono individui che, a causa della malattia primitiva o dei trattamenti terapeutici ai quali sono sottoposti, presentano una depressione dei meccanismi di difesa immunitaria. Una terapia medicamentosa si rende, pertanto, necessaria.

Alcune terapie, già estesamente impiegate in passato, come quella iodica, sono tuttora valide. Ad es., lo *ioduro di potassio*, che pure non dimostra *in vitro* alcun effetto sullo *Sporotrichum schenckii*, resta ancor oggi il trattamento di scelta per la sporotricosi cutaneo-linfatica.

Il farmaco più usato nelle m. profonde e sistemiche è l'anfotericina B (Fungilin®; Fungizone®; v. ANFOTERICINE), antibiotico polienico capace di legarsi alla membrana della cellula fungina danneggiandone la permeabilità selettiva. La tossicità dell'anfotericina B, però, è notevole, sicché spesso essa dà luogo a effetti collaterali, e, soprattutto, a complicazioni che, nella pratica, ne riducono l'impiego. Gli effetti collaterali comprendono: febbre, brividi, nausea, vomito, anoressia, cefalea, flebiti nella sede di inoculazione, anemia e leucopenia. Essi possono essere, in parte, controllati mediante somministrazione di cortisone, salicilati o antistaminici somministrati prima della anfotericina B, o insieme a essa. L'aggiunta di eparina minimizza le tromboflebiti locali.

Tra le complicazioni, quelle renali, con aumento dei livelli ematici di azoto e di creatinina e ipopotassiemia, sono le più temibili e spesso tali da costringere a sospendere il trattamento.

Nonostante tutto ciò, l'anfotericina B resta il farmaco d'elezione per tutte le m. profonde sostenute da *Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Madurella mycetomi* e dalle diverse specie di *Candida*. La via di somministrazione più efficace è quella endovenosa; la via orale e quella intramuscolare sono ben poco attive e non vengono in genere usate. Per ottenere una concentrazione ottimale nel sangue, occorre somministrare il farmaco in dosi giornaliere o, almeno, a giorni alterni. Dopo una dose iniziale assai bassa si deve gradualmente salire fino a 1 mg/kg di peso corporeo al giorno o 1,5 mg/kg a giorni alterni. Per attenuare gli effetti collaterali alcuni AA. ne consigliano la somministrazione per infusione assai lenta, nel corso di 3-8 h.

Le dosi totali variano a seconda del tipo di m.: ad es., per le blastomicosi si riportano dosi complessive di 1-2 g, per la coccidioidomicosi fino a 10 g. Di regola, il trattamento viene protratto ancora per alcune settimane dopo la scomparsa di tutti i sintomi. In casi particolari, la somministrazione endovenosa del farmaco verrà integrata con somministrazioni per le vie intrarticolare, lombare, intrapleurica e per aerosol.

Allo scopo di ridurre gli effetti tossici dell'anfotericina B, negli anni più recenti si sono sperimentate varie associazioni con altri agenti antifungini, che, potenziando l'azione dell'anfotericina B, consentissero l'uso di dosi mi-

nori di questa. Per una trattazione completa di questo argomento si rinvia a un'esauriente e recente rassegna (Codish *et al.*, 1979). Qui ci si limita a indicare i farmaci che sono stati utilizzati con successo nella pratica clinica in associazione, appunto, all'anfotericina B: 5-fluorocitosina (in: criptocòccosi; candidosi; torulosi; aspergillosi polmonare; endocardite da *Candida* e da aspergilli); rifampicina (in: infezioni sistemiche da *Candida*; blastomicosi; istoplasmosi).

Diversi altri farmaci (tetracicline; alcuni derivati imidazolici; polimixina B; actinomicina D, etc.) hanno mostrato attività sinergica con l'anfotericina B *in vitro* o in animali da esperimento, ma queste associazioni non sono ancora state saggiate nella pratica clinica.

Tra i già ricordati derivati imidazolici, il miconazolo (Daktarin®) si è dimostrato efficace in casi di candidosi, aspergillosi, criptococcosi, coccidioidomicosi, istoplasmosi, paracoccidioidomicosi. Esso è privo di attività nefrotossica e la sua eliminazione non avviene per via renale, per cui è particolarmente utile per pazienti sottoposti a trapianto o con alterata funzionalità renale. Il clotrimazolo (Canesten®), pur rivelatosi efficace in alcuni casi di candidosi, aspergillosi o altre m. sistemiche, è più tossico e può dare effetti collaterali, specie a carico dell'apparato gastroenterico.

La idrostilbamidina è efficace, benché meno dell'anfotericina B, solamente nella blastomicosi.

In aggiunta alla terapia medicamentosa, nelle m. gravi accompagnate da granulocitopenia si sono rivelate utili trasfusioni di granulociti.

Infine, si ricorda che i corticosteroidi interferiscono in senso negativo sui fenomeni immunitari, e non dovranno quindi venir impiegati se non a dosi minime quando si tratti di correggere quelle tormentose complicazioni allergiche che si possono manifestare nel corso di talune m. Gli antibiotici antibatterici devono essere usati solo se coesistono superinfezioni batteriche aggravanti.

Accanto a una terapia medica si pone in atto, in molte m. profonde, una terapia chirurgica e radiologica. Il trattamento chirurgico si applica nei casi di m. circoscritte e varia a seconda dell'organo colpito e del carattere anatomopatologico della lesione. In alcuni casi è possibile l'asportazione *in toto* dell'organo o della parte di organo ammalato (mascellare, appendice, polipi nasali in caso di rinosporidiosi, lobectomia o pneumonectomia in caso di aspergilloma polmonare, amputazione in caso di micetoma, etc.), o dell'intero focolaio quando l'infezione si presenti circoscritta con carattere tumorale; in altri casi, il trattamento è conservativo, limitandosi all'incisione di un ascesso o al raschiamento di una cavità conseguente al disfacimento del tessuto granulomatoso.

Una terapia radiologica potrà entrare in discussione in casi singoli di pneumoconiosi e di micetoma.

Profilassi

Un trattamento preventivo, locale e generale, si è dimostrato utile, nella pratica clinica, nei pazienti «ad alto rischio», cioè soggetti, per le condizioni già ricordate, alle m. opportunistiche. Lo scopo è quello di ridurre il livello di miceti commensali e prevenire la diffusione di infezioni fungine localizzate.

Si sono usati: nistatina per uso topico, miconazolo o anfotericina B per via orale.

I risultati riportati sono incoraggianti.

Bibliografia

Codish S. D., Tobias J. S., Monaco A. P., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1979, **148**, 435.
Davis B. D., Dulbecco R. *et al.*, *Microbiology*, 1968, Harper & Row, New York.
Emmons C. W., Binford C. H., Utz J. P., Known-Chung, *Medical Mycology*, 1977, 3 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Isselbacher K. J., Adams R. D. *et al.*, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 1980, 9 ed., McGraw-Hill, New York.
Mandell G. L., Douglas R. G., Bennett J. E., *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1979, Wiley, New York.
Redaelli P., Ciferri R., *Le granulomatosi fungine dell'uomo nelle zone tropicali e subtropicali*, 1942, Sansoni, Firenze.
Robbins S. L., *Pathologic Basis of Disease*, 1974, Saunders, Philadelphia.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1979, 3 ed., Blackwell, Oxford.
Wilson J. W., Orda A., Plunkett Ph. D., *The Fungous Diseases of Man*, 1965, Univ. California Press, Los Angeles.

CLELIA COLLOTTI

MICOSI CUTANEE

F. *mycoses cutanées.* - I. *cutaneous mycosis.* - T. *Hautmycosen.* - S. *micosis cutáneas.*

Per micosi cutanee, o dermatomicosi, si intendono i processi morbosi determinati da miceti (v. MICOLOGIA) a localizzazione prevalentemente o essenzialmente cutanea. Le m. c. possono essere superficiali, limitate quindi all'epidermide e ai peli (e in tal caso sono rappresentate principalmente dal favo, dalle tigne, dalle epidermofizie, dalle tricofizie, etc.), oppure profonde, con interessamento del derma e dei tessuti sottostanti, nel qual caso assumono un aspetto granulomatoso (come nella dermatite di Gilchrist, nella cromomicosi, nei micetomi, nella sporotricosi, etc.).

Per la trattazione delle singole m. c. si rimanda alle voci relative, di cui viene dato un elenco nel quadro sistematico della voce MICOSI.

RED.

MICOSI FUNGOIDE

Sin.: granuloma fungoide. - F. *mycose fongoïde.* - I. *mycosis fungoides.* - T. *Mycosis fungoides.* - S. *micosis fungoide.*

SOMMARIO

Generalità

La micosi fungoide è una malattia proliferativa della pelle a evoluzione progressiva e maligna, appartenente al gruppo dei linfomi non-Hodgkin (v. LINFOMI); è attualmente considerata un linfoma a cellule T a partenza cutanea.

I linfomi cutanei a cellule T sono neoplasie clinicamente e immunologicamente ben definite che comprendono varianti epidermotrope (m. f. e sindrome di Sézary) e varianti non epidermotrope. Entrambe le forme hanno in comune gli aspetti delle cellule neoplastiche e inoltre possono trasformarsi le une nelle altre.

La denominazione di *m. f.*, assolutamente inesatta, risale alla prima descrizione che della malattia fece il dermatologo francese Alibert nel 1806, riferendosi alla grossolana somiglianza delle manifestazioni cutanee con i funghi.

La malattia è piuttosto rara ed è rilevabile più frequentemente nel sesso maschile, con particolare incidenza fra i 50 e i 60 anni di età.

Il processo morboso rimane in genere localizzato alla

cute per anni, con un decorso cronico e progressivo che porta inevitabilmente alla compromissione delle condizioni generali, prima dell'esito fatale.

L'intervallo di tempo fra le prime manifestazioni cliniche e la positività della diagnosi istologica è in media di 3-4 anni (ma vi sono casi eccezionali in cui sono intercorsi 30-40 anni).

La prognosi è infausta e dal momento della diagnosi confermata istologicamente la sopravvivenza media è inferiore ai 5 anni. L'intervallo medio fra la comparsa delle prime manifestazioni e l'*obitus* è di ca. 10 anni; dal momento dell'insorgenza di tumori cutanei o di una linfadenopatia palpabile, la sopravvivenza media è di ca. 3 anni; la sopravvivenza è invece ridotta a ca. 3 mesi dal momento dell'accertamento di epatosplenomegalia.

Le lesioni cutanee aspecifiche possono precedere di un periodo da 4 a 10 anni la diagnosi definitiva, con una media di 6 anni.

Quadro clinico

L'inizio della malattia è per lo più subdolo e insidioso, talvolta preceduto o accompagnato da un prurito intenso, diffuso e a lungo persistente. Le incipienti manifestazioni obiettive sono tipicamente polimorfe e aspecifiche: chiazze eritematose, eritemato-desquamative, eritemato-edematose con aspetti a volte eczematoidi, a volte psoriasiformi, talora transitorie e recidivanti.

Le lesioni sono per lo più figurate, a contorni irregolari, poco o nulla rilevate, rosso-giallastre o violacee, più spesso con superficie finemente desquamante.

La *parapsoriasi lichenoide* (v. PARAPSORIASI) viene considerata una variante clinica o quanto meno una forma iniziale di m. f.; questa condizione morbosa (fig. 1) viene infatti indicata anche come poichiloderma atrofico vascolare o parapsoriasi a larghe chiazze o forma poichilodermica della m. f. Al contrario, la «parapsoriasi a placche» del tipo benigno (o dermatite cronica superficiale, o dermatite digitata o *xanthoerythrodermia perstans*), per la quale è stato proposto il termine di dermatite superficiale persistente, non evolve mai in m. f.

Nella m. f., a una prima fase classicamente definita «premicosica» (ossia pretumorale) (fig. 2) segue, talora anche dopo un lungo periodo di tempo (mesi o anni), la fase «micosica» (ossia tumorale) in cui l'infiltrazione delle chiazze diventa più evidente (fig. 3), la superficie si fa più scura, di colorito rosso-cupo o rosso-violaceo, irregolarmente mammellonata. I bordi sono ben delimitati, arciformi, e spesso nell'interno delle chiazze micosiche si

Fig. 1. Parapsoriasi a grandi chiazze d'aspetto poichilodermico.

Fig. 2. M. f. in fase «premicosica».

Fig. 3. M. f. a placche.

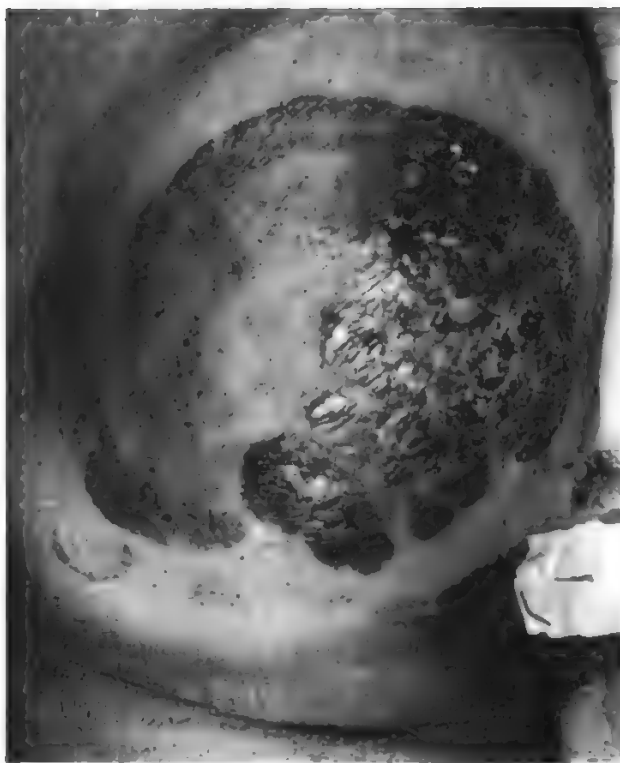



Fig. 4. Tipica chiazza di m. f.: lesione infiltrativa e nodulo-tumorale.

possono osservare tratti di cute sana, reperto morfologico caratteristico e quindi di alto valore diagnostico (fig. 4).

Attualmente si tende a schematizzare il decorso della m. f. in 3 fasi. La prima è caratterizzata dalle iniziali chiazze aspecifiche eritemato-squamose eczematiformi (in quanto spesso simulano l'eczema secco). Queste chiazze diventano infiltrate e rilevate (placche) nella seconda fase, mentre nella terza compaiono i noduli e i tumori.

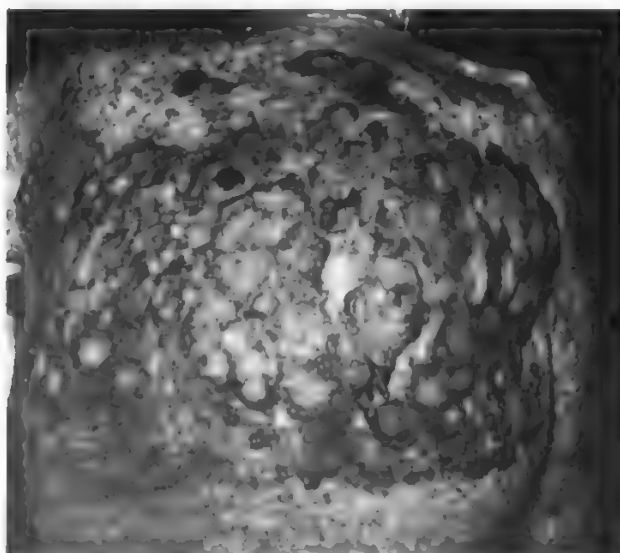



Fig. 5. M. f.: fase nodulo-tumorale.

Da ciò è derivata anche la distinzione in una «fase pretumorale» ed in una «fase tumorale» della m. f.

Talora le lesioni infiltrative possono ulcerarsi con perdita di sostanza anche notevole.

Le manifestazioni nodulo-tumorali possono insorgere su precedenti chiazze infiltrate o anche su cute apparentemente sana.

Le lesioni tumorali appaiono come rilievi nettamente demarcati, di numero e grandezza molto variabili, tondeggianti, ovoidali, talvolta allungati, con aspetti arciformi, anulari o a ferro di cavallo.

Nel loro aspetto più tipico sono rotondi, di colorito rosso-cupo o rosso-violaceo, a superficie liscia, con una depressione centrale, per cui hanno tradizionalmente evocato l'immagine di «pomodori maturi appoggiati sulla cute» (fig. 5). La consistenza è duro-elastica e talvolta, palpatoriamente, si può rilevare un prolungamento dell'infiltrazione anche in profondità, al di sotto e nel contesto delle chiazze. I tumori possono ulcerarsi in più punti e successivamente possono riparare spontaneamente con cicatrici lisce e pigmentate, mentre, contemporaneamente, in altre zone cutanee possono comparire nuovi elementi tumorali.

La descrizione riferita è quella del quadro clinico più comune e frequente, corrispondente alla forma della *m. f. polimorfa di Alibert-Bazin* (fig. 6).

Infatti, secondo la classica trattatistica francese, accanto a questa più caratteristica forma vi sarebbero altre due varianti cliniche.

La *m. f. a tumori d'emblée di Vidal-Brocq*, con anda-

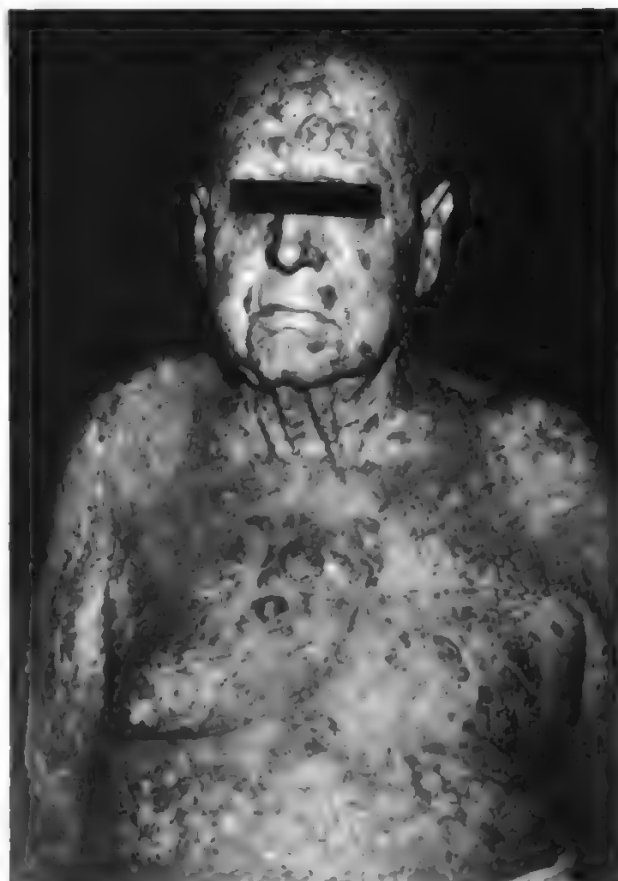



Fig. 6. M. f.: lesioni a placche, infiltrative e nodulo-tumorali.

mento più decisamente neoplastico, con assenza di eruzioni premicosiche e insorgenza primitiva di neoformazioni tumorali su cute apparentemente sana. Questa forma, contestata da molti AA., è, comunque, di osservazione eccezionale.

La *m. f. eritrodermica di Hallopeau-Besnier*, con rapida estensione e confluenza, su quasi tutto l'ambito cutaneo, delle chiazze eritemato-squamose (e piccole chiazze residue di cute normale nel contesto delle manifestazioni di eritrodermia), con un aspetto finale di eritrodermia esfoliativa generalizzata. Anche questa forma è di osservazione alquanto più rara rispetto alle forme polimorfe. Il prurito è sempre presente fin dall'inizio e diventa via via più intenso e diffuso: la pelle è secca e infiltrata in modo diffuso, alopecica e desquamante. Le unghie sono distrofiche.

Un'eritrodermia esfoliativa generalizzata con prurito, associata con una linfadenopatia diffusa e con la presenza in circolo di linfociti T atipici costituisce la triade della sindrome di Sézary (1938) (v. SÉZARY, SINDROME DI). Tale forma è da alcuni considerata come una proliferazione linfocitaria reattiva benigna, mentre da altri è considerata come una leucemia linfatica con esteso interessamento cutaneo. In effetti, del tutto recentemente, si tende a considerare la classica m. f. e la classica sindrome di Sézary come parti del gruppo dei linfomi cutanei a cellule T.

La difficoltà di distinzione tra queste due forme è sottolineata dal comune interessamento linfonodale e dalla presenza in entrambe le forme di cellule di Sézary circolanti: infatti anche nel 20-30% delle m. f. tipiche possono essere rilevati in circolo linfociti T atipici.

Importanti sono anche i rapporti fra m. f. e *mucinosi follicolare* (v.), o alopecia mucinosa di Pinkus, che consiste in una o più chiazze alopeciche localizzate al volto, al capillizio, al tronco o alle estremità, nettamente circoscritte, non pruriginose, talvolta finemente squamose e con aspetto infiltrativo. La loro evoluzione finale può avvenire eccezionalmente verso la m. f., ma, al contrario della parapsoriasi, questa forma può trasformarsi anche in altre ematodermie. Più spesso, però, la mucinosi follicolare si può osservare nel corso di una m. f. quale fenomeno associato.

Tra le manifestazioni extracutanee della m. f. va segnalato l'interessamento dei linfonodi con linfadeniti reattive aspecifiche (linfadenite dermatopatica o reticulosi lipomelanica di Pautrier e Woringer), o vere e proprie localizzazioni linfonodali del processo micosico.

Di riscontro più frequente è la linfopatia dermatopatica il cui significato clinico, però, è pressoché identico all'infiltrazione micosica linfonodale. Infatti la partecipazione linfonodale, nel contesto del quadro clinico, qualunque essa sia, è indicativa dell'avvenuto passaggio in circolo di cellule micosiche e quindi della presenza di localizzazioni viscerali.

La compromissione viscerale è più spesso un reperto autoptico, anche se da tempo è noto che possono essere interessati tutti gli organi: i polmoni (40-60% dei casi), le ossa (30-40%), gli occhi, il cavo orale e le vie aeree superiori (18-25%), il S.N.C. (20%) e, più raramente, gli apparati digerente, cardiovascolare e renale.

Diagnosi, classificazione e prognosi

Per una corretta valutazione del decorso della malattia nel singolo paziente, il Mycosis Fungoides Study Group ha proposto nel 1975 una classificazione TNM adottata anche, con parziali modifiche, dal Cutaneous T-Cell Lymphoma National Workshop (tab. I).

TAB. I. CLASSIFICAZIONE TNM

Classificazione	Descrizione
Tumore cutaneo	
T0	Lesioni sospette clinicamente o all'esame istologico.
T1	Placche limitate, papule o chiazze eczematose che interessano meno del 10% della superficie cutanea.
T2	Placche diffuse, papule o placche eritematose che interessano più del 10% della superficie cutanea.
T3	Tumore unico o multiplo.
T4	Eritrodermia generalizzata.
Linfonodi	
N0	Assenza di linfonodi periferici clinicamente abnormi con esame istologico negativo.
N1	Linfonodi periferici abnormi rilevati all'esame obiettivo, ma con esame istologico ancora negativo.
N2	Assenza di linfonodi periferici abnormi rilevati all'esame obiettivo, ma con esame istologico positivo.
N3	Linfonodi periferici abnormi rilevati all'esame obiettivo, con esame istologico positivo.
Sangue periferico	
B0	Cellule atipiche circolanti assenti o in numero al 5%.
B1	Cellule atipiche circolanti in numero maggiore al 5%.
Metastasi viscerali	
M0	Non interessamento di organi viscerali.
M1	Interessamento viscerale (conferma istologica e specificazione degli organi interessati).

Ai fini della prognosi hanno importanza: l'età, l'estensione dell'affezione e la sintomatologia. Fra questi criteri il più valido è quello dell'estensione della malattia.

Circa l'età, al di sopra dei 50 anni, la prognosi, a parità di altre condizioni, è più sfavorevole. Fra tutti i fattori, il malessere, indipendentemente dallo stadio, è un importante segno prognostico. L'estensione della malattia è in relazione al tipo di lesione cutanea, alla presenza o meno di linfadenopatie, all'eventuale interessamento del sangue periferico, dei linfonodi e degli organi viscerali.

Di assai pratica applicazione clinica e quindi di corrente impiego nella routine ci sembra la classificazione di Schein (1975) riportata da Rook, che prevede:

Stadio 0: Lesioni premaligne.
Stadio 1: Placca eritematosa o eritema generalizzato.
Stadio 2: Placca infiltrata o eritrodermia esfoliativa, o entrambe le condizioni associate.
Stadio 3: Tumori isolati o accompagnati da papule, placche, o eritrodermia generalizzata.
Stadio 4: Conferma istologica di un interessamento linfonodale.
Stadio 5: Interessamento viscerale: *a*) senza una fase leucemica; *b*) con una fase leucemica.

In tempi più recenti (1979), in alternativa alle precedenti classificazioni, e in analogia con lo *staging* del morbo di Hodgkin codificato nella conferenza di Ann Arbor nel 1971, è stata proposta dal Cutaneous T-Cell Lymphoma National Workshop una suddivisione in quattro stadi clinici, meglio corrispondenti alle diverse condizioni cutanee, linfonodali e viscerali (tab. II).

TAB. II. «STAGING» DEI LINFOMI CUTANEI A CELLULE T

Stadio	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1-2	1	0
IIB	3	0,1	0
III	4	0,1	0
IVA	1-4	2,3	0
IVB	1-4	0,3	1

Per quanto riguarda le lesioni cutanee, i tumori e l'eritrodermia generalizzata impongono una prognosi più severa rispetto alle lesioni a placche, in quanto più facilmente si accompagnano con lesioni viscerali. Se le placche sono localizzate, la prognosi è migliore rispetto a quelle diffuse.

In caso di interessamento dei linfonodi (ca. il 47% di tutti i pazienti) la sopravvivenza è minore: negli eritrodermici l'interessamento dei linfonodi è dell'80-90% dei casi.

L'esame del sangue periferico può rivelare linfociti T atipici in ca. il 20% dei pazienti e in quasi tutti i pazienti eritrodermici. I pazienti con elementi atipici circolanti presentano più frequentemente linfadenopatie e interessamenti viscerali.

Le localizzazioni negli organi interni si accompagnano alla prognosi peggiore (6-8 mesi di sopravvivenza).

Molte localizzazioni viscerali, non sono diagnosticabili solo nelle fasi tardive della malattia, ma sono un reperto autoptico.

In sintesi: si può per ora ritenere che quando si pone la diagnosi di m. f. già in molte zone del sistema reticoloendoteliale vi siano linfociti T atipici in piccole quantità, con interessamento viscerale ancora asintomatico. Ciò spiegherebbe perché il trattamento diretto esclusivamente sulle zone cutanee risulti statisticamente valido solo nel 10-20% dei casi.

In ogni variante clinica della malattia l'esito difficilmente è imputabile unicamente all'affezione, ma per lo più è invece dovuto (ca. il 50% di tutte le cause di morte) a malattie intercorrenti, quali sepsi secondarie.

In pratica la prima valutazione dello stadio clinico di malattia nei diversi casi esaminati viene formulata soprattutto in base a criteri clinicomorfologici integrati da esami citoistologici, ultramicroscopici e immunologici. Oltre all'anamnesi e all'esame obiettivo saranno valutati gli esami di laboratorio di routine includendo fra essi la biopsia di un linfonodo, un puntato sternale ed eventualmente la biopsia epatica. La peritoneoscopia con prelievi multipli mirati è un'indagine assai attendibile. Utili nella diagnosi differenziale i test cutanei per lo studio dell'immunità ritardata, che in genere risulta depressa.

Indispensabile un'accurata indagine radiologica. Tutti questi parametri sono maggiormente necessari nelle fasi avanzate della malattia e possono poi essere utilizzati per valutare i risultati dei trattamenti effettuati.

Per le localizzazioni della m. f. nei linfonodi, è stato prospettato l'impiego della linfografia, ma tale metodica è ancora discussa. La laparotomia postlinfografia permetterebbe di accertare le reali localizzazioni e di poter effettuare quindi delle ulteriori indagini bioptiche mirate. Lo *staging* clinico verrebbe così completato con uno *staging* laparotomico.

Parimenti, la scintigrafia e la T.A.C., eseguite per l'identificazione di una disseminazione extracutanea, non sono state ancora correntemente introdotte nella diagnostica della m. f.

Tali riserve sono giustificate dalla considerazione generale che la m. f., per un lungo periodo di tempo dal suo esordio, resta un'affezione prettamente cutanea, senza evidenti manifestazioni viscerali.

Anatomia patologica

Il quadro istopatologico della m. f. è abbastanza caratteristico, in qualsiasi fase della sua evoluzione. È però piuttosto difficile, e fonte di interpretazioni spesso anche discordanti, rilevare i segni istologici di presunzione per confermare un eritema premicosico (fig. 7).

Nello stadio micosico è essenziale un infiltrato diffuso nel derma medio e superficiale che verso l'alto raggiunge lo strato basale dell'epidermide formando in esso dei nidi cellulari (nidi epidermici di Darier e Pautrier) e vere e proprie teche (fig. 8). Tali ammassi, nel contesto di un'epidermide acantosica, edematosa e paracheratosica, sono costituiti da linfociti in formazioni ovoidali.

Questa *tendenza all'epidermotropismo* e soprattutto la presenza di grandi cellule mononucleate immature e atipiche (*cellule micosiche*) sono gli elementi citoistologici caratteristici della m. f. nella fase di stato.

Il *polimorfismo cellulare* (plasmacellule, eosinofili, linfociti, istiociti) è piuttosto una reazione secondaria con scarso significato diagnostico.

Gli elementi mononucleati atipici sono formati di scarso citoplasma e di nucleo ipercromico, irregolare e indentato: quest'ultimo, all'ultramicroscopio, appare «pieghettato», cerebriforme, con cromatina addensata a ridosso della membrana nucleare: gli elementi mononucleati in questione sono identici alle cellule di Sézary-Lutzner (linfociti atipici di tipo T) caratteristici della eritrodermia a linfociti T (o malattia di Baccaredda-Sézary) (v. SÉZARY, SINDROME DI). Pertanto viene suffragata l'ipotesi che la m. f. e la *sindrome di Sézary* siano condizioni morbose strettamente correlate: la prima un processo linfomatoso che coinvolge soprattutto la cute; la seconda, essenzialmente, una leucemia con interessamento cutaneo.

A tale proposito si deve ricordare che nella papulosi linfomatoide (da alcuni considerata come una variante della pitiriasi lichenoide e varioliforme acuta, da altri come linfoma a cellule T, da altri ancora risposta immunoblastica [immunoblasti T] della cute a un antigene ignoto) vi è un infiltrato con linfociti fortemente atipici sovrapponibile a quello della m. f.

Tale quadro istologico contrasta con l'usuale benignità di questa dermatite papulosa recidivante a decorso cronico e ad evoluzione talvolta ulcerativa, ma purtuttavia a prognosi per lo più favorevole.

Analogamente, nell'attinoreticulosi pagetoide o malattia di Woringer Kolopp (fotodermatite eritemato-papulosa talvolta

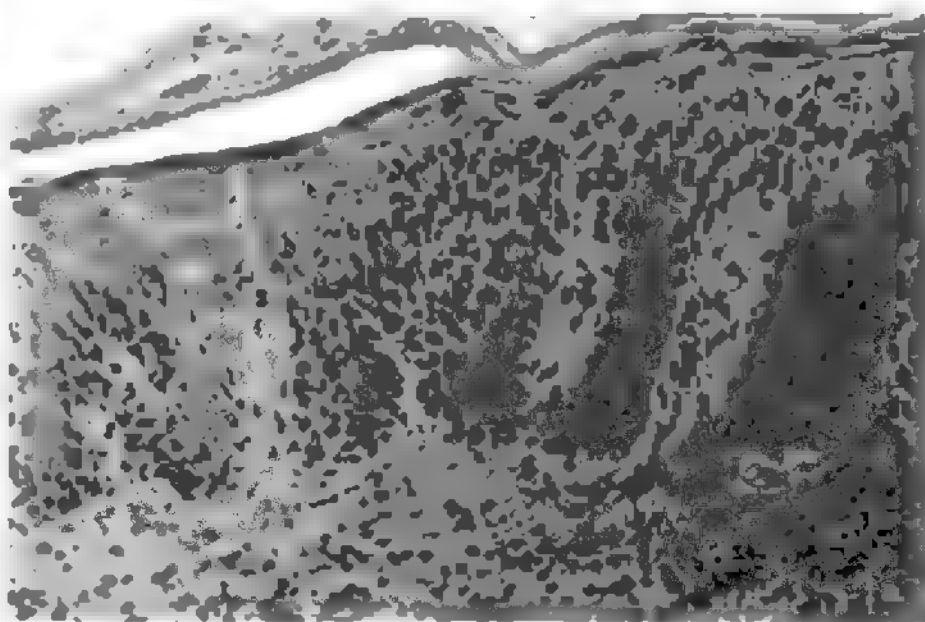
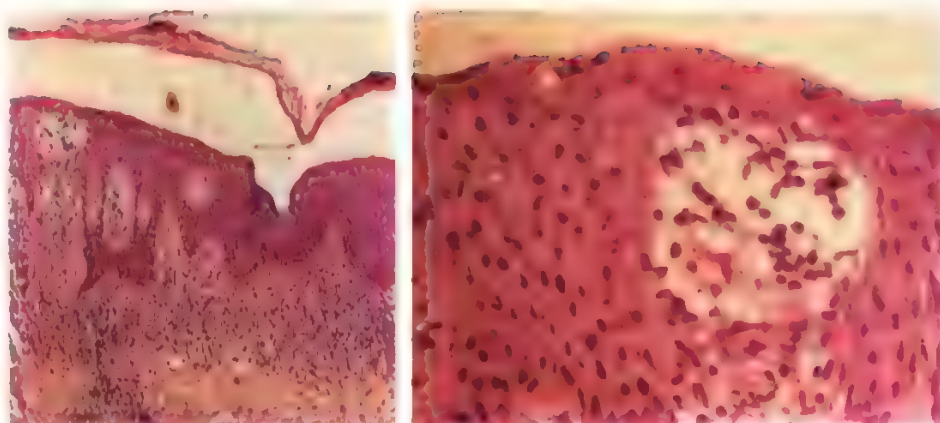



Fig. 7. Infiltrato micosico nel derma superficiale e papillare con notevole epidermotropismo.

Fig. 8. Epidermotropismo. *A sinistra*: si nota la presenza di un tipico nido di Darier e Pautrier. *A destra*: particolare della figura precedente.

evolvente in una vera e propria sindrome di Sézary) il quadro istologico e ultrastrutturale è sovrapponibile a quello della m. f.

Terapia

In considerazione dell'estensione e della lunga durata della malattia, è opportuno scegliere i medicamenti in rapporto ai vari stadi clinici, riservando quelli più attivi per le condizioni più avanzate.

La terapia della m. f. può essere locale o generale.

Tra le terapie locali segnaliamo le applicazioni di *mostarda azotata* (preparazione estemporanea di due fiale di cariolisina o mecloretamina in 40 ml di acqua) sotto forma di impacchi quotidiani o a giorni alterni, riducendone la frequenza in rapporto all'entità dei fenomeni di intolleranza locale; infatti assai frequente è la sensibilizzazione alla sostanza impiegata (nel 40% dei casi).

La risoluzione delle lesioni è per lo più buona e abbastanza duratura (nel 60-70% dei casi globali, con pressoché completa remissione nei soggetti in stadio T1).

Analoghe metodiche con il 5-fluorouracile, il tio-TEPA sotto occlusione, il B.C.G., etc., hanno dato risultati meno soddisfacenti. In alcuni particolari casi (forme circoscritte), e in concomitanza anche con altri trattamenti, si possono impiegare *steroidi per uso topico* sotto forma di creme o unguenti, soprattutto mediante medicazione occlusiva o per infiltrazioni intradermiche o intralesionali.

Allorquando i metodi suddetti si dimostrino inefficaci a controllare le inevitabili successive riprese del processo in qualche distretto, si ricorrerà alla *roentgenterapia superficiale* o, in caso di lesioni più infiltrate, alla *roentgenterapia profonda* o *semiprofonda*.

L'*elettronterapia* a irradiazione totale mediante acceleratore lineare di elettroni (*whole-body electronbeam irradiation*) permette un trattamento completo della superficie cutanea con bassa penetrazione (1 cm) e omogeneità nella ripartizione della dose.

Il trattamento radiante eseguito correttamente produce, per lo più, remissioni molto brillanti, con un'ottima tolleranza sotto il profilo ematologico (nell'80-90% dei casi). Il prurito scompare, le chiazze ed i tumori si appianano e l'apparente guarigione si protrae per alcuni mesi o anche per più di un anno, fino a quando non compaiono nuove lesioni che purtroppo si rivelano assai meno sensibili ai successivi trattamenti radianti fino ad arrivare a una radioresistenza totale.

Sembra che il trattamento associato (elettronterapia seguita da applicazione di mostarda azotata) possa dare risultati superiori.

Del tutto recentemente è stata introdotta nella terapia della m. f. negli stadi iniziali (I e II) un trattamento radiante che impiega i raggi U.V. a onde lunghe di tipo A in associazione alla contemporanea somministrazione per via generale di psoraleni e in particolare di metossalene (v.) o 8-MOP. Tale metodica comunemente denominata *PUVA* (*Psoralen Ultra-Violet A*), basata sull'inibizione della sintesi di DNA ed RNA a livello dell'epidermide, ha già dato incoraggianti risultati (nel 60-70% dei casi), facendo intravedere ulteriori possibilità nel trattamento di alcuni linfomi cutanei, e in particolare della m. f.

Recentemente, in luogo del metossalene, è stato con successo impiegato l'ac. retinoico (Vit. A acida), da solo o in associazione al trattamento con raggi U.V. tipo A.

I *corticosteroidi* per via generale sono soprattutto efficaci per migliorare le condizioni generali e per la cura del prurito in particolare, un po' meno per le manifestazioni infiltrative e tumorali, che pure possono quasi completamente regredire. Ma le recidive compaiono alla sospensione del farmaco («sindrome di rimbalzo») o anche durante il trattamento. Possibili le complicazioni infettive o tromboemboliche con tutti gli altri effetti topici e generali caratteristici della terapia steroidea.

Analoghi problemi pongono gli *antimitotici* per via generale, che possono essere somministrati prima, dopo o in associazione con la corticosteroidoterapia. Naturalmente si ricorrerà a essi specie in presenza di m. f. con compromissioni viscerali, ma il loro impiego non è mai risolutivo a lunga distanza.

Gli antimitotici possono essere impiegati singolarmente o anche associati fra loro in diversi protocolli polichemioterapici.

Gli agenti alchilanti (mecloretamina, ciclofosfamide e clorambucil) sono quelli più largamente impiegati. Fra i non alchilanti, il più usato è il metotrexate. Migliori effetti si hanno con gli antibiotici adriamicina e bleomicina, specie se somministrati per via e.v.

In taluni protocolli, infine, vengono associate con successo la vincristina, la vinblastina e l'epipodofillotossina (VP-16).

In corso di ulteriore studio sono terapie sperimentali, quali: la leucoferesi, l'impiego di globuline antitimocitiche (ATG), trattamenti sistemici di radioterapia, etc.

In sintesi: il trattamento della m. f. non può essere codificato, ma deve essere adattato caso per caso, utilizzando, successivamente e in associazione, i vari presidi terapeutici.

Bibliografia

Alibert J. L., *Description des maladies de la peau observées à l'hôpital St. Louis et exposition des meilleurs méthodes suivies pour leur traitement*, 1806, Barrois L'Ainé, Paris, p. 157.

Andersson E. B., *Acta Derm. Venereol. (Stockh.)*, 1976, Suppl. **56**, 22.
Berger C. L., Warburton D. *et al.*, *Blood*, 1979, **53**, 642.
Bleehen S. S., Vella Briffa D., Warin A. P., *Clin. Exp. Dermatol.*, 1978, **3**, 377.
Bluefarb S. M., *Cutis*, 1971, **7**, 393.
Broder S., Edelson R. L. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1976, **58**, 1297.
Broome J. D., Zucker-Franklin D. *et al.*, *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1973, **1**, 319.
Brouet J. C., Flandrin G., Seligmann M., *N. Engl. J. Med.*, 1973, **289**, 341.
Bunn P. A. jr., Fischmann A. B. *et al.*, *Cancer Treat. Rep.*, 1979, **63**, 713.
Castellino R. A., Hoppe R. T. *et al.*, *Cancer Treat. Rep.*, 1979, **63**, 581.
Clendenning W. E., Rappaport H., *Cancer Treat. Rep.*, 1979, **63**, 719.
Du Vivier A., Vonderheid E. C. *et al.*, *Br. J. Dermatol.*, 1978, **99**, 61.
Edelson R. L., *Dermatol. Update*, 1979, **195**.
Edelson R. L., *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1980, **2**, 89.
Edelson R. L., Berger C. L. *et al.*, *J. Invest. Dermatol.*, 1979, **73**, 548.
Edelson R. L., Raafat J. *et al.*, *Cancer Treat. Rep.*, 1979, **63**, 675.
Edelson R. L., Smith R. W. *et al.*, *J. Invest. Dermatol.*, 1973, **61**, 82.
Epstein E. H. jr., Levin D. L. *et al.*, *Medicine*, 1972, **51**, 61.
Erkmann-Balis B., Rappaport H., *Cancer*, 1974, **34**, 626.
Fuks Z., Hoppe R. T., Bagshaw M. A., *Bull. Cancer*, 1977, **64**, 683.
Fuks Z., Bagshaw M. A., Farber E. M., *Br. J. Dermatol.*, 1974, **90**, 355.
Fuks Z., Bagshaw M. A., Farber E. M., *Cancer*, 1973, **32**, 1385.
Gilchrest B. A., *Cancer Treat. Rep.*, 1979, **63**, 663.
Green M., Dalager N. A. *et al.*, *Cancer Treat. Rep.*, 1979, **63**, 597.
Griem M., Moran E. M. *et al.*, *Br. J. Cancer*, 1975, Suppl. II, **31**, 362.
Griem M., Tokars R. P. *et al.*, *Cancer Treat. Rep.*, 1979, **63**, 655.
Guccion J. G., Fischmann A. B. *et al.*, *Cancer Treat. Rep.*, 1979, **63**, 565.
Hoppe R. T., Cox R. S. *et al.*, *Cancer Treat. Rep.*, 1979, **63**, 691.
Hoppe R. T., Fuks Z., Bagshaw M. A., *Cancer Treat. Rep.*, 1979, **63**, 625.
Huberman M., Bunn P. A. *et al.*, *Cancer*, 1980, **45**, 1683.
Lamberg S. I., Bunn P. A. eds., *Cancer Treat. Rep.*, 1979, **63**, 561.
Lamberg S. I., Diamond E. L. *et al.*, *Arch. Dermatol.*, 1975, **111**, 457.
Lennert K., Stein H. *et al.*, *Br. J. Cancer*, 1975, suppl. 2, **31**, 1.
Levi J. A., Wiernik P. H., *Medicine*, 1975, **54**, 73.
Long J. C., Mihm M. C., *Cancer*, 1974, **34**, 1745.
Lukes R. J., Collins R. D., *Cancer*, 1974, **34**, 1488.
Lukes R. J., Parker J. W. *et al.*, *Semin. Hématol.*, 1978, **15**, 322.
Minna J. D., Roenigk H. H. jr., Glatstein E., *Cancer Treat. Rep.*, 1979, **63**, 729.
Molin L., Skogh M., Volden G., *Acta Derm. Venereol.*, 1978, **58**, 189.
Nisce L. Z., Safai B., Kim J. H., *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 1978, **4**, 594.
Price N. M., Hoppe R. T. *et al.*, *Cancer*, 1977, **40**, 2851.
Price N. M., Constantine V. S. *et al.*, *Br. J. Dermatol.*, 1977, **97**, 547.
Rappaport H., Thomas L. B., *Cancer*, 1974, **34**, 1198.
Roenigk H. H. jr., *Cancer Treat. Rep.*, 1979, **63**, 669.
Rosas-Uribe A., Variakojis D. *et al.*, *Cancer*, 1974, **34**, 634.
Schechter G. P., Bunn P. A. *et al.*, *Cancer Treat. Rep.*, 1979, **63**, 571.
Schein P., in Lutzner M. A. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1975, **83**, 534.
Sézary A., Bouvrain Y., *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphil.*, 1938, **45**, 254.
Stern R. S., Thibodeau L. A. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1979, **300**, 809.
Van Scott E. J., Grekin D. A. *et al.*, *Cancer*, 1975, **36**, 1613.
Van Scott E. J., Kalmanson J. D., *Cancer*, 1973, **32**, 18.
Vonderheid E. C., Van Scott E. J. *et al.*, *Arch. Dermatol.*, 1977, **113**, 454.
Whang-Peng J., Bunn P. *et al.*, *Cancer Treat. Rep.*, 1979, **63**, 575.

LUIGI VALENZANO

MICOTOSSINE

F. *mycotoxines*. - I. *mycotoxins*. - T. *Mykotoxine*. - S. *micotoxinas*.

Il termine generico *micotossine* può essere riferito a tutti i principi tossici contenuti nei miceti. I miceti sono classificabili in macroscopici (ad es. *Amanita phalloides*) e microscopici. Non sarà fatto riferimento, in questa voce, ai tossici contenuti in funghi velenosi (v. FUNGHI VELENOSI), né ad altre intossicazioni da funghi macroscopici, come l'ergotismo (v.) da ingestione di segale cornuta (v.). Le m. che vengono prese qui in considerazione comprendono le sostanze velenose che sono frequente causa di intossicazioni dovute ad ingestione di alimenti contaminati da muffe microscopiche. Le m. possono rimanere in forma attiva in un alimento anche dopo processi di sterilizzazione del cibo. Nell'uomo inducono raramente micotossicosi, ma sono spesso causa di gravi intossicazioni, frequentemente anche letali, nel bestiame allevato con farine inquinate. Tra queste le più facili a dare intossicazioni sono le farine d'arachidi, inquinate da *Aspergillus flavus*, una muffa i cui metaboliti tossici, le *aflatossine*, hanno azione epatotossica ed epatocarcinogena, con potenzialità superiori a quelle del benzopirene e della dimetilnitrosamina. Le farine contenenti *aflatossine* sono state spesso causa di morte per migliaia di tacchini, anatroccoli, pulcini, suini, bovini e ovini.

Le *aflatossine* sono una miscela di quattro m.: l'aflatossina B, B_1, G e G_1 (B e G, dalla fluorescenza *blue* e *green*); la più tossica è la B_1. *Aspergillus flavus* sintetizza aflatossine e altre tossine; le aflatossine sono solo un gruppo delle numerose tossine prodotte da funghi del genere *Aspergillus* (*A. candidus, clavatus, flavus, terreus, versicolor*) e *Penicillium* (*P. citrinum, islandicum, puberulum, rubrum, urticae*, etc.).

Fra le più tipiche alterazioni indotte dalle m. sono: l'infiltrazione grassa del fegato, lesioni dell'epatocita, processi proliferativi dei dotti biliari, quadri di cirrosi biliare ed epatomi (indotti questi ultimi in anatroccoli alimentati con farina inquinata con aflatossina); tumori maligni del fegato sono stati ottenuti nel ratto alimentato con farine contaminate con aflatossine. Queste m. hanno dimostrato di inibire la sintesi epatica di DNA e la RNA-polimerasi. Una concentrazione di 7-10 p.p.m. nella dieta è letale per gli animali da cortile.

Poiché, oltre alle arachidi, possono essere contaminati da *Aspergillus flavus* anche il granoturco e altri cereali, si comprende la preoccupazione che nasce dalla possibilità che *micotossicosi* siano indotte anche nell'uomo. È stata avanzata l'ipotesi che l'alta incidenza di cancro epatico primitivo fra i *Bantù* e il cancro esofageo, endemico fra gli stessi, possano essere collegati a m. assunte con gli alimenti.

Le *aflatossine* hanno la particolarità di essere intensamente fluorescenti, e ciò consente la loro facile identificazione e l'agevole valutazione quantitativa anche di piccolissime quantità delle medesime negli alimenti.

Bibliografia

Butler N. H., *J. Pathol. Bacteriol.*, 1966, **91**, 277.
Goldblatt L. A., *Aflatoxin*, 1966, Academic Press, London.
IUPAC, *Int. Symposium of Control of Mycotoxins*, 1972, Kingalv, Göteborg.
Micotoxicoses I, *Human Diseases*, in *Nutr. Rev.*, 1962, **20**, 337.
Micotoxicoses II, *Animal Diseases*, in *Nutr. Rev.*, 1962, **20**, 339.
Purchase I. F. M., *Food Cosmet. Toxicol.*, 1972, **10**, 531.
Sapeika B. A., *Farmacologia e tossicologia degli alimenti*, 1974, Tamburini, Milano.
Schoental R., *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1967, **7**, 343.

BIAGIO LOSCALZO

MICROBIOLOGIA

F. *microbiologie.* - I. *microbiology.* - T. *Mikrobiologie.* - S. *microbiología.*

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Antibiogramma	ANTIBIOGRAMMA (II, 132)
Antibiotici prodotti da microrganismi	ANTIBIOTICI (II, 144)
Antisepsi e asepsi	ANTISEPSI E ASEPSI (II, 368)
Antisettici e disinfettanti	ANTISETTICI E DISINFETTANTI (II, 384)
Batteriofago	BATTERIOFAGO (II, 1964)
Batteriologia	BATTERIOLOGIA e relativo quadro sistematico (II, 2000)
Ciclo biologico dell'azoto	AZOTO (II, 1805)
Ciclo biologico del carbonio	CARBONIO (III, 716)
Colorazione	BATTERIOLOGIA (II, 2161); COLORAZIONE (IV, 691); MICOLOGIA
Disinfezione	DISINFEZIONE (V, 324)
Filtrazione	BATTERIOLOGIA (II, 2148); FILTRAZIONE E ULTRAFILTRAZIONE (VI, 1645); STERILIZZAZIONE; VIROLOGIA
Genetica dei microrganismi	BATTERIOLOGIA (II, 2110); MICOLOGIA; VIROLOGIA; v. anche: BATTERIOFAGO
Immunità	IMMUNITÀ e relativo quadro sistematico (VII, 1351)
Infezione	INFEZIONE (VI, 1839)
Micologia	MICOLOGIA e relativo quadro sistematico; MICOSI
Microscopia	MICROSCOPIA E MICROSCOPIO; MICROSCOPIA ELETTRONICA
Protozoi	PROTOZOI
Rickettsie	RICKETTSIE; RICKETTSIOSI
Sistematica microbiologica	BATTERIOLOGIA (II, 2128); MICOLOGIA; PROTOZOI; VIROLOGIA
Spirochete	SPIROCHETE; BORRELIA GENERE (III, 71); LEPTOSPIRA GENERE (VIII, 1420); SPIROCHAETA GENERE; TREPONEMA GENERE
Sterilizzazione	STERILIZZAZIONE; BATTERIOLOGIA (II, 2148)
Tecniche microbiologiche	BATTERIOLOGIA (II, 2138); COLTURE DI TESSUTI (IV, 730); FILTRAZIONE E ULTRAFILTRAZIONE (VI, 1645); ANIMALI DA LABORATORIO (I, 2309); MICOLOGIA; VIROLOGIA
Virologia	VIROLOGIA e relativo quadro sistematico.

Per i principali microrganismi patogeni v. le voci relative e le malattie da essi provocate.

La microbiologia è la disciplina che si occupa dello studio dei *microrganismi*, denominazione con la quale si comprendono tutti gli esseri unicellulari, distinguibili in microrganismi *eucarioti*, caratterizzati da un'architettura cellulare che ripete quella della cellula degli esseri pluricellulari (animali e vegetali) e rappresentati dalle *alghe*, dai *miceti* e dai *protozoi*, e in microrganismi *procarioti*, che hanno una struttura cellulare caratterizzata da minori dimensioni e da una minore complessità di espressioni morfologiche, rappresentati, a loro volta, dai *batteri* e dalle *alghe blu-verdi*.

I microrganismi sono praticamente ubiquitari in natura e la loro presenza è indispensabile in diversi momenti essenziali per la vita degli esseri pluricellulari, uomo compreso. Molti di essi intervengono come agenti determinanti nei cicli della materia, sono i protagonisti di importanti trasformazioni geochimiche e portano a termine processi biologici (fermentazioni) di notevole interesse economico. Alcuni sono in grado di moltiplicarsi in seno ai tessuti di organismi vegetali o animali provocando, con vari meccanismi, diversi processi morbosi. Sono questi i microrganismi *patogeni*.

La multiforme presenza dei microrganismi in diversi momenti fondamentali di numerosi processi, condizionanti a loro volta la vita di tutti gli esseri presenti sul nostro pianeta, ha fatto nascere differenti settori di ricerca, che fanno capo a diverse discipline, ormai formalmente istituzionalizzate anche a livello di insegnamento universitario (m. agraria e tecnica, m. industriale, m. lattiero-casearia, chimica delle fermentazioni e batteriologia industriale, etc.).

Dei microrganismi patogeni per l'uomo si occupa la m. medica; tra questi i più numerosi sono i batteri, ma se ne ritrovano anche tra i protozoi e i miceti microscopici.

La m. comprende anche la virologia (v.), disciplina che si occupa dello studio dei virus, i quali costituiscono un gruppo *sui generis* di organizzazioni biologiche, caratterizzate da un livello subcellulare di strutturazione e che sono, pertanto, in grado di esprimere il loro potenziale biologico solo se inserite nei circuiti metabolici di una cellula (parassiti endocellulari obbligati).

La storia della m. coincide largamente, almeno fino ai primi decenni del nostro secolo, con la storia della batteriologia (v.), e della batteriologia medica in particolare, ed è stata caratterizzata da uno sviluppo delle conoscenze connotato da motivazioni e interessi, centrati più su quello che i microrganismi fanno (in relazione alle malattie, all'agricoltura, a vari processi industriali) che su ciò che i microrganismi sono.

La m., in altre parole, si è, almeno inizialmente, evoluta come scienza applicata o, meglio, come applicazione di singole conoscenze scientifiche ad una serie divergente di problemi pratici pressanti, e questo prima ancora della creazione di una base comune di conoscenze generali.

Questo approccio «empirico» alla soluzione dei diversi problemi microbiologici si è accompagnato alla soluzione di una serie di problemi di tecnica microbiologica, il che ha, a sua volta, consentito di porre nuovi problemi e di esplorarli. Basti per tutti ricordare come la messa a punto dei «filtri sterilizzanti» per la rimozione dei batteri da un mezzo liquido abbia consentito poi la scoperta dei virus, la cui iniziale definizione fu appunto basata sulla caratteristica «filtrabilità».

L'approccio empirico, e lo sviluppo tecnico dei metodi di indagine come base per l'acquisizione di nuove conoscenze, hanno caratterizzato la m. come scienza sperimentale per eccellenza e, come tale, dotata di un notevole potenziale sia a livello della capacità di incidere praticamente sulle condizioni di vita sia come matrice di nuovi orizzonti conoscitivi.

Molto spesso l'applicazione empirica, a problemi contingenti, di conoscenze microbiologiche, ancora incompletamente definite a livello di dottrina scientifica, ha consentito la soluzione pratica dei problemi stessi avviando contemporaneamente il movimento di pensiero necessario all'approfondimento scientifico e alla speculazione teorica in nuovi campi del sapere biologico.

Così, ad es., il chiarimento dell'etiologia microbica delle malattie da infezione ha consentito l'applicazione di una serie di efficaci misure di profilassi generale prima ancora che potessero essere chiariti i vari meccanismi di azione patogena, ponendo al tempo stesso le basi metodologiche dello studio epidemiologico delle malattie infettive; l'impiego di vaccini e sieri nella profilassi e nella terapia di tali malattie ha preceduto di gran lunga l'acquisizione delle conoscenze immunologiche di base, rappresentando lo stimolo culturale fondamentale per la nascita e l'evolu-

zione dell'immunologia come disciplina autonoma; la scoperta di potenti farmaci antimicrobici ha sovente anticipato il chiarimento del loro meccanismo d'azione, fornendo contemporaneamente le basi sperimentali su cui si è poi sviluppato l'edificio culturale della chemioterapia.

Una svolta decisiva nello sviluppo delle conoscenze microbiologiche di base e nell'evoluzione dell'aspetto generale e teorico degli studi microbiologici si è verificata sul finire degli anni '40, con l'incontro tra genetica e m. e, più precisamente, con la trasposizione dei problemi genetici a livello dei modelli di studio microbiologici, batterici in particolare.

Soprattutto i batteri, infatti, per la rapidità del ritmo di moltiplicazione e l'aploidicità del patrimonio genetico, hanno rappresentato il modello di studio fondamentale su cui è stata costruita l'impalcatura teorica della moderna genetica molecolare, che i recenti progressi nello studio delle macromolecole (acidi nucleici e proteine) hanno consentito di verificare sperimentalmente.

Non solo, ma le conoscenze di genetica batterica e la elaborazione metodologica e teorica sulle funzioni delle diverse macromolecole a livello della cellula procariotica, hanno rappresentato la base per la moderna esplorazione della biologia della cellula eucariotica che si è avvalsa, e si avvale tuttora, in maniera determinante, del modello di studio offerto dai virus animali. Questi formano il ponte naturale tra m. e biologia cellulare, in conseguenza della loro duplice posizione, che da un lato li fa partecipi, in quanto unità genetiche autonome, delle proprietà dei microrganismi e, dall'altro, li rende funzionalmente ed evolutivamente legati alla cellula ospite da cui dipendono per i circuiti metabolici essenziali.

La recente messa a punto delle tecniche di *clonazione*, mediante le quali è possibile trasferire frammenti di materiale genetico di diversa origine in plasmidi batterici, con la possibilità di ottenere l'espressione di uno o più geni, individuati per l'utilità del loro prodotto terminale, in una popolazione batterica, la cui dimensione numerica è limitata soltanto dalle possibilità tecniche di garantirne la moltiplicazione, ha aperto inoltre una nuova strada all'ingegneria genetica, strada il cui potenziale pratico e conoscitivo è ancora difficilmente precisabile in confini delineati.

L'inserimento del gene umano che codifica l'insulina, o l'ormone somatotropo, o l'interferone, in plasmidi batterici, e l'ottenimento di popolazioni batteriche in grado di sintetizzare *in vitro* i relativi prodotti terminali, sono i primi successi di una tecnica di ingegneria molecolare che ha posto, tra l'altro, una serie di problemi etici e politici insospettati, per il potenziale apparentemente illimitato che essa fornisce alla sperimentazione biologica.

All'inizio degli anni '80, la m., nata ed evolutasi inizialmente come scienza applicata, si presenta quindi come un complesso corpo di conoscenze che comincia chiaramente a delineare una solida base scientifica generale, e la cui evoluzione si presenta in grado di incidere in maniera decisiva sulla condizione umana ed entro limiti che sembrano dipendere esclusivamente dalla capacità e dalla fantasia dei ricercatori.

L'apporto della genetica e della biochimica delle macromolecole ha fatto della m. (e della virologia in particolare) una delle frontiere più avanzate della biologia e, al tempo stesso, lo sviluppo delle conoscenze di base nel settore delle discipline microbiologiche ha consentito di riproporre in termini molecolari una serie di problemi pratici, anche di interesse medico (dal meccanismo di azione delle tossine microbiche a quello degli antibiotici e degli altri farmaci antimicrobici), fornendo nuove prospettive di risposta ad antichi quesiti.

Nel settore medico, in particolare, eradicate ormai, o rese controllabili, le grandi malattie infettive epidemiche, che per secoli hanno costituito una remora allo sviluppo demografico ed economico di intere popolazioni, le prospettive delle ricerche microbiologiche riguardano fondamentalmente: 1) il controllo delle infezioni endogene e, soprattutto, delle infezioni da batteri (e microrganismi in genere) opportunisti; 2) il controllo delle infezioni nei soggetti immunodepressi; 3) la messa a punto di farmaci sempre più efficaci e meno tossici, nonché in grado di contrastare la selezione di mutanti resistenti. Nel settore della virologia, in particolare, i prossimi decenni si confronteranno con il problema dell'individuazione di farmaci antivirali in grado di colpire bersagli virus-specifici, senza ledere il metabolismo della cellula ospite; con la messa a punto di vaccini formati dai soli antigeni protettivi dei virus, prodotti eventualmente *in vitro* mediante tecniche di clonazione; nonché con il chiarimento del ruolo dei virus nell'oncogenesi umana e con i mezzi per contrastare l'oncogenesi stessa.

I prossimi decenni saranno decisivi anche a livello della m. agraria e tecnica e della m. industriale, soprattutto per quanto riguarda l'utilizzazione dei microrganismi per la produzione di proteine da scorie azotate; per il ruolo dei microrganismi nello smaltimento dei rifiuti industriali; per lo sfruttamento industriale del potenziale sintetico dei microrganismi, a sua volta integrabile senza confini teorici dalle tecniche di clonazione, per la produzione, in massa e a basso costo, di sostanze (proteine) ad attività biologica peculiare (ormoni, enzimi, etc.), oggi ottenibili solo in piccole quantità e a costi elevati.

Considerato il cammino delle conoscenze microbiologiche, e la messe di problemi risolti nei vari settori di ricerca in poco più di cento anni trascorsi dall'opera fondamentale di Pasteur, non è assurdo ritenere che molte di quelle che oggi si considerano prospettive potranno divenire realtà operanti in un futuro non lontano.

Bibliografia

Davis B. D., Dulbecco R., Eisen H. N., Ginsberg H. S., Wood W. B., *Microbiology*, 1973, 2 ed., Harper & Row, New York.
Dulbecco R., *Contribution of Microbiology to Eucaryotic Cell Biology: New Directions for Microbiology*, in *Microbiol. Rev.*, 1979, **43**, 443-452.
Grobstein C., *A Double Image of the Double Elix. The Recombinant-DNA Debate*, 1979, Freeman, San Francisco.
La Placa M., *Principi di microbiologia medica*, 1979, 3 ed., Esculapio, Bologna.
McNeil W. H., *Plagues and Peoples*, 1976, Doubleday, New York.
Stanier R. Y., Doudoroff M., Adelberg E. A., *The Microbial World*, 1970, 3 ed., Prentice Hall, Englewood Cliffs, N. J.
Wilson G. S., Miles A., *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity*, 1975, 6 ed., Arnold, London.

MICHELE LA PLACA

MICROCHIMICA

F. *microchimie*. - I. *microchemistry*. - T. *Mikrochemie*. - S. *microquímica*.

Per *microchimica* s'intende quella parte della chimica che tratta l'analisi e la trasformazione chimica di quantità il più possibile ridotte di sostanza.

Tali quantità variano sensibilmente a seconda del tipo di procedimento chimico che si esegue su una determinata sostanza. In chimica analitica il limite è costituito dalla sensibilità del metodo di analisi impiegato; nei metodi sintetici, dalle dimensioni minime delle apparec-

chiature utilizzabili senza pericolo di perdita e contaminazione dei prodotti adoperati od ottenuti. Ne risulta l'impossibilità di operare sempre una netta distinzione tra metodi macro- e microchimici, anche perché spesso le metodologie microchimiche non sono del tutto differenti da quelle macrochimiche, ma rappresentano unicamente la realizzazione di queste in scala ridotta. È comunque ormai consuetudine impiegare il prefisso micro- per ogni processo chimico inerente a quantità di sostanza tali che, utilizzate nei normali procedimenti chimici, renderebbero questi inattendibili perché poco sensibili e accurati.

La *m. sintetica*, o più in generale le trasformazioni chimiche di quantità assai piccole di sostanza, vengono realizzate in apparecchiature assai ridotte, simili a quelle impiegate per quantità maggiori, ma con opportune modifiche volte a minimizzare i trasferimenti di materia e quindi a permettere nello stesso recipiente di reazione operazioni quali filtrazione, distillazione, cristallizzazione, etc.

Comunque il campo di più spiccata utilizzazione della m. è senza dubbio la chimica analitica. In questo settore occorre sfruttare, sia per il riconoscimento (analisi qualitativa) sia per il dosaggio (analisi quantitativa), reazioni chimiche assai sensibili e selettive per la specie chimica in esame.

La *microanalisi qualitativa* si avvale con successo della tecnica degli *spot-tests*, basata sull'evidenziazione di una reazione per lo più cromatica tra una goccia della soluzione contenente la sostanza da ricercare e una goccia di un opportuno reattivo su una piastra di porcellana o su carta da filtro. Oggigiorno è reperibile in commercio una grande varietà di speciali cartine reattive dotate di grande selettività e preparate in maniera da permettere direttamente l'osservazione della reazione per apposizione di una goccia di soluzione sulla cartina. Questa tecnica viene impiegata specie nel campo della chimica inorganica. La microanalisi qualitativa organica utilizza, in particolare, tecniche di *separazione cromatografica su carta e su strato sottile*, basate su processi differenziali di adsorbimento o di ripartizione tra due solventi immiscibili (v. CROMATOGRAFIA); tecniche di separazione cromatografiche su colonna del diametro di pochi millimetri, basate su processi di adsorbimento o di scambio ionico, che comportano l'impiego di alte pressioni di eluizione (HPLC: *High Pressure Liquid Chromatography*); tecniche di separazione elettroforetica su gel di poliacrilamide (v. ELETTROFORESI).

La *microanalisi quantitativa* si avvale ormai sempre meno frequentemente di metodi che derivano dalla realizzazione su scala micro delle tradizionali metodiche analitiche gravimetriche e volumetriche, per la notevole incidenza degli errori sperimentali sul risultato dell'analisi; si ricorre per lo più a metodi analitici strumentali. Tra i metodi ottici più importanti vanno annoverati la *spettrofotometria di assorbimento nel visibile e nell'ultravioletto* (v. FOTOMETRIA), che permette l'analisi rapida e accurata di soluzioni anche molto diluite di sostanze per lo più organiche in grado di assorbire energia radiante; la *fluorimetria* (v. FOTOMETRIA), basata sulla misura della radiazione di fluorescenza emessa da soluzioni di composti organici irradiati da luce di opportuna lunghezza d'onda e che consente l'analisi di sistemi estremamente diluiti; la *turbidimetria* e la *nefelometria* (v. FOTOMETRIA), che prevedono la misura della luce diffusa da campioni torbidi; la *spettrofotometria di assorbimento atomico* (v. FOTOMETRIA), specifica per la determinazione di quantità assai piccole di elementi, previa trasformazione allo stato atomico.

I metodi microelettroanalitici di più vasta applicazione sono quelli *potenziometrici* e *polarografici* (v. POLAROGRAFIA). I primi hanno assunto grande sviluppo per la realizzazione di microelettrodi estremamente sensibili e selettivi, che permettono lo studio di sistemi assai ridotti in volume e diluiti. L'analisi polarografica con un microelettrodo polarizzabile (a goccia di mercurio o di platino rotante) è applicabile a tutte le sostanze in grado di subire un processo redox (v. OSSIDORIDUZIONE).

Tra le metodiche di analisi quantitativa, quelle applicabili a quantità estremamente ridotte (fino a concentrazioni di 10^{-11} mol/l) con notevole accuratezza sono le *tecniche radiochimiche*.

Particolare importanza, nel riconoscimento delle sostanze organiche e nella valutazione della loro purezza, riveste la *microanalisi elementare*, che ha lo scopo di determinare la composizione percentuale di un composto in relazione agli elementi costituenti. Tale analisi si avvale per lo più di metodi strumentali semi- o completamente automatizzati, che permettono di eseguire la determinazione su quantità anche inferiori al milligrammo.

Anche il settore biologico ha ricevuto negli ultimi anni un enorme contributo dallo sviluppo e dal miglioramento delle tecniche microchimiche. È stato così possibile studiare composti di elevato interesse biologico (ormoni, enzimi, etc.) reperibili in quantità estremamente piccole. In particolare poi è da considerare fondamentale l'apporto dei metodi microanalitici al campo delle analisi cliniche, specie per quanto riguarda la realizzazione, accanto ad una notevole accuratezza, di apprezzabile economia di tempo, di reattivi e di prelievo di campioni organici, ciò soprattutto grazie all'impiego di tecniche enzimatiche (v. ENZIMI, *metodi enzimatici in chimica clinica*).

Occorre infine ricordare il perfezionamento dei metodi di valutazione delle più importanti costanti fisiche e chimicofisiche dei composti, volto alla realizzazione di tecniche di misura su campioni molto ridotti. Tra le più comuni vanno annoverate la *microdeterminazione del punto di fusione, del punto di ebollizione, del potere rotatorio specifico, della densità, dell'indice di rifrazione*.

Bibliografia

Alimarin I. P., Petrikova M. N., *Inorganic Ultramicro-analysis*, 1964, Macmillan, New York.

Belcher R., *Instrumental Organic Elemental Analysis - Analysis of Organic Materials*, XIII, 1977, Academic Press, London.

Belcher R., *Submicro Methods of Organic Analysis*, 1966, Elsevier, Amsterdam.

Cheronis N. D., Ma T. S., *Organic Functional Group Analysis by Micro and Semimicro Methods*, 1964, Wiley-Interscience, New York.

El-Badry H. M., *Micromanipulators and Micromanipulation*, 1963, Academic Press, New York.

Ingram G., *Methods of Organic Elemental Microanalysis*, 1962, Chapman & Hall, London.

Kainz G., *International Symposium on Microtechniques-Graz*, 1971, Pergamon, London.

Korenman I. M., *Introduction to Quantitative Ultramicroanalysis*, 1965, Academic Press, New York.

Ma T. S., Horak V., *Microscale Manipulations in Chemistry*, 1976, Wiley-Interscience, New York.

Meinke W. W., Scribner B. F., *Trace Characterization*, 1967, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C.

Morrison G. H., *Trace Analysis: Physical Methods*, 1965, Wiley-Interscience, New York.

Natelson S., *Microtechniques of Clinical Chemistry*, 1961, 2 ed., Thomas, Springfield.

Schneider F. L., *Qualitative Organic Microanalysis*, 1964, Academic Press, New York.

Sorum C. H., Lagowski J. J., *Introduction to Semimicro Qualitative Analysis*, 1977, 5 ed., Prentice Hall, Englewood Cliff.

Tolg G., *Ultramicro Elemental Analysis*, 1970, Wiley-Interscience, New York.

Wootton I. D. P., *Microanalisi nella biochimica medica*, 1976, Pensiero Scientifico, Roma.

ANNA MAZZEO FARINA

MICROCHIRURGIA

F. *microchirurgie.* - I. *microsurgery.* - T. *Mikrochirurgie.* - S. *microcirugia.*

SOMMARIO

Introduzione

L'impiego di mezzi d'ingrandimento e la strumentazione delicata che ne deriva furono dapprima circoscritti alla chirurgia dell'orecchio. Lo svedese Nylen (1954) è considerato il primo ad avere introdotto l'uso del microscopio in chirurgia, nel 1921. Dopo un'appropriata preparazione sperimentale degli orecchi del coniglio, egli usò il microscopio come aiuto nel trattamento dell'otite cronica e delle pseudofistole. L'impiego del microscopio come mezzo per migliorare la visualizzazione di strutture minute è rimasto circoscritto al campo della otochirurgia fino al 1946, quando Perritt (1950) descrisse per primo la sua utilizzazione nella chirurgia dell'occhio. Ma soltanto nel 1960 Jacobson e Suarez lo applicarono alla riparazione di piccoli vasi e introdussero il termine «microchirurgia».

Tuttavia la più spettacolare applicazione della m. seguì la dimostrazione sperimentale (ad opera di Goldwyn, Lamb e White [1963], Buncke [1966], Lee e Fisher [1961, 1965, 1967], Daniller e Bucholz [1968], Strauch e Murray [1967], Krizek *et al.* [1965]) che era possibile reimpiantare con successo e/o trasferire parti od organi totalmente amputati. Lavorando su piccoli animali di laboratorio (ratti e conigli) si ottenne il ripristino del flusso vascolare usando il microscopio operatore come mezzo per migliorare la visualizzazione dei vasi del calibro da 0,5 a 2 mm. Si idearono e si perfezionarono strumenti speciali finissimi e materiali di sutura. Questi iniziali successi di laboratorio dimostrarono che era possibile mantenere pervi vasi suturati del calibro di 0,5-2 mm. Ciò portò nel 1968 alla prima comunicazione nella letteratura anglosassone del caso di un pollice riattaccato dopo totale amputazione. Ma già nel 1963, Chien, in Cina, aveva reimpiantato una mano.

Il trasferimento di tessuti, invece, fu ritardato dalla necessità di approfondire l'esame dell'anatomia dei siti potenziali di prelievo (*donor sites*). Così, nel 1972, Harii (cfr. Harii, in Daniller e Strauch, 1976) trasferì con successo un lembo libero di cuoio capelluto utilizzando l'arteria e la vena temporali superficiali, e l'anno successivo la letteratura inglese fu di nuovo arricchita dalle comunicazioni di Daniel e Taylor (1973), di O'Brien (1973), e poi di molti altri, del trasferimento, eseguito con successo, di un lembo inguinale sull'asse dei vasi circonflessi iliaci superficiali. Da allora abbiamo assistito ad una vera esplosione di comunicazioni riguardanti sia reimpianti che trasferimenti (innesti vascolarizzati), dal reimpianto di parti di dita della mano a quello della mano intera, dell'arto superiore, e all'innesto vascolarizzato di ogni varietà di tessuti compositi: muscoli, lembi cutanei, ossa, nervi, etc. Tutto ciò è stato accompagnato da un rinnovato interesse per lo studio della vascolarizzazione della cute e di altri potenziali distretti di prelievo. Lo sviluppo concomitante della chirurgia del lembo miocutaneo ha contribuito a rivoluzionare la moderna chirurgia plastica e ricostruttiva.

Le tecniche e gli accorgimenti della m. sono acquisiti preferibilmente prima in laboratorio e solo in secondo tempo trasferiti in camera operatoria. Usando animali relativamente poco costosi, come il ratto e il coniglio, è possibile raffinare considerevolmente la propria abilità microchirurgica e raggiungere percentuali di pervietà delle anastomosi dell'ordine del 90% per ciò che riguarda vasi del calibro esterno di 2-3 mm (come i vasi femorali del coniglio e l'aorta del ratto) fino a vasi del calibro esterno di 0,5 mm (come i vasi femorali del ratto).

Strumentario

Fortunatamente gli strumenti richiesti in laboratorio, se si esclude il microscopio operatore, sono piuttosto elementari e possono essere acquistati relativamente a buon mercato.

Pinze

Pinze da orologiaio o da gioielliere, le cui punte delicate si rovinano facilmente, sono meno costose se si acquistano direttamente da un grossista di gioielleria. Le pinze più frequentemente usate sono le n. 3 o 3C, impiegate per serrare le suture, e la n. 5, impiegata per la contropressione e per la dilatazione vascolare al momento del passaggio dell'ago, perché non accada che la parete anteriore sia inavvertitamente suturata alla posteriore. Sono disponibili anche pinze più sofisticate e costose, ma per il buon esito dell'operazione il loro uso non è obbligatorio.

Porta-aghi

Per prima cosa il chirurgo, maneggiando lo strumento, vedrà quale gli riesca più comodo. Alcuni operatori saranno più a loro agio con un porta-aghi a punta ricurva, altri con uno retto. Lo strumento deve essere tenuto come un lapis e ciò fa sì che i porta-aghi preferibili sono proprio quelli a lapis (*pencil type needle holders*) e quelli tipo *barraquer* a corpo rotondo. La mano deve essere tenuta in posizione di riposo e tutti i movimenti debbono essere limitati alle dita. La lunghezza dello strumento dovrà quindi essere tale che esso riposi comodamente nel primo spazio interdigitale. Poiché ogni movimento è ingrandito dal microscopio, il miglior porta-aghi per m. vascolare è senza cremagliera. La riparazione dei nervi invece è eseguita bene e con precisione mediante porta-aghi con e senza cremagliera. Il pericolo di lacerare l'intima è maggiore con porta-aghi con cremagliera.

Clamps vascolari

Un *clamp* vascolare perfetto non esiste ancora. Controlli non ineccepibili, durante la fabbricazione, possono dare *clamps* difettosi, che stringono troppo, e che quindi possono provocare schiacciamento delle pareti vasali e di conseguenza esporre più facilmente alla trombosi. Perciò, prima dell'operazione, tutti i *clamps* debbono essere provati dal chirurgo, perché egli giudichi se la pressione è accettabile.

I chirurghi, e di conseguenza le ditte costruttrici delle maggiori aree industrializzate, come Nordamerica, Europa, Australia e Giappone, hanno sviluppato *clamps* di loro ideazione e modello. Alcuni sono singoli, altri sono integrati in barre, ciò che permette l'avvicinamento dei capi dei vasi per ridurre la tensione delle suture durante l'anastomosi. Alcuni sono caricati a molla e altri debbono essere stretti manualmente fino a raggiungere la tensione ottimale per l'approssimazione dei lembi dell'intima senza che la parete vasale venga schiacciata. Ciascun modello di *clamp* ha i suoi vantaggi e svantaggi. In generale i *clamps* che permettono al chirurgo di valutare la tensione ottimale sono più sicuri di quelli a molla. Così pure, il controllo personale del chirurgo sperimentato nella valutazione della tensione corretta è più accurato di quello della fabbrica.

Forbici

Le forbici più usate in m. sono quelle originariamente ideate per la chirurgia oculistica. Esse debbono essere comode e di giusta

lunghezza. Per tagliare i fili di sutura si usano di solito forbici appuntite, rette e angolate, anche se sono attualmente disponibili strumenti più moderni con le forbici incorporate nel portaaghi. Per sezionare vasi o nervi si usano forbici appuntite, rette, a lame lunghe. Un paio appuntito e curvo può essere impiegato nelle arteriotomie e, infine, una forbice a punta ottusa, curva, sarà usata per la dissezione. Per la recentazione dei fascicoli dei nervi alcuni AA. preferiscono la forbice di Millesi.

Microscopio

Questo è l'articolo più costoso e deve essere scelto con oculatezza. Per la dissezione preliminare basta usare un paio di lenti ottiche. Esse danno un ingrandimento che va da 2,5 a 6 ×, con un ottimale a 2,5-4. L'impiego di lenti, una volta che il chirurgo abbia raggiunto un buon coordinamento occhio-mano, faciliterà di molto la complessa dissezione vascolare e neurovascolare. Il loro uso aiuta anche a prolungare la vita chirurgica attiva di chi è impegnato in questo tipo di chirurgia.

Per il chirurgo specializzato in m. vascolare ricostruttiva molto utile è, ad es., il microscopio Zeiss Opni-7 o il microscopio Weck con controllo a pedale del fuoco e dello *zoom*. Questi apparecchi sono tuttavia molto costosi. Un assistente sperimentato che si tenga dirimpetto al tavolo, a 180° dal chirurgo, e che osservi lo stesso campo operatorio, può facilitare di molto le delicate suture da eseguire sul paziente. Ciò non è necessario nella m. di laboratorio.

È naturalmente possibile eseguire operazioni di m. vascolare usando microscopi manovrati a mano e questa tecnica è preferita da quei chirurghi che operano in piedi eseguendo interventi addominali come le vaso-vasostomie (deferentodeferentostomie) o gli interventi ricostruttivi della tuba. Invece nella chirurgia microvascolare e in microneurochirurgia (con l'eccezione forse dei nervi collaterali digitali), l'uso del microscopio a ingrandimento variabile è obbligatorio: gli ingrandimenti più usati sono fra le 6 e le 25 volte (*range* 6-25 ×).

Suture

Attualmente gli aghi atraumatici variano nel diametro da 50 a 140 μm, con fili monofilamento in nylon incorporati da 8-0 a 11-0. Nella nostra esperienza le percentuali di pervietà vascolare postoperatoria si elevano proporzionalmente all'affinarsi degli aghi e delle suture. Così l'uso di aghi di 70 μm con fili di 11-0 per la riparazione dei vasi di piccolo calibro, ha condotto sicuramente a più alte percentuali di pervietà. Per la chirurgia riparativa vascolare e nervosa sono essenziali aghi a sezione rotonda. L'ago di 70 μm di diametro è da preferire a tutti gli altri per eseguire anastomosi su vasi dell'ordine di 1 mm di diametro esterno. Vasi di calibro maggiore possono essere suturati con successo con aghi di 100 μm. Gli aghi di 50 μm sono ancora largamente sperimentali. Infatti la maggiore difficoltà che s'incontra nel loro uso non giustifica, al momento attuale, il maggior tempo e sforzo richiesti per suturare vasi del diametro di 2 mm. Tuttavia essi sono molto utili in chirurgia pediatrica.

La riparazione microchirurgica dei nervi deve avere per scopo il più preciso allineamento possibile dei fascicoli nervosi usando il minimo possibile di punti. Millesi (1976) ha dimostrato che tutte le suture provocano una risposta da corpo estraneo che, nel nervo, interferirà sfavorevolmente con la rigenerazione transtomale degli assoni. Per questa ragione è molto importante usare le suture più sottili possibile, che permettano una riparazione adeguata. La sutura di elezione sarà così quella eseguita con il nylon monofilamento 10-0 o 11-0. Varie situazioni cliniche pratiche modificheranno tuttavia questa scelta di principio. Per la riparazione di strutture tubulari con pareti di notevole spessore, come il deferente, sarà richiesto un ago tagliente.

Altri strumenti

In m. sono essenziali i diatermocoagulatori bipolari, perché quelli unipolari possono danneggiare, con l'elevata temperatura sviluppata, i delicati tessuti circonvicini. Questo problema perde d'importanza se si usano coagulatori bipolari, perché in tal caso il calore è limitato alla zona situata tra le due lame. Questi possono essere usati anche sotto irrigazione del campo operatorio.

Per i vasi di calibro maggiore possono applicarsi fini clip d'argento tipo Weck.

Sono pure indispensabili delle cannule molto sottili, levigate e a punta smussa, quali sono usate per il cateterismo e l'irrigazione dei dotti lacrimali. I calibri più usati sono quelli da 26 a 30. Si rimuovono i coaguli dai capi del vaso reciso irrigandoli con soluzione fisiologica eparinizzata o soluzione salina bilanciata.

Riuscirà molto utile ritagliare da un sottile foglio di plastica un piccolo lembo, che sgombrerà il campo dai tessuti molli circostanti e costituirà uno «sfondo» riposante contro il quale isolare il vaso o il nervo che dovranno essere suturati.

Un foglio sottile di materiale plastico, come il Saran Wrap®, usato come un manicotto intorno all'anastomosi, dopo che i *clamps* saranno stati aperti, ridurrà l'emorragia. Allo stesso impiego possono essere adibiti lembi di vena autologa, il cui vantaggio è rappresentato dal fatto che non è necessario rimuoverli.

La ferita è mantenuta umida per tutta la durata dell'operazione. L'esposizione all'aria, con la conseguente essiccazione di vasi delicati è assolutamente da evitare. Le spugne ideali sono quelle dette a cellula aperta, di materiale plastico, usate in oculistica. Un aspiratore sottile è applicato sulla spugna, posta nella zona irrigata, in modo da escludere che una mossa inavvertita dei chirurghi possa traumatizzare direttamente i tessuti con la punta dell'aspiratore. Per questo l'operatore e l'assistente staranno seduti, con buon appoggio dei margini ulnari delle loro mani.

Tecnica

È imperativo che il microchirurgo perfezioni la sua manualità nel laboratorio prima di passare, come chirurgo più anziano, alla camera operatoria.

L'aorta e i vasi femorali del ratto e del coniglio sono perfettamente adatti all'esercizio per raggiungere la necessaria abilità. È nel laboratorio che si maturerà, l'eventuale preferenza per alcuni strumenti e per alcuni metodi operatori. È necessario impratichirsi nell'esecuzione di anastomosi vascolari sia capo-a-capo, sia terminolaterali, come pure nel prelievo e nella messa in opera di innesti venosi interposti.

I principi fondamentali della sutura dei nervi saranno appresi nell'esercizio sperimentale: sia della sutura epineurale che di quella perineurale o fascicolare. In questo tipo di m. il passaggio dal campo sperimentale a quello della chirurgia sull'uomo è molto più difficile che nella m. vascolare, data la complessa struttura multifascicolare dei nervi periferici umani.

Principi di microchirurgia vascolare

Anche se sono stati fatti molti tentativi per facilitare la sutura dei vasi di piccolissimo calibro (0,5-2 mm), l'esperienza operatoria e la variabilità delle condizioni cliniche fanno sì che un'accurata sutura a punti staccati rimanga ancora oggi la tecnica di elezione. Per l'anastomosi capo-a-capo l'applicazione di due fili di ancoraggio a 120° invece che a 180° ridurrà il rischio di «caricare», inavvertitamente, la parete posteriore quando si sutura quella anteriore. I punti di sutura non debbono prendere troppa stoffa sul margine del vaso, ma solo 2 o 3 volte il calibro dell'ago, e prima di eseguire l'anastomosi il capo vascolare deve essere deavventiziato e ripulito dai coaguli. Tuttavia si deve evitare un'eccessiva deavventiziazione. L'intima si visualizza bene aumentando l'ingrandimento ogni volta che si passa l'ago attraverso l'estremità del vaso da suturare. Questo accorgimento migliorerà notevolmente la percentuale di pervietà postoperatoria delle anastomosi. Le suture non debbono essere serrate troppo, pena la necrosi parcellare del vaso che condurrà alla trombizzazione di questo. La tensione appropriata è quella che permette una perfetta approssimazione e una leggerissima eversione dei capi suturati. L'anastomosi è giudicata soddisfacente quando è evidente un *suture circle* come descritto da Hayhurst (1976). Questo significa che la sutura non ha provocato lo schiacciamento dei capi. Ugualmente si farà attenzione perché non si abbia rotazione o angolazione dei vasi suturati.

Vasi di calibro diverso possono essere anastomizzati se

il vaso più piccolo può essere delicatamente dilatato fino a raggiungere all'incirca il calibro del vaso maggiore. Se ciò non è possibile si potrà eseguire l'anastomosi anche tagliando obliquamente il vaso di minor calibro.

Non è necessario fare più di un piano di sutura. Un numero sufficiente di punti sono passati per una chiusura stagna al momento del rilascio dei *clamps* e del ripristino del flusso. Questo significa di solito 8-10 punti in un vaso di 1 mm di diametro, usando nylon monofilamento 10-0 o 11-0. Eventuali piccole perdite si arrestano se la sede dell'anastomosi è protetta con un manicotto di Saran Wrap®, o di vena e semplicemente compressa con garza umida per 7-10 min. Qualsiasi perdita maggiore deve essere fermata con un punto, perché rapide perdite di sangue e il contatto di questo con lo strato collageno subintimale predispongono alla trombosi.

Nelle anastomosi terminolaterali l'incisione nel vaso ricevente è fatta in modo che la tendenza alla trombosi risulta minima: un'apertura ellittica o a forma di campana è preferibile alla trasversale che provoca una tendenza dell'anastomosi a restringersi e a trombosare, a causa dello spasmo o di un effetto-valvola. L'estremo del vaso da anastomizzare è delicatamente dilatato per vincere la tendenza naturale del vaso al restringimento che è accentuata dalla confezione di un anello di punti staccati. Sul vaso ricevente sono piazzati tre fili d'appoggio, uno a ciascuna estremità dell'apertura e uno a mezza strada, per far sì che la parete anteriore non sia suturata inavvertitamente alla parete posteriore. Si sutura prima la parete anteriore, o la posteriore, a seconda del grado di mobilità del vaso ricevente. Se quest'ultimo è ben mobilizzabile, ciascuna delle due pareti può essere suturata per prima; nel caso contrario si sutura per prima la parete posteriore. Idealmente sono da preferire punti a U poiché il loro uso permette il passaggio dei punti dall'interno. Ciò riesce utile quando si deve suturare la parete posteriore senza poter mobilizzare il vaso ricevente.

I metodi a manicotto e a manica non sono stati ancora sperimentati nell'uomo. Nel lavoro sperimentale questi metodi si sono dimostrati utili. Un vaso è inosculato nell'altro e suturato extraluminalmente con 2-3 punti. Questo metodo è particolarmente adatto nei casi in cui è facilmente disponibile un'adeguata lunghezza del vaso.

Principi di microneurochirurgia

Nella chirurgia dei nervi periferici l'uso del microscopio operatore non è stato così diffusamente accettato come nella riparazione dei vasi di piccolissimo calibro. La principale ragione di ciò è dovuta al fatto che i vasi del calibro di 1-2 mm non possono essere riparati senza adeguato ingrandimento e il successo o l'insuccesso sono immediatamente evidenti. Nella chirurgia dei nervi periferici, invece, ci vogliono parecchi mesi o anni prima che i risultati possano essere apprezzati. Nella valutazione dei risultati, a tale ritardo temporale debbono poi aggiungersi le influenze non valutabili di altri fattori quali il livello della lesione, la natura del trauma (netto, ottuso, da schiacciamento), l'età del paziente, il traumatismo associato (ad es. quello vascolare), la perdita di sostanza nervosa in lunghezza e l'infezione della ferita. Anche le lesioni concomitanti dei muscoli e dello scheletro si aggiungono a queste variabili. In questa complessa situazione si articola il problema della misura e della riproducibilità dei risultati da paziente a paziente e da équipe a équipe.

Nonostante queste difficoltà l'impressione di parecchi chirurghi esperimentati nel campo dall'epoca del lavoro di Smith (1964) e di Kurze (1964), è che il microscopio operatore, lo strumentario e le tecniche raffinate che dal suo uso derivano, abbiano sensibilmente migliorato i risultati della chirurgia dei nervi periferici. L'uso di un ingrandimento adeguato e lo studio dell'anatomia strutturale dei vari nervi hanno aiutato a sottolineare l'importanza di una tecnica al massimo atraumatica. L'uso del microscopio è inoltre l'unico modo attualmente a nostra disposizione per definire la topografia intraneurale dei capi prossimale e distale sulla base della localizzazione e dell'aggregazione dei fascicoli nervosi. Mentre c'è una certa discussione nei riguardi del valore e della necessità delle suture epineurali rispetto alle suture perineurali o fascicolari, non v'è alcuna controversia nei riguardi dell'assai maggiore accuratezza della riparazione che è consentita dall'ingrandimento.

Suture epineurali

Le suture epineurali sono il più antico metodo di riparazione nervosa. Per sutura epineurale s'intende la riparazione del nervo mediante approssimazione per sutura del connettivo lasso che circonda il nervo stesso, detto guaina epineurale.

I capi nervosi sono accuratamente recentati fino a scoprire fascicoli nervosi né sfrangiati né cicatriziali, ma perfettamente normali. Se vi è una soluzione di continuo con perdita di sostanza maggiore di 2-3 cm in un nervo situato prossimalmente al polso, si dovrà considerare l'uso di innesto nervoso interposto per prevenire la tensione della neurorrafia. L'innesto interposto sarà scelto nel seguente ordine preferenziale: 1) nervo surale, 2) nervo femoro-cutaneo laterale, 3) nervo cutaneo mediale dell'avambraccio, 4) nervo cutaneo laterale del braccio. I rami sensitivi del plesso cervicale sono anch'essi utili nella chirurgia del nervo facciale. Si può giudicare dell'esistenza di una tensione non accettabile eseguendo la neurorrafia con suture 8-0 o 9-0: se queste avvicinano i capi nervosi senza spezzarsi, la tensione è accettabile; se i fili si rompono o si nota sotto il microscopio un'evidente retrazione dei fascicoli, con notevole diastasi dei fascicoli non ancora suturati, diviene preferibile l'uso di un innesto interposto.

Parecchi AA. pensano che, se non c'è stata perdita di sostanza, si possa eseguire una buona neurorrafia utilizzando una tecnica che combini suture epineurali a qualche punto interfascicolare, per allineare correttamente i fascicoli. Questo è probabilmente, al momento attuale, il metodo migliore. Ogni sforzo deve essere fatto per accertare che non vi sia stata rotazione dei capi, né retrazione, perché quest'ultima crea soluzioni di continuità con conseguente formazione di ematomi. La successiva produzione di cicatrice impedisce od ostacola la rigenerazione nervosa.

Neurorrafia fascicolare

Nel tentativo di migliorare l'allineamento dei fascicoli, alcuni microchirurghi hanno introdotto la tecnica della sutura diretta dei complessi fascicolari o addirittura del singolo fascicolo nella compagine del nervo (impropriamente detta sutura perineurale).

Per ridurre l'eccessiva produzione di tessuto cicatriziale a sede intraneurale, che segue la sutura nella compagine del nervo, alcuni AA., come Smith (1964), Kurze (1964), Michon e Masse (1964), e altri, hanno descritto la tecnica dell'applicazione di punti di guida, intra- o interfascicolari, da rimuovere dopo pochi giorni o settimane. Queste suture tipo *pull-out* sono rinforzate da una

neurorrafia epineurale. Anche se la neurorrafia fascicolare è relativamente facile da realizzare negli animali da laboratorio (ratto) o sui nervi collaterali digitali, è quasi impossibile eseguirla prossimalmente al polso ed è possibile che riesca disastrosa. Nel nervo mediano, ad es., vi sono 30 o più complessi fascicolari; di conseguenza, non solo la neurorrafia richiede ore e ore di lavoro (Tupper, 1979), ma anche l'introduzione di materiale estraneo di sutura, inassorbibile come il nylon, aumenta le probabilità di una cicatrizzazione esagerata. Per queste ragioni la tecnica è poco diffusa.

Un compromesso caldeggiato da molti microchirurghi è quello di orientare accuratamente i capi nervosi piazzando qualche punto epineurale e solo il minimo di suture dirette dei complessi fascicolari. Verificato con il microscopio il corretto orientamento dei complessi fascicolari, le suture successive sono semplicemente quelle della guaina epineurale. Questo metodo, nel mentre minimizza la quantità di materiale estraneo che rimane nel nervo assicura un orientamento fascicolare soddisfacente e un buon avvicinamento dei capi.

A coloro che vogliono praticare la m. dei nervi periferici è richiesta una profonda conoscenza dell'anatomia generale e strutturale del nervo. Si raccomandano a tale scopo, fra i molti della letteratura, i lavori di Sunderland (1978), di Jabaley *et al.* (1980) e di Spinner (1979).

Chirurgia reimpiantativa

La riparazione di vasi normali di calibro grande o piccolo, con o senza innesti venosi interposti per varcare a ponte qualsiasi soluzione di continuo da perdita di sostanza dei vasi traumatizzati, non è più un problema tecnico. Tutte le indicazioni del reimpianto debbono essere per forza grandemente influenzate dalla conoscenza che il microchirurgo ha della ripresa funzionale che ci si può razionalmente aspettare a seconda della natura del trauma e dalla personale esperienza del chirurgo stesso. Non è quindi giustificabile in alcun modo il tentativo di reimpiantare un arto, quando si sia verificato un massiccio strappamento, o un esteso traumatismo dei nervi, e non si possa assicurare e neanche sperare una ragionevole riparazione delle strutture nervose.

Reimpianto degli arti

Nell'adulto medio i vasi situati prossimalmente all'avambraccio e sopra il livello del terzo inferiore della gamba sono tali che la loro rafia non esige la particolare abilità di un microchirurgo: chirurghi vascolari esperti si trovano perfettamente a loro agio lavorando su questi vasi. Il ruolo essenziale del microchirurgo, tuttavia, si configura per la sua esperienza e conoscenza dei problemi della riparazione dei nervi e di quelli del potenziale funzionale futuro dell'arto reimpiantato. Poiché questi problemi sono complessi e non ancora risolti, non saranno qui discussi. Il principio fondamentale, tuttavia, che rimane valido è quello che, per le grandi possibilità di ripresa funzionale muscolare e nervosa sensitiva, il reimpianto dell'arto superiore sotto il livello della metà dell'avambraccio non ha sostituti protesici. Non si può dire lo stesso per le amputazioni di un arto inferiore a qualsiasi livello, se si richiede un accorciamento sensibile dell'osso. Sia all'arto superiore che all'arto inferiore il reimpianto non è indicato se il traumatismo ai nervi è stato tale che non si possa ragionevolmente confidare in un ritorno della funzione. Negli adulti più anziani, poi, un reimpianto di grandi segmenti di un arto singolo non è probabilmente neanche indicato, salvo in circostanze particolari. Nei bambini, traumi da schiacciamento, che interessino i centri di accrescimento ossei epifisari, richiedono accertamenti accuratissimi e la discussione coi genitori.

Tecnica. – In generale la tecnica e il trattamento dei reimpianti degli arti, o di grandi segmenti di essi, non sono diversi da quelli di ogni trauma maggiore complesso. Una volta che lo stato generale del paziente sia stabilizzato, il segmento devascolarizzato è sottoposto a raffreddamento e ci si occupa del problema della stabilità scheletrica, cercando di ottenere un buon contatto osseo con il minimo uso di protesi metalliche. Poiché il problema principale è quello di ottenere un precoce ripristino del flusso, non si debbono eseguire interventi lunghi e complessi, nell'intento di raggiungere una perfetta fissazione scheletrica, prima di aver assicurato il ripristino del flusso.

Una tecnica utile, usata da alcuni, è il metodo dell'autoperfusione. Se l'ischemia è stata prolungata e/o sono previste estese e complesse manovre di riduzione prima che si ristabilisca nell'arto traumatizzato il flusso ematico arterioso, si introduce un catetere eparinizzato nelle estremità di un vaso maggiore prossimale e rispettivamente distale e per 10-15 min si perfonde il segmento ischemico dell'arto, mentre si persegue il compito del trattamento primario della ferita e della fissazione scheletrica.

È permesso di accorciare le ossa fino a 8 cm, se ciò è necessario per ottenere la sutura senza trazione della ferita e/o la copertura adeguata delle strutture vitali. Se non basta l'accorciamento osseo e/o la confezione di un lembo di rotazione muscolare e/o cutaneo, si deve ricorrere ad un innesto libero primario. Un lembo miocutaneo o muscolare, prelevato dal *latissimus dorsi* munito dei suoi vasi maggiori, è una scelta eccellente in questi casi d'emergenza.

Quando tutte le strutture sono state riparate, si debbono eseguire estese fasciotomie e nell'arto superiore si debbono applicare i metodi di decompressione dei nervi ulnare e mediano. L'edema postoperatorio è sempre molto spiccato e ai muscoli e ai nervi si deve risparmiare ogni ulteriore danno ischemico. I difetti creati da alcune di queste incisioni di scarico debbono essere colmati da innesti cutanei, se l'edema massivo si è instaurato prima della sutura della ferita cutanea. L'arto è raffreddato mentre si stabilisce la rivascolarizzazione. Non è necessario né auspicabile perfondere la parte con altri mezzi che non siano l'autoperfusione, poiché c'è buona ragione di credere che ogni altro perfusato può essere dannoso.

Trattamento postoperatorio. – Nei grandi reimpianti degli arti non sono generalmente necessari gli anticoagulanti. L'assunzione di antibiotici deve essere iniziata preoperatoriamente e continuata per qualche giorno dopo l'operazione. Il trattamento ulteriore è quello di ogni altro trauma maggiore degli arti.

Risultati. – Sono stati riportati buoni risultati funzionali in reimpianti sia dell'arto superiore che dell'inferiore. Essenziale per la funzione è il ritorno alla sensibilità protettiva. Generalmente parlando, non si può sperare di avere, per livelli sopra il gomito o il ginocchio, risultati altrettanto favorevoli come per i livelli distali a queste articolazioni. I risultati migliori si sono avuti nei reimpianti a livello del terzo distale dell'avambraccio o della gamba. Quanto alla mano, si potrà osservare una buona ripresa della funzione specialmente se l'amputazione traumatica sarà stata netta e non contaminata. La sensibilità protettiva ritornata in un collo del piede stabile, con una scarpa riempita nell'avampiede per compensare

l'accorciamento osseo, porta ad un buon risultato funzionale.

Caso clinico di reimpianto di mano. – Un bambino di 4 anni ha subito, in un incidente stradale, l'amputazione della mano destra per trauma da schiacciamento. La mano amputata è stata posta in un sacchetto di plastica sul luogo stesso dell'incidente e poco dopo imballata in ghiaccio. Il ferito è stato trasportato prontamente in camera operatoria, dove si è cominciato con l'accorciare le ossa di ca. 1,5 cm per potere eseguire la sutura senza trazione dell'arteria radiale e dell'alteria ulnare. Eseguite anastomosi di quattro vene e neurorrafia dei nervi.

Il paziente ha riacquistato una buona funzionalità della mano, ma questa è cresciuta meno della mano sinistra. Persiste un accorciamento osseo.

Reimpianto digitale

Komatsu e Tamai sono stati i primi, nel 1968, a reimpiantare con successo il pollice. Da quest'epoca la letteratura è stata inondata da comunicazioni di centinaia di reimpianti eseguiti con successo. Si sono costituiti in tutto il mondo centri di reimpianto, e il reimpianto di dita della mano, sia in adulti che in bambini, è diventato di routine. All'inizio tutti gli sforzi erano diretti ad ottenere la rivascolarizzazione, attualmente il problema è principalmente quello di migliorare i risultati funzionali.

L'aver avuto dei successi, nella rivascolarizzazione delle parti reimpiantate, dell'ordine del 90%, è dovuto ad un insieme di fattori. Innanzitutto una maggiore informazione del pubblico ha fatto sì che, in caso di incidenti con amputazione traumatica, la parte amputata venga inoltrata al centro di reimpianto con celerità e in buone condizioni. La squadra medica di pronto soccorso che giunge per prima sul luogo dell'incidente è adesso ben esercitata nel maneggio della parte amputata: questa è avvolta in garza sterile e quindi infilata in una borsa ermetica di plastica. Questa è quindi messa in un'altra borsa di plastica, che viene sigillata. Le due borse, una dentro l'altra, sono poi impacchettate in ghiaccio. Se è disponibile della soluzione fisiologica, questa servirà a umidificare la garza che avvolge la parte amputata: questa pratica minimizza la probabilità della cristallizzazione endocellulare e di conseguenza il danno cellulare.

Deve essere tentata la riparazione solo di vasi normali con integrità dell'intima. I capi vascolari sono «recentati» fino a che si incontra intima normale al massimo ingrandimento. Prima di iniziare l'anastomosi bisogna assicurarsi che vi sia buon flusso pulsatile al momento di aprire il *clamp*. L'anastomosi deve essere eseguita con la minima tensione, e se questa è giudicata eccessiva, si deve ricorrere all'innesto venoso interposto. Può essere utile un adeguato accorciamento dell'osso o il trasferimento di un peduncolo arterioso o venoso dal dito adiacente. Quando non si è riusciti a raggiungere intima normale, nonostante un'adeguata «recentazione» dei vasi lesi, come è dato di osservare nei traumi da schiacciamento o da strappamento, è stato possibile salvare delle dita inserendo innesti venosi interposti tra i capi arteriosi e rispettivamente i capi venosi, iniziando poi immediatamente al tavolo operatorio un trattamento anticoagulante intensivo.

Quello che segue è un esempio di trattamento anticoagulante di questo tipo:

1) eparina per un periodo complessivo di 10 giorni, suddivisa in: 5000 U. immediatamente, seguite da 1000 U./h/*die* somministrate in maniera continua con infusore a pompa; 2) Aspirina® per 2-3 settimane; 3) Persantin® per 2-3 settimane; 4) destrano per 3-4 giorni.

Si esegue la fissazione scheletrica il più rapidamente e precisamente possibile.

Parecchi metodi sono stati descritti per ottenere una buona fissazione ossea: dall'applicazione di fili metallici incrociati a K, alle piccole placche di compressione, dalle viti longitudinali infilate nel canale midollare e, se necessario, cementate in posizione con acrilico, all'applicazione di fili metallici paralleli o interossei a 90/90 (fig. 1).

Quest'ultimo procedimento consente una precoce mobilizzazione postoperatoria e migliora tangibilmente la funzionalità postoperatoria. Quale che sia il metodo usato, si deve fare ogni sforzo per ottenere un buon contatto osseo, tenendo lontani dalle superfici di scivolamento dei tendini i fili metallici e/o i nodi. Ogni qualvolta è possibile, si deve riparare anche il periostio.

I tendini sono suturati come in ogni riparazione tendinea primaria. Sono anastomizzate per prime le vene, quindi le arterie. Ristabilito il flusso sanguigno, si sutureranno i nervi. Generalmente si riparano due vene per ogni arteria e si deve fare ogni sforzo per riparare ambedue le arterie collaterali digitali. Prima di suturare la pelle, si deve assicurare una perfetta emostasi. Il prolungato raffreddamento e l'ischemia tendono a produrre spasmo, che si può contrastare applicando alla ferita spugne caldo-umide o imbevendo la garza con una soluzione di Zylocaine®. La garza è quindi posta sull'anastomosi. Se l'anastomosi è correttamente eseguita, una moderata emorragia si arresterà se la manipolazione è ridotta al minimo. La cute è suturata lassamente con punti staccati. La medicazione deve essere voluminosa e assorbente e si applica poi una stecca di immobilizzazione. Si deve controllare con attenzione l'iniezione dei capillari e il colorito della parte riattaccata.

Se l'anastomosi è correttamente eseguita, senza tensione e su intima normale, non è richiesta l'eparina. Possono essere usati gli altri anticoagulanti oppure si può iniziare a somministrare l'eparina nelle prime 24-48 h postoperatorie, continuandola solo per pochi giorni. Se sono stati impiegati innesti venosi interposti, o se ci sono stati dubbi sulla qualità delle anastomosi e/o sulla vitalità del letto vascolare del reimpianto, si può usare l'eparina, di solito associata con altri farmaci, come nel protocollo su riportato.

Si sono dovuti registrare pochi insuccessi, con questo procedimento, che richiede però un adeguato flusso e un sufficiente riempimento capillare al tavolo operatorio. Si cominciano esercizi di cauta mobilizzazione il più presto possibile (2-3 settimane) se la fissazione scheletrica è buona.

Reimpianto del pollice. – La maggior parte dei microchirurghi farà ogni sforzo per reimpiantare ogni pollice amputato se lo stato dei vasi lo permetterà. (Le altre dita della mano, invece, non vengono reimpiantate nella maggioranza dei centri specializzati, salvo che in condizioni particolari, non comuni).

Disporre accuratamente il pollice amputato durante l'operazione di reimpianto può essere difficile; è possibile raggiungere una vascolarizzazione adeguata usando il vaso (arterioso) detto *princeps pollicis*. Larghe perdite di sostanza venosa possono essere colmate ruotando un peduncolo dal dorso della mano o dall'indice adiacente.

L'ordine successivo delle riparazioni è di solito il seguente: 1) scheletro, 2) tendini, 3) vene, 4) arterie, 5) nervi, 6) rivestimento cutaneo. Sarà anastomizzato un minimo di due vene per ogni arteria e sarà fatto ogni sforzo per anastomizzare più di un'unica arteria collaterale digitale.

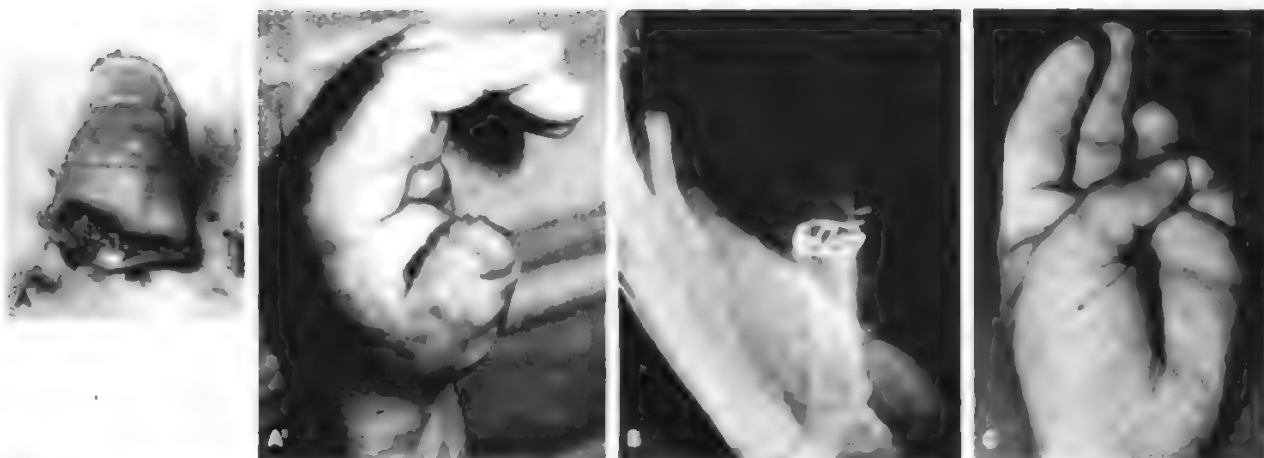



Fig. 1. *A, A'*) Amputazione traumatica completa del pollice della mano sinistra. *B*) Cerchiaggio con filo metallico 90/90 che permette la mobilizzazione precoce. *C*) A 6 mesi dall'intervento: ottima funzionalità del pollice, con 35° di flessione all'articolazione interfalangea distale.

Caso clinico di reimpianto del pollice. – Un dentista di 37 anni ha subito l'amputazione completa netta del pollice della mano sinistra poco distalmente all'articolazione metacarpofalangea. Si riparano tutte le strutture interrotte, incluso il periostio, e si esegue artrodesi dell'articolazione metacarpofalangea con filo metallico interosseo 90/90. In particolare si anastomizzano due arterie e tre vene. Il movimento viene ripreso dopo 3 settimane. Si ottiene un buon ripristino della funzionalità. Due anni dopo l'operazione, la discriminazione tattile tra 2 punti è di 8 mm dal lato operato contro 4 mm dal lato normale. Il paziente ha ripreso il suo lavoro (fig. 1, *A, A', B, C*).

Reimpianto delle altre dita della mano. – Come è stato detto sopra, il reimpianto di un solo dito della mano (eccettuato il pollice) non è tentato nella maggioranza dei centri, dato che dall'operazione non ci si può attendere che una funzionalità molto imperfetta. I principi generali tecnici sono gli stessi che per il reimpianto del pollice. Mentre si prepara il paziente all'intervento, la parte amputata viene accuratamente esaminata in camera operatoria, in condizioni di assoluta sterilità, usando il microscopio operatore. Si identificano le diverse strutture anatomiche e si repertano con un punto e/o con micro-*clamps* vascolari o con clip d'argento tipo Weck. Quando il paziente è pronto, si deve stabilire l'indicazione ad eventuali innesti venosi interposti. Questi ultimi saranno prelevati da un'altra équipe. I più usati siti di prelievo sono il bordo mediale dell'avambraccio, la superficie volare del polso o il dorso del piede. Si potrà essere ripagati da un buon successo mantenendo raffreddata la parte reimpiantata per tutto il periodo di ischemia, fino a quando non si sia raggiunta una sufficiente rivascolarizzazione. Se riesce difficile riconoscere le vene da anastomizzare, si rimanda l'anastomosi di queste a più tardi, dopo eseguita quella delle arterie: in quel momento le vene sono diventate turgide e sono facilmente identificabili.

Caso clinico di reimpianto delle dita. – Un uomo di 37 anni ha subito l'amputazione ad opera di una sega, di tutte le dita, salvo il pollice, poco sopra l'articolazione interfalangea prossimale. Pregressa amputazione parziale del dito indice. Tre dita sono state reimpiantate secondo la tecnica sopra descritta (3°, 4°, 5°): il dito medio è stato reimpiantato al posto dell'indice sacrificato (2° raggio), il dito anulare al posto del medio (sul 3° raggio), il mignolo sul 5° raggio. Ottimo risultato funzionale (fig. 2, *A, A', B*).

Trattamento postoperatorio

Per medicare la ferita operatoria la si copre con garza imbevuta di oli minerali o una lamina di materiale non aderente (*non-adherent adaptic layer*): questo dettaglio è di estrema importanza. Il resto della medicazione sarà

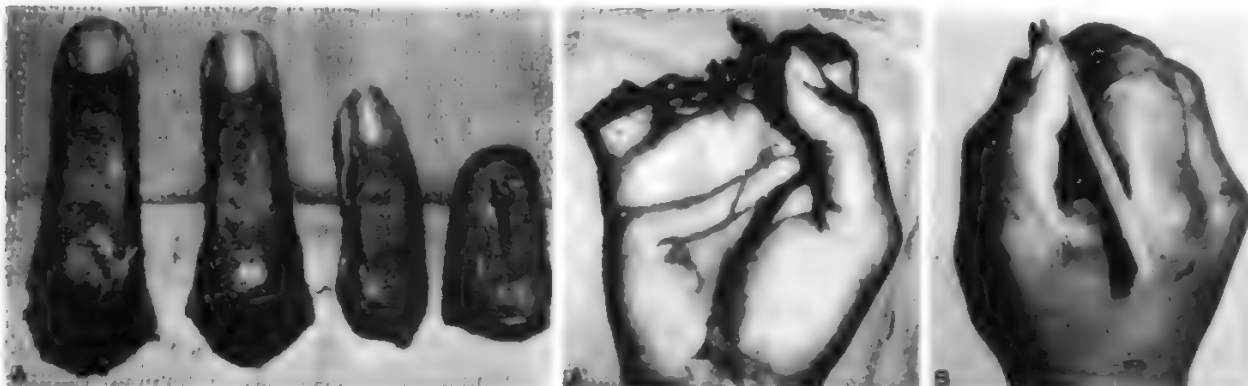



Fig. 2. *A, A'*) Amputazione traumatica completa del 2°, 3°, 4° e 5° dito della mano destra poco sopra l'articolazione interfalangea prossimale. *B*) Risultato funzionale a 5 mesi dall'intervento (il paziente è ritornato al lavoro di operaio nell'industria della carne).

Fig. 3. *A*) Ragazza di 18 anni con *pterygium congenitum colli*. *B*) Lembo inguinale autologo di 22 × 12 cm prelevato sull'asse dell'arteria circonflessa iliaca superficiale. *C*) Risultato finale dopo «sgrassaggio».

voluminoso e non stretto, per lasciare posto all'immancabile edema. Si applicano stecche di gesso per immobilizzare le dita e il polso. L'apparecchio gessato è costruito in modo da proteggere la parte reimpiantata dai movimenti involontari e da mantenere in vista le unghie e i polpastrelli per il controllo del colorito e dello stato di riempimento dei capillari. La mano sarà mantenuta a livello del cuore o poco più in alto. Tutti i pazienti debbono essere monitorizzati in una Unità che abbia esperienza dei casi di reimpianto.

Le complicazioni postoperatorie determinate dalla chiusura delle anastomosi venose e/o arteriose debbono essere trattate immediatamente e per questa ragione in tali centri la camera operatoria deve essere agibile e vicina per permettere il reintervento di urgenza. La trombosi dell'anastomosi venosa è denunciata dalla congestione e dalla cianosi della parte reimpiantata. Prima di rioperare d'urgenza si provvederà a tagliare la medicazione completamente fino alla pelle, ad allargarla adeguatamente e a sollevare l'arto. Invece il pallore ischemico che denuncia l'occlusione dell'anastomosi arteriosa può occasionalmente essere risolto aumentando le dosi e la frequenza della medicazione anticoagulante, o massaggiando con delicatezza la sede dell'anastomosi stessa e portando il livello della mano sotto a quello del cuore.

È raro, ma non impossibile, perdere una parte reimpiantata anche dopo 5 giorni di colorito roseo e di soddisfacente riempimento capillare.

Trasferimento di lembi tessutali compositi

Il successo ottenuto nelle microanastomosi vascolari ha suscitato un grande interesse per la ricerca di adatti siti di prelievo (*donor sites*) per il trasferimento di lembi tessutali compositi. L'anatomia vascolare è stata studiata attentamente ed esaurientemente per ciò che riguarda tali siti potenziali di prelievo. Ciò ha portato a dare di nuovo grande importanza alla profonda conoscenza dell'anatomia vascolare di quasi tutti i siti potenziali di prelievo del corpo umano, per cui si è giunti al concetto rivoluzionario, in chirurgia plastica ricostruttiva, che la maggior parte delle aree cutaneo-sottocutanee del corpo ricevono il loro apporto ematico non direttamente da vasi arteriosi

Fig. 4. *A*) A sinistra: amputazione traumatica del pollice della mano destra; a destra: alluce sinistro prelevato con disarticolazione metatarsofalangea lasciando un lungo peduncolo di nervi, vasi e tendini. *B*) Eccellente risultato estetico e funzionale.

che irrorano tali aree, ma da vasi perforanti che irrorano i muscoli sottostanti. La conseguenza della scoperta di questo dato anatomico è stato il concetto dei territori muscolo-cutanei e, in pratica, l'entusiasmante metodica dei lembi miocutanei.

Non è qui il caso di esplorare tutto il vasto campo dei trasferimenti di tessuto composito (o complesso, o eterogeneo) ottenuti con le tecniche microchirurgiche. Il lettore che abbia interesse potrà studiare molte monografie sull'argomento che sono state recentemente pubblicate. Basti dire che ogni mese sono descritti nella letteratura nuovi siti potenziali di prelievo per trasferimenti tessutali compositi. È possibile raggiungere oggi dei brillanti successi con il trasferimento di lembi liberi di cute, lembi miocutanei, dita del piede, dita della mano, parti ossee come il perone e le articolazioni, lembi mioossei come il lembo del tensore della *fascia lata* e osso iliaco o lembi osteocutanei come il lembo inguinale e di cresta iliaca prelevato seguendo l'asse arterioso della circonflessa iliaca profonda. È anche possibile attualmente bloccare o far addirittura regredire un linfedema ostruttivo eseguendo anastomosi linfatico-venose con la tecnica microchirurgica. Anche la sterilità maschile, secondaria alla vasectomia, può essere corretta con un'operazione microchirurgica di deferento-deferentostomia.

Poiché in m. di elezione i vasi sono relativamente di calibro discreto e non danneggiati dal trauma, l'uso dell'eparina dopo queste operazioni non è obbligatorio; occasionalmente sono stati impiegati altri farmaci anticoagulanti.

Casi clinici di trapianto di tessuti compositi. – 1) Una ragazza di 18 anni affetta da *pterygium congenitum colli* (*webbing of the neck*) viene prima operata al collo: si esegue un'incisione anteriore sul punto di mezzo della banda, che lascia un difetto di 20 × 10 cm. Si identificano l'arteria e la vena facciali di destra. Si solleva un lembo inguinale di 22 × 12 cm, mantenendo l'asse vascolare dell'arteria circonflessa iliaca superficiale. Si trasferisce il lembo cutaneo-sottocutaneo e si sutura direttamente la ferita inguinale. Anastomosi fra arteria facciale e arteria del lembo trasferito con la tecnica microchirurgica. Decorso postoperatorio senza complicazioni. Il lembo è stato «sgrassato» due volte sopprimendo l'anastomosi originaria senza sequele (fig. 3, *A, B, C*).

2) Un giovane di 24 anni ha subito l'amputazione traumatica del pollice della mano destra a livello dell'articolazione metacarpofalangea, con strappamento del tendine del flessore lungo del pollice e del muscolo corrispondente. Si è eseguito il trasferimento alluce-pollice con trasferimento del tendine del flessore superficiale del 4° dito, a rimpiazzare il flessore lungo del pollice strappato. Poiché vi era anche avulsione dei nervi collaterali digitali, i nervi plantari sono stati suturati ai rami sensitivi del nervo radiale. L'anastomosi arteriosa è stata eseguita sulla pedidia.

Sono stati ottenuti ottimi risultati funzionali: il paziente scia, gioca a pallone e adopera normalmente la mano, avendo ripreso il lavoro precedente (fig. 4, *A, B*).

Bibliografia

Buncke H. J., Schulz W. P., *Br. J. Plast. Surg.*, 1966, **19**, 15.
Buncke H. J., Daniller A. I. *et al.*, *Plast. Reconstr. Surg.*, 1967, **39**, 333.
Chien C. W., Ch'en Y. C., Pao Y. S., *Chin. Med. J.*, 1963, **82**, 632.
Daniel R. K., Terzis, *Reconstructive Microsurgery*, 1977, Little, Brown, Boston.
Daniel R. K., Taylor G. I., *Plast. Reconstr. Surg.*, 1973, **52**, 111.
Daniller A., Strauch B., *Symposium on Microsurgery*, vol. 14, 1976, Mosby, St. Louis.
Daniller A., Bucholz R., Chase R. A., *Surgery*, 1968, **6**.
Fisher B., Lee S., *Surgery*, 1965, **58**, 904.
Goldwyn R. M., Lamb D. L., White W. L., *Plast. Reconstr. Surg.*, 1963, **31**, 528.
Harii K., *Current Clinical Experiences in Vascularized Free Skin Flap Transfers*, in Daniller A., Strauch B., *Symposium on Microsurgery*, 1976, Mosby, St. Louis.
Hayhurst J. W., *Complications of Digital Replantations*, in Daniller A., Strauch B., *Symposium on Microsurgery*, 1976, Mosby, St. Louis.
Jabaley M., Wallace W. H., Heckler F. R., *J. Hand Surg.*, 1980, **1**.
Jacobson J. H., Suarez E. L., *Surg. Forum*, 1960, **11**, 243.
Komatsu S., Tamai S., *Plast. Reconstr. Surg.*, 1968, **42**, 374.
Krizek T. J., Tasaburo T. *et al.*, *Plast. Reconstr. Surg.*, 1965, **36**, 538.
Kurze T., *Clin. Neurosurg.*, 1964, **11**, 128.
Lee S., *Surgery*, 1967, **61**, 771.
Mathes S. J., Foad Nahai, *Clinical Atlas of Muscle and Musculocutaneous Flaps*, 1979, Mosby, St. Louis.
Michon J., Masse P., *Rev. Chir. Orthop.*, 1964, **50 (2)**, 205.
Millesi H., *Fascicular Peripheral Nerve Repair Using Cutaneous Nerve Grafts*, in Daniller A., Strauch B., *Symposium on Microsurgery*, 1976, Mosby, St. Louis.
Nylen C. O., *Acta Otolaryngol., (Suppl.)*, 1954, **116**, 226.
O'Brien B. M., *Microvascular Reconstructive Surgery*, 1977, Churchill, Livingstone, Edinburgh.
O'Brien B. M., MacLeod A. M. *et al.*, *Plast. Reconstr. Surg.*, 1973, **52**, 271.
Perritt R. A., *Recent Advances in Corneal Surgery*, in *American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology*, 1950, Course n. 280.
Serafin, Buncke H. J., *Microsurgical Composite Tissue Transplantation*, 1979, Mosby, St. Louis.
Smith J. W., *Plast. Reconstr. Surg.*, 1964, **33**, 317.
Spinner M., *Injuries to the Major Branches of Peripheral Nerves of the Forearm*, 1979, 2 ed., Saunders, Philadelphia.
Strauch B., Murray D. E., *Plast. Reconstr. Surg.*, 1967, **40**, 325.
Sunderland S., *Nerves and Nerve Injuries*, 1978, 2 ed., Livingstone, Edinburgh.
Tupper J. W., *Fascicular Nerve Repair*, in *Symposium on Microsurgery*, 1979, Mosby, St. Louis.

AVRON DANILLER

MICROCIRCOLAZIONE

F. *microcirculation.* - I. *microcirculation.* - T. *Mikrozirkulation.* - S. *microcirculación.*

È la circolazione sanguigna che si svolge in quella porzione di letto circolatorio che comprende le piccole arteriole precapillari, la rete capillare e le venule. È a questo livello che si realizza il fine fondamentale della funzione circolatoria: quello, cioè, di assicurare, attraverso le pareti dei capillari, gli scambi nutritivi tra sangue e liquido

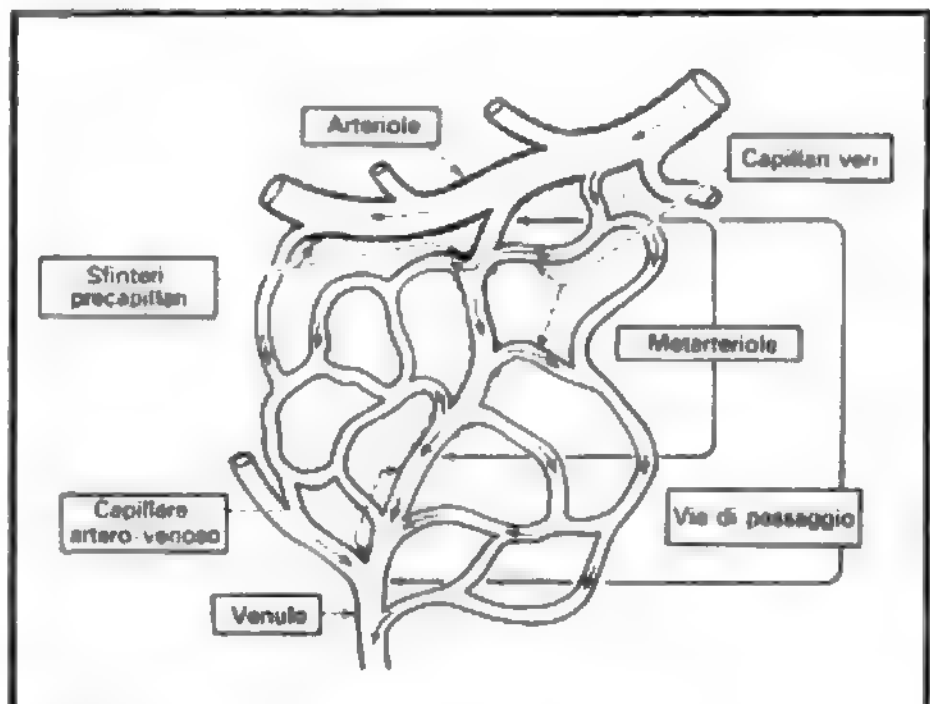



Fig. 1. Schema d'una unità microcircolatoria. Gli sfinteri precapillari permettono d'inviare il sangue a questa o a quella parte del circolo capillare. I canali di passaggio sono più ampi dei singoli capillari e portano un flusso di sangue più consistente. Anastomosi artero-venose mettono in diretta comunicazione arteriole e venule, escludendo il circolo capillare. (*Da J. J. Friedman, riprodotto in G. Moruzzi, Fisiologia della vita vegetativa, 1978, UTET, Torino*).

interstiziale dei tessuti, sì da mantenere le condizioni essenziali per la vita delle cellule. Alla microcircolazione sanguigna si deve aggiungere anche quella linfatica, che coopera allo scambio dei fluidi.

La m. sanguigna può considerarsi organizzata in unità microcircolatorie (fig. 1), ciascuna delle quali costituita, fondamentalmente, da tre componenti: *arteriole* e *metarteriole*, attraverso cui il sangue affluisce alla rete capillare, e responsabili di gran parte della resistenza totale incontrata dal moto del sangue (*vasi di resistenza*); *rete capillare*, a livello della quale hanno luogo gli scambi tra sangue e tessuti (*vasi di scambio*); *venule*, cui affluisce il sangue refluo dai capillari.

La m. sanguigna è regolata da vari meccanismi, nervosi e umorali; molti di questi ultimi sono mediati da sostanze del metabolismo tessutale, a cominciare dalla CO_2. Sfinteri pre- e postcapillari, permeabilità delle venule sotto lo stimolo pressorio o per effetto di mediatori specifici tessutali ed ematici (una volta che questi siano attivati), sono gli strumenti fisiologici della modulazione della m. Ciò ha molta importanza in fisiologia e, naturalmente, anche nella fisiopatologia dell'infiammazione (v.).

V. CAPILLARI; CIRCOLATORIO APPARATO.

Bibliografia

Friedman J. J., *Microcirculation*, in Sekurt E. E. ed., *Physiology*, 1971, Little, Brown, Boston.

Johnson P. C., *The Microcirculation, and Local and Humoral Control of the Circulation*, in Guyton A. C., Hozzobin D. F. eds., *Physiology*, 1974, **1**, 163-195.

RED.

MICROCOCCUS GENERE

(gr. 'piccolo cocco')

Il genere *Micrococcus* appartiene alla famiglia *Micrococcaceae*. Comprende cocchi grampositivi (diametro 0,5-3,5 μm), osservabili isolati, in coppie o in piccoli gruppi; prevalentemente privi di motilità; non sporigeni; aerobi. La specie tipo è *M. luteus*.

Tutte le specie crescono in presenza di NaCl al 5%. Alcune formano colonie pigmentate (rosa, rosse, gialle).

L'habitat naturale è rappresentato dal suolo e dalle acque dolci. Si può isolare anche dal latte e derivati.

Staphylococcus, già considerato da alcuni AA. come specie del g. *M.*, è ora classificato come un genere a sé (v. STAPHYLOCOCCUS GENERE), mentre al g. *M.* sono attribuite con certezza solo tre specie, nessuna delle quali patogena per l'uomo né per gli animali. È caduto pertanto l'interesse di questo genere per la patologia umana.

Bibliografia

Buchanan R. E., Gibbons N. E., *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 1974, 8 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.

RED.

MICROFILARIA

Termine con cui si designa la prima forma larvale — più propriamente da considerare forma embrionale specie quando sia rivestita da guaina, dato che questa non è altro che il guscio stirato dell'uovo — delle «filarie», dei Nematodi cioè della superfamiglia *Onchocercoidea* (*sensu* M. B. Chitwood, 1969). Le microfilarie sono organismi allungati e sottili, di lunghezza tra 200 e 400 μm, in cui si possono riconoscere gli abbozzi primitivi dei futuri organi dell'adulto (v. FILARIASI; ONCOCERCOSI).

Alcune specie di filarie sono note solo allo stadio di m.

MARCELLO RICCI

MICROFOTOGRAFIA

F. *microphotographie*. - I. *microphotography*. - T. *Mikrophotographie*. - S. *microfotografia*.

SOMMARIO

Definizione

La microfotografia è la fotografia, in bianco e nero o a colori, delle immagini fornite dal *microscopio ottico* con le sue varianti operative. La maggior parte della tecnica si è sviluppata per immagini fisse (preparati microscopici fissati, oggetti immobili come i cristalli, superfici metalliche, etc.), ma è possibile eseguire — e con la diffusione delle colture di tessuto ha acquistato notevole importanza — anche una *microcinematografia* di oggetti viventi o comunque in movimento (batteri, protozoi, spermi, cellule in coltura, crescita di cristalli, circolazione del sangue in una microrete vascolare, etc.).

Avvertenze generali

Occorre prima fare una distinzione fondamentale tra *micro-oggetti trasparenti e non colorati* (ad es. cellule viventi, sedimenti urinari), *micro-oggetti trasparenti e colorati* (la maggior parte dei preparati istologici) e infine *micro-oggetti colorati o non colorati, ma opachi*, i quali possono essere visti, e quindi fotografati, solo a luce riflessa, come viene detto alla voce MICROSCOPIA E MICROSCOPIO. Questa distinzione vale tanto per le m. in bianco e nero quanto per quelle a colori. Infatti, mentre per gli oggetti colorati (naturalmente o per apposita tecnica cito- e istologica) l'immagine può essere presa e risultare netta e differenziata in virtù appunto dei diversi colori, della loro intensità (che in qualche misura può anche essere variata e adattata) e del contrasto ottenibile con filtri di colore complementare, gli oggetti trasparenti e non colorati spesso malamente si differenziano dal mezzo acquoso in cui si trovano (cfr., ad es., la differenza tra un globulo rosso contenente emoglobina e fornito di una membrana ben individuata e stabile e un globulo bianco non colorato, per non parlare degli oggetti molto piccoli come le cellule batteriche non colorate) e sono infatti assai più difficili da microfotografare: occorre, in questi casi, contare sulla modesta differenza di indice di rifrazione tra citoplasma, nucleo e mezzo ambiente acquoso. Tale differenza è spesso molto tenue, sicché i contorni delle cellule si possono vedere solo diminuendo molto la luce. Per fortuna la microscopia *in contrasto di fase* risolve bene il problema e anzi è tanto più efficace quanto più l'oggetto è piccolo o lo strato da fotografare esilissimo e non sovrapposto ad altri.

Molto di più che con l'osservazione diretta al microscopio, nella m. occorre essere avvertiti delle aberrazioni di sfericità e cromatiche dell'ottica con cui si opera. Infatti, mentre guardando al microscopio automaticamente si corregge il fuoco del campo microscopico con la vite micrometrica via via che l'osservazione si sposta da un settore all'altro del campo, una m. che abbia solo il centro a fuoco e la periferia sfocata, o viceversa, è inguardabile. Pertanto, per fare m. appena decenti, occorre avere

una buona ottica planare con la quale correggere al massimo l'aberrazione di sfericità. Qualche residuo difetto si può correggere diaframmando e aumentando corrispondentemente il tempo di esposizione.

Riguardo a quest'ultimo va osservato che il suo calcolo «a occhio», cioè senza esposimetri o con esposimetri privi di integratore, è molto difficile, ma naturalmente raggiungibile con la pratica; i casi più difficili, come si dirà, sono quelli di oggetti piccoli in un campo luminoso molto più grande o gli stessi oggetti luminosi in un campo oscuro molto più grande (per es. a luce riflessa, ultramicroscopio, in fluorescenza, etc.).

Per la cinematografia occorre tener presente che i singoli fotogrammi vengono scattati secondo un'esposizione di regola costante, mentre può variare la ripresa dei fotogrammi nell'unità di tempo. Ciò impone alcune avvertenze sulla scelta del materiale sensibile (pellicola) e sulla luce impiegata. Con la luce U.V. si possono coprire molte esigenze, ma essa finisce per alterare e uccidere l'oggetto vivente; allora si preferisce mettere a punto l'oggetto e il campo da riprendere con luce comune e fare in modo che la luce U.V. li attraversi solo al momento della ripresa dei fotogrammi.

Molto importante è poi, nella microcinematografia, che tutto il sistema sia molto stabile, in modo che nessuna sollecitazione meccanica aggiuntiva si sovrapponga ai movimenti propri dell'oggetto (a parte i movimenti browniani, che si manifestano con oggetti molto piccoli immersi in un fluido, in rapporto alla temperatura, etc.), a cominciare dallo scattare stesso della cinepresa.

Condizioni tecniche

Sorgenti di luce

Si usano ormai comunemente lampade al tungsteno o, per le sorgenti di ultravioletto, allo xeno. L'ideale è una sorgente puntiforme e intensa sul punto focale di uno specchio che renda paralleli i raggi riflessi. In carenza di attrezzature si possono fare buone m. anche utilizzando la luce del cielo sereno, ma non direttamente quella del sole, sia pure filtrata. Questa è stata talora adoperata per illuminare in campo oscuro oggetti molto piccoli (batteri), in accordo con il fenomeno di Tyndall, in cui si ha la visualizzazione delle particelle di un sospensoide o di un colloide (nefelometria).

Piano ottico

La luce deve essere convogliata direttamente, oppure da un sistema di lenti, come fascio possibilmente parallelo di fotoni fino al condensatore del microscopio, quest'ultimo posto orizzontalmente. Oggi si preferisce mantenere il microscopio verticale e allora il fascio di luce viene deviato di 90° da un apposito specchio. Le varie parti, costituite dalla sorgente di luce, dal sistema di specchi e di lenti convogliante e dal sistema ottico inerente al microscopio, costituiscono il piano o banco ottico e devono essere tra loro ben concatenate anche se snodabili (per l'aggiustamento che ogni tanto si rende necessario) e allineate in guisa tale da garantire l'utilizzazione massima della luce e non di porzioni marginali del fascio luminoso.

Regolazione del campo luminoso

In particolare, per le m. a luce rifratta, cioè per oggetti trasparenti (che sono la stragrande maggioranza), un'esigenza basilare è quella di ottenere un campo luminoso egualmente intenso, almeno entro il riquadro in cui può essere inscritto l'oggetto da fotografare: fotogrammi con difetti di illuminazione sono da scartare. Per avere questo occorre non solo sistemare bene il piano ottico, ma anche prescegliere quella posizione delle lenti convoglianti e del condensatore del microscopio che, in rapporto all'obiettivo usato, fornisce una dispersione uniforme della luce: ciò può essere assicurato mediante un vetro smerigliato posto in vari punti del tragitto percorso dalla luce, in modo da analizzare ad occhio il cerchio luminoso e apprezzarne l'omogeneità; per correggere eventuali difetti si interviene sul sistema ottico. La maggiore difficoltà s'incontrerà nei piccoli ingrandimenti, il che significa nei campi vasti, ove l'uniformità completa è più indaginosa da raggiungere, specie se vi è anche aberrazione di sfericità e di cromaticità.

Qualità del campo luminoso

La luce migliore per l'osservazione microscopica è quella bianca e lievemente azzurrina quale proviene dal cielo sereno. Usando luce artificiale si raggiunge lo stesso tono di luce interponendo un vetro smerigliato blu-cobalto o un vetro blu-cobalto trasparente oltre il vetro smerigliato. Questo è il punto di partenza, sia per le m. a colori, sia per quelle in bianco e nero. Alcuni microscopi posseggono anche dei filtri grigi neutri di varia gradazione per attenuare, se necessario, la luminosità del campo senza interferire sulla frequenza globale della luce e senza intervenire con i diaframmi a iride del microscopio, che possono (talvolta vantaggiosamente, ma talaltra svantaggiosamente) modificare l'apparenza dei contorni e il risalto degli oggetti.

L'intensità della luce nel campo non deve mai essere eccessiva; nella m. in bianco e nero può anche essere bassa, non essendovi problemi di resa di colori; nella m. a colori la scelta della qualità del campo luminoso è molto delicata e importante (v. sotto). Ma sempre si deve evitare un'intensità eccessiva.

L'oggetto da fotografare condiziona molto tutta l'operazione: occorre evitare, quando possibile, oggetti evanescenti, mal contornati e mal colorati, strutture senza particolari netti: in questi casi, per quanto si regolino bene l'intensità e la qualità del campo luminoso e i relativi filtri, la m. sarà sempre scadente (a meno di ricorrere ad attrezzature di fotomoltiplicazione assai complesse). Da un oggetto evanescente si otterrà sempre una foto evanescente.

Scelta del campo microscopico da fotografare

Naturalmente la scelta varia a seconda dello scopo della m.: se è uno scopo didattico, illustrativo, etc., occorre in ogni caso scegliere i preparati o le zone del preparato più nettamente distinguibili, di buon risalto, senza imperfezioni o impurità, in modo che si possa ottenere un'immagine non equivoca o discutibile. Molta importanza ha anche la sottigliezza dell'oggetto (sezione istologica o volume della cellula o del cristallo, etc.), poiché solo a queste condizioni tutti i particolari potranno essere messi a fuoco contemporaneamente (v. sotto). Nei casi sperimentali, nei quali il campione da fotografare è unico o raro e di difficile riproduzione, certe esigenze di pulizia e di estetica possono non essere preminenti. Ma bisogna sempre avere presente che un'immagine riprodotta con poca chiarezza è anche poco persuasiva.

A seconda dei particolari che si vogliono mettere in evidenza lo stesso campo microscopico può essere fotografato a più di un ingrandimento. Via via che si sale con l'ingrandimento, la possibilità di ottenere facilmente buone immagini cresce, per ritornare precaria ai fortissimi ingrandimenti: per es. con l'immersione, per l'inevi-

tabilità dell'emergenza, allora, dei diversi fuochi per i diversi piani dell'oggetto. Qui tornano utili quelle sistemazioni del tragitto ottico in cui un prisma devia una parte del campo di luce con l'immagine verso un terminale binoculare del microscopio col quale si può controllare bene il fuoco fino a poco prima di scattare la fotografia e persino durante l'esposizione (si può quindi fotografare l'immagine variandone il fuoco). Qui l'operatore agirà secondo le intenzioni dimostrative, come ogni fotografo in condizioni difficili. Il fascio luminoso utilizzato crescerà di conserva in intensità via via che si passerà ad ingrandimenti maggiori. Preferire sempre di raggiungere immagini più ingrandite cambiando l'obiettivo piuttosto che l'oculare (questo funziona solo da «proiettore» dell'immagine e non aggiunge potere risolutivo), a meno che non si vogliano ottenere scopi speciali; per es., piuttosto che ingrandire per proiezione una foto già ottenuta su pellicola, è meglio ingrandire sulla stessa pellicola l'immagine dell'obiettivo con un oculare più forte. Naturalmente, però, un tale oculare porta via luce. Un simile risultato si ottiene allungando il tubo del microscopio, cioè la distanza dell'oculare dall'obiettivo.

La scelta del campo da fotografare presuppone la possibilità di orientare l'oggetto mediante mezzi macro- e micromeccanici, di cui sono forniti tutti i microscopi da ricerca.

Nel caso delle m. a luce riflessa, cioè tale da illuminare l'oggetto dalla parte stessa dell'osservatore e dell'obiettivo del microscopio, anche l'orientamento della luce è molto importante per «scegliere il campo»; e ciò calcolando l'effetto del gioco tra luci e ombre nel campo stesso (va da sé che il problema «ombre», invece, non esiste nel comune caso di osservazione per trasparenza, a luce rifratta).

Materiale sensibile

Per la m., in tutte le sue varianti, è essenziale che la «grana» del film sensibile sia molto fina: ciò anche senza che si pensi di dover fare notevoli ingrandimenti dalla negativa; massimamente, poi, se tali ingrandimenti sono invece necessari. Ma i film a grana fina sono in genere anche i più lenti (recentemente la tecnica si è perfezionata e questa equazione, sempre vera, non è più così assoluta come nel passato), e ciò naturalmente influisce sul tempo di esposizione. Non ha quasi importanza per le fotografie di oggetti immobili, condiziona molto quelle di oggetti mobili, cioè la microcinematografia.

Tempo di esposizione

È naturalmente funzione della luminosità del campo, dei filtri inseriti, dell'assorbimento operato dall'oggetto (o della sua capacità a riflettere la luce), della sensibilità del film sensibile. Intanto, tutte queste valutazioni si riferiscono al campo *a livello del materiale sensibile*: ogni valutazione fatta ad altri livelli del tragitto ottico va cor-

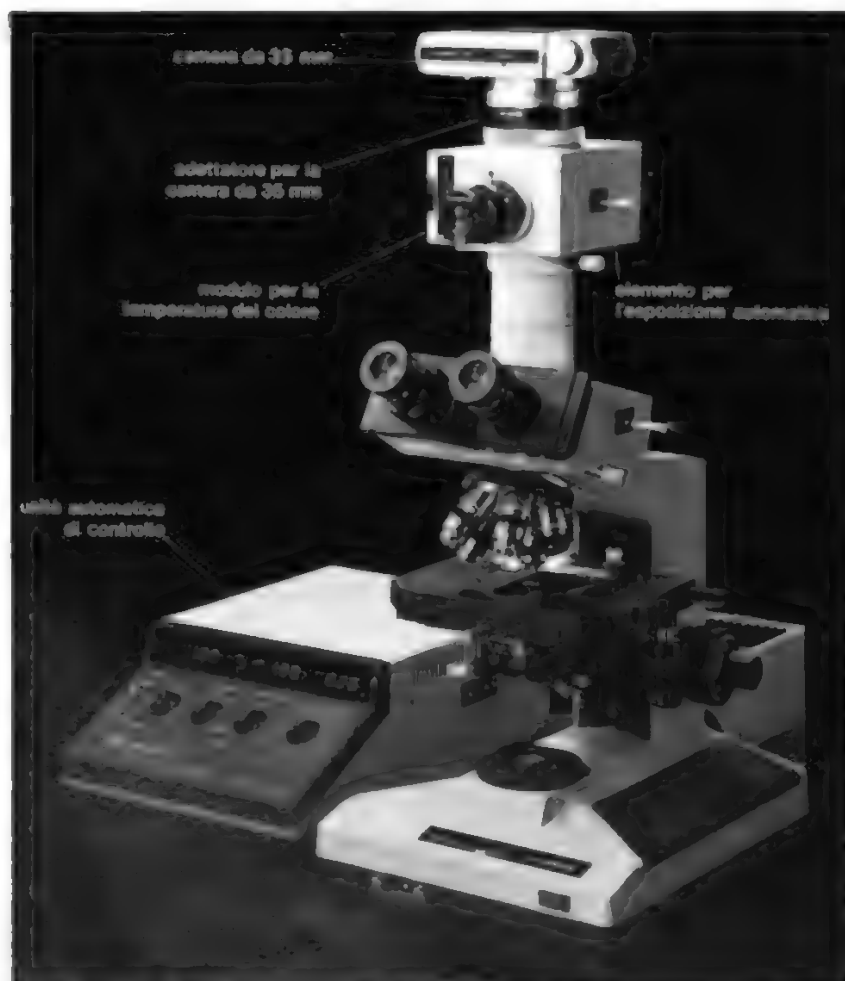



Fig. 1. Sistema automatico per m. Il sistema, completo dei suoi elementi modulari, permette l'esecuzione di m. a intervalli determinati con pellicole di 16 o 35 mm e con controllo automatico dell'esposizione, oltre a comuni m. con pellicole di 35 mm o con pellicole Polaroid®. Sul pannello dell'unità automatica di controllo vengono riportati i valori relativi alla pellicola scelta, ai gradi ASA, etc., valori facilmente visualizzabili anche in camera oscura. Segnali sonori e ottici indicano una sovra- o sottoesposizione, l'imminente fine del film a 35 mm, etc., in modo da evitare perdite di tempo e spreco di pellicola. (*Per gentile concessione della Olympus*).

retta secondo il percorso della luce e i vari sistemi diottrici interposti. La pratica può rendere non necessario l'uso di esposimetri, ma per fare buone fotografie al microscopio un esposimetro incorporato nell'ultimo stadio del sistema diottrico è essenziale.

Qui però subentra il problema sollevato nelle *avvertenze generali* e cioè che occorre sempre valutare, nella risposta dell'esposimetro, il peso, per es., di una larga parte del campo stesso non occupata da alcun oggetto e pertanto luminosa al massimo (quando si opera in campo chiaro) o, viceversa, il peso di una larga parte del campo del tutto non illuminata o con pochi oggetti luminosi, quando si opera in campo oscuro. Nell'un caso e nell'altro la risposta di un semplice esposimetro è molto fallace, perché include il valore fotometrico di una parte di campo del tutto estranea o esterna alla finalità del fotografare, e pertanto dannosa. Oggi esistono dei sistemi elettronici di valutazione automatica integrata e differenziale dei vari campi da fotografare (fig. 1), sistemi che permettono m. tutte o quasi tutte perfette da questo punto di vista.

Microfotografie in bianco e nero

Sono naturalmente le più facili: eventuali piccoli difetti di esposizione possono essere corretti con la stampa; non implicano una riproduzione più o meno fedele dei colori; possono essere fatte anche con film a grana molto fina, che sopportano assai bene l'ingrandimento. Di regola si eseguono con un filtro complementare al colore dominante nell'oggetto, in modo da aumentare il contrasto. Ma esiste un filtro universale per m. in bianco e nero che è di color verde-scuro (tra l'altro i preparati istologici per la maggior parte sono di un colore a questo complementare, perché variamente rossi, rosso-violacei in quanto colorati con ematossilina ed eosina).

Microfotografie a colori

Bisogna stare molto attenti alla composizione cromatica della luce usata (che varia con la temperatura della lampada e per i filtri interposti ed è misurabile in gradi Kelvin). Essa deve corrispondere alle caratteristiche della pellicola, le quali, peraltro, variano appunto da quelle per uso alla luce diurna a quelle per uso a luce artificiale (lampade al tungsteno) o quasi diurna (flash). Occorre quindi scegliere bene il materiale, che deve corrispondere al sistema ottico e luminoso con cui si vuol lavorare. Vi sono però filtri di conversione per un tipo o l'altro di pellicola, i quali riportano il sistema alla congruità, influendo, naturalmente, sul tempo di esposizione. Importante, anche nelle m. a colori, che il fondo fuori delle immagini sia bianco (o, al massimo, appena azzurrino); un fondo giallastro o rosato è di cattivo effetto.

I colori propri dell'oggetto fotografato possono anche essere, talora, modicamente non corrispondenti al reale, perché in ogni caso si tratta di colori artificiali imposti all'oggetto per osservarlo e analizzarlo. Ma nel caso delle colorazioni per reazioni istochimiche è bene che i risultati corrispondano esattamente.

Microfotografia in polarizzazione e in fluorescenza

Nel primo caso occorre che l'oggetto sia correttamente orientato nel campo oscuro come in quello chiaro (nicol incrociati o paralleli); con i compensatori al gesso i colori di Newton possono essere riprodotti con opportune scelte di pellicole a colori. Nel caso della polarizzazione, ma ancor più in quello della fluorescenza, l'esposizione diviene molto lunga per il prevalere dell'oscurità e per la debolezza della luce fluorescente o dell'intensità della birifrangenza. In generale, con la pratica, i tempi molto lunghi di esposizione sono anche manualmente facili a controllarsi (orologio a scatto a tempo fissato). Difficilissimo è invece il controllo dei tempi brevissimi se non con mezzi meccanici o elettromeccanici.

Sviluppo e stampa

Sono operazioni molto delicate in m. e di regola non affidabili a personale tecnico non della specialità. Ciò vale particolarmente per la stampa, perché lo sviluppo oggi si fa con metodi abbastanza standardizzati, specie per quanto riguarda il materiale a colori. Per le foto in bianco e nero, e in genere con materiale a grana fina, occorre che lo sviluppo sia adeguato e alla temperatura adeguata. Con la stampa si possono correggere alcuni difetti, come accade per le fotografie in genere.

Bibliografia

Lawson D. F., *The Technique of Photomicrography*, 1972, Macmillan, New York.

Photography through the Microscope, 1970, Eastman Kodak, Rochester, N.Y.

MASSIMO ALOISI

MICROLITIASI POLMONARE DIFFUSA

F. *microlithiase pulmonaire diffuse.* - I. *diffuse pulmonary microlithiasis.* - T. *diffuse Lungenmikrosteinkrankheit.* - S. *microlitiasis pulmonar difusa.*

La microlitiasi polmonare è un'affezione caratterizzata dalla formazione endoalveolare di microliti, costituiti da lamelle calcifiche disposte a squama di cipolla e composti in prevalenza da fosfato di calcio e in minor quantità da carbonato di calcio e altri sali. La malattia è di solito diffusa a entrambi gli ambiti polmonari; solo eccezionalmente può essere circoscritta a singoli distretti.

Si tratta di un'affezione rara, tanto è vero che fino ad oggi ne sono stati descritti ca. 400 casi, osservati in vari

Fig. 1. Reperto radiologico di un caso di m. p. d. (*Da Mariani, Montanini e Torelli*).

paesi (Europa, America, Asia, Australia) e nelle varie razze. La metà circa delle osservazioni mostrava carattere familiare. In Italia sono stati osservati ca. 40 casi di m. p. d. fra cui il primo della letteratura (Malpighi) e il primo caso osservato in vita e corredato da reperti radiografici (Mariani, Montanini e Torelli). I due sessi sono pressoché ugualmente colpiti e vi è predilezione per l'età media.

La malattia ha un inizio graduale e clinicamente è da sottolineare il contrasto fra la scarsità dei *sintomi clinici* e la gravità e diffusione del *reperto radiologico* (fig. 1) e delle alterazioni anatomiche. La malattia infatti decorre ignorata per anni e viene in genere riconosciuta ad un'occasionale indagine radiologica, che rivela una diffusa opacizzazione dei due campi polmonari costituita da piccoli noduli, esistendo tutt'al più una modica dispnea da sforzo e uno scarso escreato bianco-giallastro; il suono di percussione toracico è solo modicamente ipofonetico, con scarsi e fini rantoli prevalentemente basali; più raramente si rilevano fenomeni bronchitici e sfregamenti pleurici.

Il *decorso* della malattia è lentissimo e, malgrado la diffusione delle lesioni, si ha in genere la sopravvivenza per oltre un decennio dopo la diagnosi. Quindi s'instaura cianosi, che si accentua lentamente ma progressivamente, mentre la dispnea permane scarsa consentendo una discreta attività fisica fino alle ultime fasi della malattia, che si conclude con l'insufficienza cardiorespiratoria. Non è nota alcuna *terapia* efficace.

Il quadro clinico ormai ben definito, il reperto radiologico caratteristico e la frequente familiarità dell'affezione consentono oggi il riconoscimento diagnostico in vita.

Per quanto riguarda il *reperto anatomopatologico* è da segnalare il fatto che i polmoni, anche se estratti dalla gabbia toracica, non si afflosciano e hanno un peso 3-4 volte superiore alla norma dato il loro alto contenuto in sali di calcio: al taglio, possibile solo mediante una sega, si apprezzano i microliti diffusi in tutto l'ambito; istologicamente è caratteristico il reperto dei microcalcoli *endoalveolari* con fibrosi interstiziale e vaste zone di metaplasia ossea (fig. 2).

L'*etiopatogenesi* dell'affezione non è ancora chiarita, a parte l'evidente importanza del fattore familiare. Vi è da segnalare anche l'evenienza di forme congenite osservate in gemelli prematuri (Caffrey e Altmann) e di casi ereditari. Sono stati peraltro descritti casi di m. p. d. secondaria ad altre malattie quali l'indurimento bruno del polmone da stenosi mitralica e la «sindrome da eccessiva assunzione di latte o sostanze alcaline» (*milk-alcali syndrome*). In Tailandia, Chinacoti e Tangchai hanno descritto 9 casi di m. p. d. in forti consumatori di *snuff* (miscela da fiuto costituita da polvere di tabacco e di gomme orientali ricche di carbonati e fosfati). Ciò sembra dimostrare anche la possibilità di condizioni esogene capaci di favorire l'insorgenza della microlitiasi. La formazione dei microliti si verificherebbe su preesistenti materiali endoalveolari (*corpora amylacea*, cellule ed essudato endoalveolare) in presenza di condizioni biochimiche locali favorenti la deposizione di sali di calcio. Non è stata peraltro dimostrata alcuna alterazione sistemica del metabolismo del calcio e del fosforo. Taluni ritengono che la m. p. d. sia preceduta da una proteinosi alveolare.

Fig. 2. Reperto istologico di microcalcoli endoalveolari e di vaste zone di metaplasia ossea (*Da Mariani, Montanini e Torelli*).

Bibliografia

Mariani B., Montanini N., Torelli G., *Ann. Ist. Forlanini*, 1947, **10**, 170.
Mariani B., Bassi A., *Minerva Med.*, 1967, **58**, 3761.
Mariani B., *Le malattie metaboliche del polmone*, in Spina C., Bonsignore G. eds., *La patologia respiratoria*, 1978, EMS, Torino.
Perosa L., Ramunni M., *Recenti Prog. Med.*, 1959, **26**, 357.
Puhr L., *Virchow Arch. Pathol. Anat.*, 1933, 290.
Sosman M. C. *et al.*, *Am. J. Roentgenol.*, 1957, **77**, 1012.

BIANCO MARIANI

MICROMANIPOLAZIONE

F. *micromanipulation*. - I. *mikromanipulation*. - T. *Mikromanipulation*. - S. *micromanipulación*.

È una tecnica della biologia sperimentale che contempla i procedimenti tecnici, con i quali l'azione della mano dell'uomo viene organizzata nell'ambito di strutture di grandezza microscopica o al limite delle possibilità risolutive dell'occhio umano, senza l'ausilio di lenti.

Si considera, talora, come sinonimo il termine microchirurgia, o micrurgia: esso comprende solo i procedimenti di micromanipolazione di tipo chirurgico, demolitivo o meno.

Questa tecnica fu suggerita (1886) da esigenze dell'indagine microbiologica (isolamento di microrganismi): essa si è rapidamente sviluppata per l'impulso sperimentale delle ricerche di Spemann nell'embriologia sperimentale e si è estesa alla citologia sperimentale; oggi i campi di azione sono i seguenti: *a*) isolamento da colture degli elementi costitutivi (batteri, protozoi, cellule coltivate *in vitro*); *b*) interventi microchirurgici della citologia sperimentale, come asportazioni di parti, trapianti, micropuntura, micropipettamento, iniezioni di liquidi; *c*) interventi microchirurgici dell'embriologia sperimentale, come demolizioni di singoli blastomeri, loro trapianto, etc.; *d*) microdissezione dei tessuti con lo studio dei caratteri meccanici dei diversi costituenti, analisi della loro coesione; *e*) applicazioni di elettrodi a costituenti istologici microscopici, principalmente per la derivazione e la registrazione di differenze di potenziale (microelettrofisiologia).

Per tutti questi compiti sono in uso apparecchiature di complessità differente; esiste in tutte un'esigenza comune: l'allestimento di strumenti il cui punto estremo di azione sia di grandezza d'ordine microscopico compatibile con l'ordine di grandezza delle strutture in esame (microstrumenti).

Sono, invece, variabili le modalità con le quali vengono azionati i microstrumenti (dall'uso libero della mano sino ad apparati di demoltiplicazione dell'azione della mano,

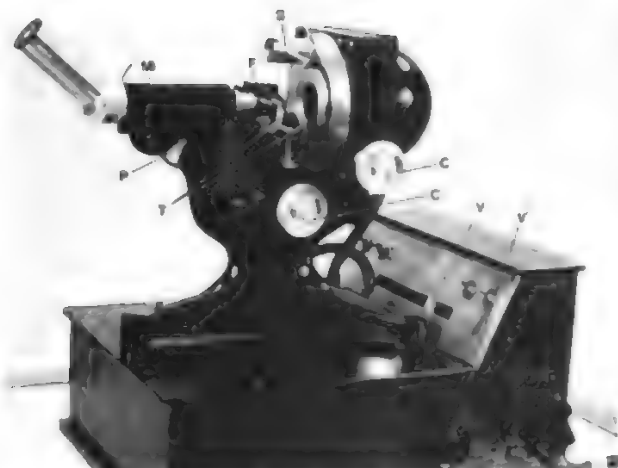



Fig. 1. Microforgia. Tutto il complesso poggia su una larga base a cassetta che sostiene il sistema di illuminazione, l'apparato elettrico per il riscaldamento del filo e la soffieria. Mi) Microscopio semplice con vite a cremagliera (P) per la messa a fuoco del sistema ottico; S) supporto per l'attrezzo di vetro in lavorazione; F) supporto del filamento incandescente; T) tubi ricurvi della soffieria; C e C') pignoni per il movimento del supporto portante il tubo di vetro e del supporto portante il filo incandescente; V') manopola per regolare la temperatura del filamento indicata dalla scala (V).

detti micromanipolatori), e i mezzi usati per il controllo visivo dell'azione dei microstrumenti (microscopi semplici, binoculari da dissezione, potenti microscopi).

Microstrumenti

Il materiale di elezione per la costruzione dei microstrumenti è il vetro duro (vetro di Jena): possono venire usati anche il vetro comune e materiali metallici, come il platino e le sue leghe.

Nel caso più comune del vetro si allestiscono, con il solito trattamento di fusione e stiramento, bacchettine o tubicini di vetro dello spessore di ca. 1 mm. Quindi, fondendo una piccola parte di questi tubicini con una microfiamma, si cerca di ottenere un'estremità molto sottile e di forma adeguata alle esigenze degli interventi da eseguire: cioè si foggiano dei microaghi, micropipette, microscalpelli, microelettrodi, etc.

Questa lavorazione può anche essere eseguita a mano libera e si arriva alla costruzione di microstrumenti piuttosto semplici, come: sottili capelli di vetro, microaghi e pipette; ma non si arriva mai a grande precisione e sicurezza di lavoro.

La lavorazione a mano è stata, quindi, sostituita con particolari apparecchi: il più perfezionato di essi è rappresentato dalla microforgia di de Fonbrune, di cui descriviamo le caratteristiche fondamentali.

La microforgia (fig. 1) si compone di un apparato per il riscaldamento elettrico di un sottile filamento di una lega di platino, con il quale si deve ottenere la microfusione di materiale di vetro: tubicini o bacchettine che vengono fissate su apposito supporto; un'estremità viene posta a contatto col filamento incandescente e quindi fusa.

Regolando l'incandescenza del filo con un reostato e una apposita soffieria, si può ottenere a volontà una fusione più o meno estesa e più o meno completa. Poiché il filamento di fusione è spostabile nelle diverse direzioni per mezzo di viti micrometriche, è possibile lavorare a piacere la parte fusa. Questa lavorazione è poi controllata con un microscopio a debole ingrandimento, nel cui sistema ottico (fra condensatore e obiettivo) si trovano il filo incandescente e l'estremità del materiale in lavorazione. È possibile così controllare le modificazioni del vetro in fusione nei minimi particolari.

Con opportune variazioni che, in fondo, sono semplici artifici tecnici, si possono ottenere microstrumenti che hanno l'estremità di forma e grandezza desiderate.

La microforgia permette sicurezza e rapidità di lavoro: l'allestimento di perfetti microaghi e micropipette richiede pochi minuti.

Procedimenti semplici di micromanipolazione

I microstrumenti in questi procedimenti vengono manovrati direttamente dalla mano dell'uomo, e il controllo della loro azione viene ottenuto per mezzo di microscopi semplici; il più delle volte con binoculari da dissezione a ingrandimento dalle 20 alle 100 volte. Gli esperimenti vengono eseguiti a luce diffratta ponendo il materiale, sospeso in poco liquido, in una bacinella a fondo nero e illuminata lateralmente con una forte lampada.

Con questo procedimento si eseguono gli interventi microchirurgici dell'embriologia sperimentale e la microchirurgia di organismi dell'ordine di grandezza di 1/10 di mm.

Nell'ambito delle tecniche di trapianto sperimentale, l'applicazione della m. può risultare particolarmente utile soprattutto nella preparazione del territorio su cui dovrà poi essere eseguito l'innesto.

A seconda dell'abilità tecnica dell'operatore, possono anche essere eseguiti interventi più delicati, ma che hanno sempre il carattere di microchirurgia demolitiva.

Procedimenti complessi di micromanipolazione

In tali procedimenti la manovra dei microstrumenti è ottenuta con i micromanipolatori, e il controllo della loro azione avviene con microscopi composti. Si richiedono pertanto i seguenti strumenti: buoni microscopi possibilmente binoculari, micromanipolatori, una camera speciale nella quale avviene la manipolazione. Questa viene posta fra condensatore e obiettivo del microscopio, ed è sostanzialmente costituita da due piani di vetro, uno inferiore e uno superiore, quest'ultimo sostenuto e allontanato dal piano inferiore di poco più di 1/2 cm da un cercine metallico portante a destra e a sinistra dei fori per il passaggio dei microstrumenti.

Il piano superiore è formato da un coprioggetti, alla cui faccia inferiore viene collocato il materiale in esame sospeso in poco liquido.

La manipolazione viene, quindi, eseguita in goccia pendente: i microstrumenti dal manipolatore arrivano alla celletta con decorso parallelo al piano del tavolino del microscopio; a livello della goccia pendente la parte terminale sottile, incurvata verso l'alto, pesca nella stessa, arrivando sino al piano di vetro contro il quale il microstrumento esercita la sua azione sul materiale in esame. È così possibile, mettendo a fuoco con il sistema ottico l'estremità degli aghi, controllare tutto il decorso della microperazione. Questo metodo di lavoro in goccia pendente presenta qualche inconveniente, che è stato corretto con l'uso di speciali celle di operazione (v. sotto) o con l'uso del microscopio invertito, che ha l'obiettivo al posto del condensatore.

Il micromanipolatore è costituito da una base sulla quale sta un supporto portante i microstrumenti, mobile, con un sistema di demoltiplicazione di movimenti nelle varie direzioni.

Il sistema di demoltiplicazione dei primi apparecchi

Fig. 2. Aspetto complessivo del dispositivo di de Fonbrune per la m. Di fronte all'operatore, che segue l'operazione con il microscopio binoculare, è posto il recettore che porta un ago e una micropipetta diretti orizzontalmente nella piccola celletta di vetro posta sul tavolino del microscopio. Con la mano destra l'operatore manovra il meccanismo pneumatico di m., con la sinistra manovra una siringa collegata alla micropipetta.

costruiti, e anche di taluni moderni manipolatori, è un sistema meccanico (Schoutten, 1887; Chambers e Kite, 1922; Peterfi, 1923; etc.). Cioè, in questi apparecchi, l'impulso della mano dell'uomo viene demoltiplicato per mezzo di sistemi a vite o per mezzo di altri sistemi a frizione, sempre su base meccanica. Ma la migliore attrezzatura moderna è oggi compendiata nell'attrezzatura studiata sin nei minimi particolari da de Fonbrune e realizzata dalla casa Beaudouin di Parigi: essa si differenzia sostanzialmente dagli altri sistemi, perché la demoltiplicazione vi è ottenuta con un sistema pneumatico.

L'apparecchiatura consta di: un grande microscopio binoculare; una cella di m. in vetro molto sottile; uno o due apparati di manipolazione con i loro accessori. La celletta è formata da una lastra di vetro scavata al centro per mezzo di netti scalini larghi quanto la celletta stessa e alti pochi mm; l'incavatura viene ricoperta con un vetrino coprioggetti portante la goccia pendente: rimangono ai lati due fessure per le quali passano i microstrumenti nella disposizione prima descritta. L'intervallo della camera che circonda tutto il contorno della goccia pendente viene riempito con liquido oleoso non miscibile con la goccia; questo artificio evita l'essiccamento del materiale e lo spostamento del liquido per capillarità lungo gli aghi.

L'apparato di manipolazione è costituito da due parti, il manipolatore propriamente detto, cioè la leva di movimento mossa dalla mano, e il recettore dei movimenti che porta i microstrumenti; i due articoli sono collegati da un complesso di tubi di gomma che trasmettono pneumaticamente l'impulso del manipolatore al recettore. La parte manipolatrice è una pompa pneumatica spostabile nelle diverse direzioni e tali spostamenti vengono tradotti in pressioni variabili ad alcuni tamburi, ai quali è fissato il microstrumento: è importante sottolineare che i movimenti del microstrumento sono assolutamente simili a quelli che esegue la mano; naturalmente essi sono notevolmente demoltiplicati, e visti all'ingrandimento del microscopio danno all'operatore la sensazione che l'azione della sua mano sia esattamente tradotta dall'apparecchio. Un apposito regolatore rende possibile la demoltiplicazione più o meno spiccata. La fig. 2 illustra la posizione del microscopio, del manipolatore, della celletta, degli aghi, durante il lavoro.

Nelle esperienze di microfisiologia, gli elettrodi, collocati *in situ* con il micromanipolatore, sono collegati con fili metallici ad opportuni oscillografi di vario tipo per l'amplificazione delle correnti di azione.

L'apparecchiatura completa di de Fonbrune (microforgia e micromanipolatori) permette di operare i più delicati interventi di manipolazione con grande sicurezza e perfezione, per cui è possibile eseguire interventi in condizioni di perfetta sterilità. Durante l'operazione può essere applicata la registrazione cinematografica. L'uso dell'apparecchiatura può essere appreso molto rapidamente, sebbene talune manovre richiedano molta precisione e un certo esercizio.

Una particolare modalità di microchirurgia distruttiva è la distruzione di piccolissime parti di tessuto sotto controllo del microscopio, per mezzo di una microscintilla fatta scoccare con apposito dispositivo al disotto del coprioggetti (apparato di Tschakotin).

Bibliografia

Chambers E., *Anat. Rec.*, 1922, **24**.
de Fonbrune P., *Technique de la micromanipulation*, 1949, Masson, Paris, *bibl.*
Krause R., *Enzyklopädie der mikroskopischen Technik*, 1926, Urban & Schwarzenberg, Berlin.
Peterfi Th., *Methodik der wissenschaftlichen Biologie*, 1928, Springer, Berlin.

ANGELO BAIRATI

MICROMONOSPORA GENERE

Il genere *Micromonospora* Ørskov, 1923, appartiene all'ordine delle *Actinomycetales*, famiglia delle *Micromonosporaceae*. Riguardo all'attribuzione di questo ordine alla classe *Schizomycetes*, si rinvia alla voce ACTINOMICETI (I, 401). A parziale modifica di quanto ivi riferito, occorre dire che nell'ultima classificazione del Bergey (1974) all'ordine *Actinomycetales* sono attribuite 8 famiglie: *Actinomycetaceae*; *Mycobacteriaceae*; *Frankiaceae*; *Actinoplanaceae*; *Dermatophilaceae*; *Nocardiaceae*; *Streptomycetaceae*; *Micromonosporaceae*. Quest'ultima comprende sei generi, dei quali il g. *M.* è l'unico privo di micelio aereo.

Caratteristiche del g. *M.*: cellule filiformi, d'aspetto miceliale, di 0,2-0,6 μm di diametro. Micelio settato ben sviluppato e ramificato. Spore prodotte singolarmente, laterali o terminali, sessili oppure all'apice di filamenti, detti sporofori, più o meno lunghi. La modalità di produzione delle spore è distintiva nei riguardi di altri generi con i quali il g. *M.* potrebbe essere confuso (*Nocardia*, *Streptomyces*).

Le colonie su agar, perifericamente ben delimitate, hanno aspetto lichenoide e sono spesso colorate (arancione, rosso, rosa, giallo, verde). Le colonie mature, in fase di sporificazione, hanno per lo più aspetto cereo e colorito scuro, dovuto allo sviluppo di uno strato di spore a pigmento marrone scuro-nero. Alcune specie producono un pigmento diffusibile.

Al g. *M.* sono attribuite 16 specie, delle quali due sono anaerobie. Si tratta di saprofiti del suolo e dell'acqua. La letteratura riporta solo qualche sporadico caso di isolamento da materiale patologico umano o di altri mammiferi.

Molte specie del g. *M.* producono sostanze ad azione antibiotica.

Bibliografia

Buchanan R. E., Gibbons N. E., *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 1974, 8 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Waksman S. A., *The Actinomycetes*, 1961, Williams & Wilkins, Baltimore.

RED.

MICROONDE

F. *micro-ondes*. - I. *microwaves*. - T. *Mikrowellen*. - S. *microondas*.

Con il termine microonde viene indicata quella parte dello spettro delle radiazioni elettromagnetiche compresa fra le frequenze di 300 MHz e 300 GHz, corrispondenti ad una lunghezza d'onda, in aria, compresa fra 1 m e 1 mm. Il relativo fotone trasporta un'energia così piccola da non essere in grado di provocare la ionizzazione degli eventuali materiali investiti: le m. appartengono, quindi, a quella parte dello spettro individuata, anche, con il termine di radiazione non ionizzante (che si estende dai campi statici fino al vicino ultravioletto).

Fra i primi generatori di m., si deve annoverare il Magnetron, ancora oggi largamente usato. Come in molte altre valvole elettroniche, il catodo viene scaldato in modo da dar luogo, per effetto termoionico, all'emissione di un certo numero di elettroni che si propagano, poi, nello spazio compreso fra gli elettrodi. Un magnete permanente, od una elettrocalamita, generano un campo magnetico perpendicolare alla traiettoria degli elettroni. Il campo provoca drastiche variazioni delle traiettorie elettroniche che, come conseguenza, portano all'emissione di radiazione elettromagnetica.

Altro dispositivo emettitore di m. è il Klystron, nelle sue due varietà, a bassa potenza di uscita (reflex) o ad elevatissima potenza di emissione (multirisuonatore), fino a decine di MW.

L'emissione di m., nei Klystron si basa sul principio della modulazione della velocità degli elettroni emessi dal catodo. Sempre sul principio dell'interazione di un fascio di elettroni con una radiazione elettromagnetica operano i cosiddetti tubi ad onda viaggiante; fra questi risultano largamente usati quelli noti con il termine di «carcinotron».

La tecnica moderna ha sviluppato un numero impressionante di nuovi dispositivi emettitori, basati sull'uso di materiali semiconduttori e fondati sulla tecnologia dello stato solido; fra questi, particolare importanza e diffusione è stata raggiunta dal diodo di Gunn.

Il problema dosimetrico posto dalle m. può essere schematizzato nei termini seguenti: un organismo vivente, più comunemente un uomo o una sua parte, è immerso in un campo elettromagnetico incidente e, dalla conoscenza delle grandezze fisiche che caratterizzano questo campo (intensità del campo elettrico $\vec{E}$, intensità del campo magnetico $\vec{H}$, o potenza incidente), il modello matematico deve poter valutare i campi interni, la potenza dissipata e qualunque altra grandezza significativa dal punto di vista sanitario. La forma geometrica dell'oggetto è in genere irregolare, inoltre raramente esso si presenta come omogeneo, dato che l'organismo è composto di parti elettricamente molto diverse fra loro, separate da brusche superfici di discontinuità. Il problema può essere risolto soltanto ricorrendo a pesanti semplificazioni, per le quali il sistema biologico viene rappresentato con forme geometriche semplici (strati piani, cilindri indefiniti, sfere, etc.) e il campo incidente è semplificato con forti idealizzazioni (in genere onde piane uniformi).

Negli ultimi anni sono state sviluppate diverse tecniche, di calcolo e sperimentali, tendenti alla determinazione della distribuzione dei campi indotti e della potenza depositata in un uomo o in animali esposti a radiazioni a m.

Gli sviluppi più notevoli sono stati sostanzialmente tre: *a*) la tecnica termografica; *b*) la realizzazione di sonde miniaturizzate impiantabili e non perturbative; *c*) la realizzazione di programmi per la valutazione, mediante elaboratori elettronici, della mappa dei campi indotti e della potenza assorbita. È su queste basi che si sta attualmente sviluppando una dosimetria delle m., sotto certi aspetti ancora oggi carente.

La proliferazione dell'uso di apparati emettitori di radiazioni elettromagnetiche a relativamente bassa frequenza, e quindi non ionizzanti, è tale che molti ricercatori hanno cominciato a chiedersi, già da diversi anni, se a questo sviluppo, come l'esperienza passata insegna, non si possa accompagnare un prezzo da pagare da parte della società civile, cioè l'inquinamento elettromagnetico provocato dalle radiazioni non ionizzanti e il potenziale rischio per la salute a questo connesso.

Il dibattito sui possibili pericoli connessi con l'uso di radiazioni a m. si sta sviluppando in moltissime nazioni. L'esposizione occupazionale è quella che, pure interessando un numero limitato di individui, può dar luogo a situazioni di maggiore e immediato pericolo. La popolazione può essere esposta o perché vive in zone limitrofe a grossi impianti radar o di telecomunicazione, o in relazione alla presenza di apparati emettitori per usi domestici (tipico il caso dei forni a m.), anche se ancora non molto diffusi sul mercato nazionale: si prevede infatti, in analogia con quanto accaduto negli U.S.A., una loro forte espansione nei prossimi anni. Va inoltre osservato che in tutti i paesi caratterizzati da una forte espansione delle telecomunicazioni e delle emissioni radio e TV la popolazione, come un tutto, risulta permanentemente esposta a livelli di radiofrequenza, anche se piccoli allo stato attuale. Dal punto di vista delle applicazioni mediche l'esposizione è legata principalmente ai trattamenti di diatermia, essenzialmente la marconiterapia e la radarterapia.

Lo studio dei danni biologici prodotti dalle radiofrequenze e dalle m. si svolge attraverso la sperimentazione su animali o su sistemi biologici *in vitro*. È stato così possibile stabilire una relazione tra alcuni effetti osservati e la quantità di energia elettromagnetica assorbita dal sistema irradiato. L'assorbimento di energia a radiofrequenza e m. provoca sempre, in tutti gli organismi biologici, lo sviluppo di una certa quantità di calore. La circolazione sanguigna attua una ridistribuzione del calore sviluppato e contribuisce ad evitare che, in particolari situazioni di esposizione, la temperatura possa raggiungere, localmente, valori potenzialmente pericolosi. L'analisi di questi effetti «termici» porta, di conseguenza, all'individuazione di alcuni organi «critici» in cui, essendo la vascolarizzazione modesta (gonadi maschili) o del tutto assente (cristallino), il calore può accumularsi e determinare un pericoloso aumento della temperatura.

In diversi lavori scientifici volti ad illustrare i risultati di esperimenti eseguiti su vari animali, è stato messo in luce che le m. influenzano il metabolismo degli organi emopoietici e alterano il contenuto proteico e il rapporto tra le frazioni del plasma sanguigno. Da analoghi lavori appare che l'esposizione prolungata e ricorrente a campi elettromagnetici a radiofrequenza e a m., di media e bassa intensità, influisce negativamente sulle funzioni regolatrici e integrative del S.N.C. È questo un punto estremamente controverso, su cui esistono opinioni molto contrastanti e che ha esercitato un notevole peso nella scelta degli standard di esposizione. Le ricerche effettuate su vari animali, indipendentemente dal grado di estrapolabilità all'uomo dei dati ottenuti, non hanno ancora fornito risultati chiari e inequivocabili su questi effetti «non termici». Indagini epidemiologiche, condotte su lavoratori esposti a bassi livelli di campi elettromagnetici in un largo spettro di frequenze, hanno comunque rivelato che i soggetti esposti quotidianamente per diverse ore manifestavano diffuse sindromi nevrasteniche caratterizzate da cefalea, sonnolenza persistente, inappetenza, irritabilità, stanchezza profonda e disturbi nella sfera sessuale. Si è comunque potuto osservare che il numero degli effetti e l'entità del danno prodotto dipendono, oltre che dall'intensità e dalla frequenza dei campi elettromagnetici, dal loro profilo temporale, dai valori di temperatura e

di umidità ambientale, e dalla durata dell'esposizione. Bisogna inoltre considerare anche le condizioni generali di salute del soggetto esposto e, nel caso di irradiazioni limitate a parte della superficie corporea, è indispensabile accertare quali organi siano maggiormente esposti al campo.

La prima proposta di limitazione dell'esposizione alle radiofrequenze e alle m., con la scelta del valore limite di 10 mW/cm², è stata fatta negli U.S.A. nel 1953.

Le ipotesi su cui questa era basata possono sostanzialmente riassumersi nelle seguenti:

a) il principale effetto biologico delle m. è quello di aumentare la temperatura dell'oggetto investito (effetto termico);

b) il bilancio termico fisiologico, in un uomo, permette un'esposizione indefinita a 10 mW/cm²; il tempo di esposizione va progressivamente ridotto all'aumentare dell'intensità;

c) cataratte, opacità lenticolari e disturbi funzionali si producono solo dopo ripetute esposizioni a livelli superiori ai 50 mW/cm²;

d) considerazioni biofisiche permettono di escludere l'interazione delle m. con le cellule nervose;

e) non esiste alcun dato su possibili effetti deleteri causati da esposizioni inferiori a 10 mW/cm².

A questa filosofia si contrappone quella che ha dato luogo alla legislazione dell'U.R.S.S. e quella adottata in paesi quali la Cecoslovacchia e la Polonia.

La legislazione sovietica si è basata sostanzialmente su due diversi tipi di informazione:

a) un'analisi critica dei risultati ottenuti con la sperimentazione animale: la minima esposizione, in termini di evidenti variazioni funzionali, corrisponde a 1 mW/cm² per 1 h, ad una lunghezza d'onda di 10 cm; estrapolando questo valore soglia ad una giornata lavorativa di 10 h si arriva a 0,1 mW/cm². La presenza di variazioni nella suscettibilità individuale e nello stato di salute e altre considerazioni legate alla variabilità biologica hanno portato ad introdurre un ulteriore fattore di sicurezza, portando la scelta del valore limite di sicurezza a:

$$0{,}01\ \text{mW/cm}^2 = 0{,}1\ \text{W/m}^2 = 10\ \mu\text{W/cm}^2$$

b) un'analisi compiuta sui sintomi clinici presentati da lavoratori professionalmente esposti a radiofrequenza e m. Anche questo tipo di ricerche ha portato al valore di 10 μW/cm², scelto come un decimo del valore di soglia a cui si notava la comparsa di un qualsiasi sintomo clinico, quali turbe dei sistemi nervoso e cardiovascolare (effetti non termici).

Le considerazioni precedenti hanno portato alla seguente regolamentazione, vigente in U.R.S.S. dal 1958 e successivamente modificata nel 1961 e nel 1978:

1) per l'intera giornata lavorativa, valore limite ≤ 10 μW/cm²;

2) per un massimo di 2 h per ogni giornata lavorativa, valore limite ≤ 100 μW/cm²;

3) per un massimo di 15-20 min per giornata lavorativa, indossando occhiali protettivi, valore limite ≤ 1 mW/cm²;

4) per la popolazione l'esposizione è limitata a 5 μW/cm².

La legislazione italiana è attualmente piuttosto lacunosa per quanto riguarda le norme di sicurezza da seguire nelle lavorazioni che comportino l'esposizione a radiazioni non ionizzanti, in particolare m. Mentre per le radiazioni ionizzanti esiste tutta una normativa relativa alle dosi massime ammissibili, per le radiazioni non ionizzanti mancano precisi riferimenti a livelli di esposizione validi per la radiazione a m.

Negli ultimi anni le m. sono state oggetto di numerosi studi volti ad analizzare le loro potenziali applicazioni in medicina, oltre l'utilizzo, classico, nelle tecniche di diatermia, essenzialmente la marconi- e la radarterapia (v. ELETTROTERAPIA). Questo studio, certamente legato al notevole progresso tecnologico che ha contraddistinto negli ultimi anni il settore dell'elettronica e m., ha, inoltre, ricevuto forte impulso dall'attuale tendenza a ricercare tecniche diagnostiche e terapeutiche alternative a quelle coinvolgenti l'uso di radiazioni ionizzanti. Recentemente si sono utilizzate le m. per ottenere mappe precise del contenuto acquoso dei polmoni, essendo l'acqua un forte assorbitore di questo tipo di radiazioni. Applicazioni molto interessanti sono state studiate anche nel campo della chirurgia di tessuti od organi cancerosi, in particolare per la resezione di fragili organi parenchimatosi. Un enorme impulso ha ricevuto, inoltre, la tecnica dell'ipertermia ottenuta con m., poiché i tessuti cancerosi sembrano essere meno resistenti all'azione di radiazioni ionizzanti (raggi X e γ) quando siano scaldati selettivamente da un fascio di m.

Bibliografia

Baranski S., Czerski P., *Biological Effects of Microwaves*, 1976, Dowden, Hutchinson & Ross, Stroudsburg, USA.

Biological Effects and Medical Applications of Electromagnetic Energy, *Proc. IEEE*, 1980, **68**, 1.

Campos Venuti G., Grandolfo M., Mariutti G., *Ipotesi di normativa nel campo della protezione dalla radiazione a radiofrequenza e a microonde*, *Ann. Ist. Super. Sanità*, 1980, **16**, 121.

Osaka A., *J. Microwave Power*, 1978, **13** (**2**), 155.

MARTINO GRANDOLFO

MICROSCOPIA ELETTRONICA

F. *microscopie électronique*. - I. *electron microscopy*. - T. *Elektronenmikroskopie*. - S. *microscopia electrónica*.

SOMMARIO

MICROSCOPIA ELETTRONICA

Introduzione

S'intende per microscopia elettronica la tecnica che permette di ottenere immagini per mezzo di elettroni, anziché di radiazione luminosa come nella microscopia tradizionale. L'apparecchio capace di produrre tali immagini è, come sistema ottico, del tutto analogo al microscopio tradizionale e viene detto microscopio elettronico o, più precisamente, microscopio elettronico a trasparenza, o anche a trasmissione. Esso ha lo stesso schema ottico del microscopio tradizionale usato per proiezione. Esistono altri tipi di microscopi che utilizzano gli elettroni per formare le immagini e sono fondati su principi del tutto diversi. Essi sono essenzialmente il microscopio a scansione e il microscopio a emissione di campo. Di questi ci occuperemo in un secondo tempo, sia perché di impiego meno vasto, sia perché essi si sono sviluppati quando già la m. e. era una tecnica ampiamente diffusa per opera del microscopio a trasparenza. Pertanto per m. e. s'intende, nell'accezione più usuale, ciò che riguarda la strumentazione e l'uso del microscopio elettronico a trasparenza.

Microscopio elettronico

Storicamente il microscopio elettronico è stato uno sviluppo dell'oscillografo catodico, che ha di un microscopio elettronico gli elementi essenziali: la sorgente di elettroni (o raggi catodici), un campo magnetico per concentrare il fascetto elettronico che proviene dalla sorgente, uno schermo fluorescente sul quale il fascetto arriva ed è reso visibile.

Fu precisamente dagli studi fatti in Germania, dal 1926 al 1931, per perfezionare l'oscillografo catodico ad alta tensione (50 kV) che ebbe origine la m. e. Nel 1926-27 Busch gettò le basi dell'ottica elettronica dimostrando che un campo magnetico opportuno poteva deviare il percorso degli elettroni in modo analogo a quello in cui una lente di vetro devia il cammino dei raggi di luce. Ruska e Knoll, sperimentando le proprietà della lente magnetica per elettroni, ottennero, nel 1931, la prima immagine elettronica: quella di un diaframma che avevano posto come oggetto per misurare l'ingrandimento dato dalla lente. Avevano così costruito un microscopio elettronico semplice. Nello stesso anno essi misero a punto il primo microscopio elettronico composto, a due stadi: ogni singola parte di questo apparecchio era nota fin dal 1900, ma era la prima volta che la possibilità di creare con esse delle immagini veniva sfruttata. La possibilità di ottenere immagini elettroniche apriva una notevole prospettiva: se elettroni potevano essere utilizzati al posto della luce per ottenere immagini, il limite del potere risolutivo imposto al microscopio ottico dalla lunghezza d'onda della luce dello spettro visibile poteva essere superato.

Tale potere risolutivo, definito nell'ottica tradizionale come il limite inferiore della distanza tra due punti di cui il sistema ottico è capace di dare un'immagine, è dato dall'espressione $d = \lambda/2n\text{sen}\alpha$, dove d è la minima distanza tra due punti osservabili, λ la lunghezza d'onda della luce usata, n l'indice di rifrazione della lente e α l'apertura del cono di luce che illumina gli oggetti osservati. La grandezza d è tanto più piccola (e quindi il potere risolutivo più elevato) quanto più piccolo è λ. Se poi si tiene conto che le altre grandezze in gioco sono n (che per il vetro è ca. uguale a 1,5) e $\text{sen}\alpha < 1$, risulta $2n\,\text{sen}\alpha \leq 3$. Pertanto il migliore potere risolutivo ottenibile da un sistema ottico non può essere inferiore alla terza parte della lunghezza d'onda usata. Se il sistema lavora con luce dello spettro visibile, le condizioni più favorevoli sono nell'estremo violetto, e quindi la risoluzione limite è ca. 1000 Å = 100 nm.

Un fascetto elettronico può venire diffratto in modo analogo a un fascio di luce: conseguentemente, ad esso può venire attribuita una lunghezza d'onda che è legata alla massa m e alla velocità v degli elettroni che lo costituiscono dalla relazione (di De Broglie) $\lambda = h/mv$, dove h è la costante di Planck. La velocità degli elettroni che provengono da una sorgente del tipo di quella di un tubo a raggi catodici è dovuta al campo elettrico dal quale gli elettroni stessi vengono accelerati nella sorgente: se si esprime v in funzione di questo campo in V/cm, e si sostituisce nella formula di De Broglie il valore numerico di h e di m, si ha

$$\lambda = \frac{12{,}24}{\sqrt{V}} \cdot 10^{-10}\text{m} = \frac{12{,}24}{\sqrt{V}}\,\text{Å}$$

Per elettroni accelerati con 50 kV/cm, come quelli usati da Ruska e Knoll, λ risulta ca. 0,05 Å. Se si ricorda che la lunghezza d'onda della luce è, al centro dello spettro visibile, ca. 100.000 volte tanto, si deve concludere che con un microscopio elettronico che funzioni con 50 kV alla sorgente si può raggiungere un potere risolutivo centomila volte più spinto di quanto si possa ottenere con un microscopio ottico. Conseguentemente, l'ingrandimento utile che si può trarre da tale microscopio, cioè l'ingrandimento che arriva a portare la minima distanza risolvibile dall'apparecchio alla minima distanza risolvibile dall'occhio (ca. 0,1 mm) o da una lastra fotografica (ca. 0,01 mm), diventa centomila volte superiore. Si raggiungerebbe quindi un ingrandimento dell'ordine di cento milioni di volte ($10^8 \times$).

In pratica, però, questo risultato non poteva essere raggiunto dal microscopio di Ruska e Knoll, a causa delle imperfezioni delle *lenti*. E ancor oggi, malgrado la tecnica sia ben più avanzata, non è possibile raggiungere il potere risolutivo che teoricamente un microscopio elettronico potrebbe dare in funzione della lunghezza d'onda degli elettroni usati per formare l'immagine. Infatti i migliori microscopi elettronici raggiungono oggi il potere risolutivo di qualche ångström. Non essendo più la lunghezza d'onda del fascio a limitare il potere risolutivo, non c'è vantaggio, da questo punto di vista, ad aumentare — come vorrebbe la formula di De Broglie — l'energia degli elettroni usati, o ad impiegare particelle più pesanti degli elettroni, come i protoni, che hanno massa ca. 1800 volte maggiore. Si costruiscono, tuttavia, microscopi ad alta tensione, fino a 5 MV, ma allo scopo di sfruttare la più elevata penetrazione del fascio elettronico; sono stati costruiti microscopi a protoni, ma non hanno avuto alcuna applicazione pratica.

Il limite è dovuto a difetti o aberrazioni delle lenti. Le lenti che si usano nei microscopi elettronici sono ancor oggi del tipo di quelle usate ai primordi della m. e., cioè *lenti magnetiche*: esse sono costituite da un avvolgimento percorso da corrente continua, entro il quale si stabilisce un campo magnetico. Questo viene concentrato in una piccola zona con l'uso di appropriate espansioni polari. L'andamento di questo campo magnetico è tale che la lente magnetica produce su un fascetto elettronico un effetto focalizzante, del tutto analogo a quello che una lente di vetro convergente produce su un fascio di luce. L'unica differenza consiste nel fatto che il fascetto elettronico viene non solo concentrato dalla lente magnetica, ma anche rotato attorno al suo asse: l'immagine che si ottiene risulta quindi rotata di un certo angolo (dipendente dalle condizioni ottiche del sistema) rispetto a quella che si otterrebbe in condizioni analoghe con un sistema ottico tradizionale. Si possono anche costruire lenti

catodo
anodo
sorgente
I condensatore
II condensatore
oggetto
obiettivo
I proiettore
diaframma
II proiettore
immagine

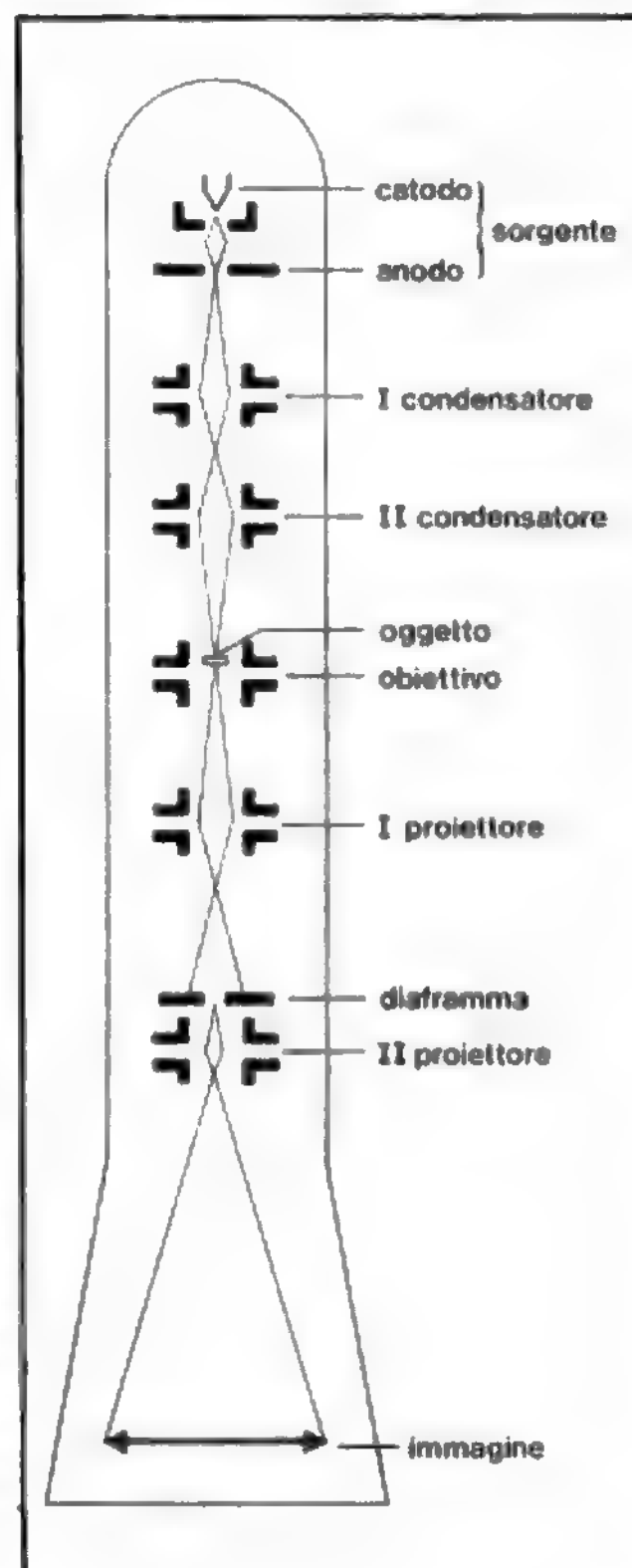



Fig. 1. Schema ottico di un microscopio elettronico a trasmissione. È indicato il fascetto elettronico che, partendo dalla sorgente, attraversa tutte le lenti e da ciascuna viene deviato finché raggiunge il piano immagine.

elettriche, poiché anche un campo elettrico può deviare la traiettoria degli elettroni. Affinché un campo elettrico faccia l'ufficio di lente, è necessario solo che gli elettrodi che lo generano abbiano forma e disposizione opportune. Però l'uso di lenti elettriche presenta sensibili svantaggi pratici rispetto a quello di lenti magnetiche, e pertanto è stato abbandonato.

Le lenti magnetiche hanno gli stessi difetti delle lenti di vetro; i più importanti sono: distorsione, aberrazione cromatica, astigmatismo, aberrazione sferica. Però, mentre questi difetti possono venire compensati nel caso delle lenti di vetro in modo sufficiente affinché non costituiscano un limite alle prestazioni del microscopio ottico, non altrettanto accade nel caso del microscopio elettronico: l'uso di elettroni rigorosamente monocromatici e di forti ingrandimenti, la riduzione drastica dell'apertura del fascio, la correzione (empirica) dell'astigmatismo hanno fatto sì che ciò che limita oggi il potere del microscopio elettronico è l'aberrazione sferica della sua lente obiettivo.

Descriviamo lo strumento nelle sue parti essenziali.

La fig. 1 rappresenta lo schema ottico dell'apparecchio; non vi è quindi disegnata la cassetta fotografica, che si trova in basso, al disotto del piano immagine, né l'impianto da vuoto, che deve essere capace di mantenere una pressione di almeno 10^{-4} torr all'interno dell'apparecchio, né l'impianto elettrico, l'impianto di raffreddamento, etc.

La sorgente di elettroni è essenzialmente un triodo: gli elettroni vengono emessi da un filo di tungsteno disposto a forma di V, o comunque appuntito, riscaldato elettricamente (catodo); vicino alla punta del filamento si trova uno schermo che ha un foro, al quale si affaccia la punta medesima: questo ha lo stesso ufficio della griglia di controllo del triodo; al di là di questo schermo, a una distanza di ca. 1 cm, si trova una placca, l'anodo, anch'essa con un foro nel centro. Gli elettroni emessi dalla punta del filamento sono accelerati dal campo tra la placca e il catodo, e concentrati dall'azione dello schermo forato, che è a potenziale negativo rispetto al catodo. Tra schermo e filamento sono alcune centinaia di Volt; tra l'anodo e il catodo tutta la tensione acceleratrice degli elettroni, che è dell'ordine di varie decine di migliaia di Volt, in genere non più di 100-150 kV.

Alla sorgente seguono le lenti, che, nei microscopi più completi, sono cinque, come è rappresentato nella fig. 1; ma in linea essenziale sono tre: il *condensatore*, l'*obiettivo* e il *proiettore*, seguendo lo schema del microscopio ottico tradizionale usato per proiezione. È utile poi impiegare due lenti per il condensatore e due proiettori, per rendere più versatile l'apparecchio, e in particolare per usarlo con buona risoluzione come diffrattore elettronico. Delle due lenti che costituiscono il condensatore, la prima ha l'ufficio di ridurre le dimensioni del fascetto elettronico, producendo un'immagine rimpicciolita della minima sezione del fascio uscente dalla sorgente: si arriva così ad ottenere un fascetto di ca. 1 μm di diametro, con una corrente che in alcuni apparecchi arriva oltre 200 μA; la seconda lente del condensatore ha l'ufficio di proiettare questa immagine sull'oggetto, che è posto assai più in basso, in quanto tra condensatore e oggetto deve trovarsi il dispositivo per introdurre l'oggetto medesimo. Questo dispositivo deve permettere l'ingresso del portaoggetti nel corpo dell'apparecchio senza perturbarne il vuoto, portandolo fin dentro le espansioni polari dell'obiettivo. L'obiettivo dà dell'oggetto un'immagine molto ingrandita (ca. 100 ×); dei due proiettori il primo serve a portare l'immagine data dall'obiettivo sul piano oggetto del secondo proiettore, senza ingrandirla; anzi viene spesso usato per ridurre l'ingrandimento totale e avere così una veduta d'insieme del campo osservabile (se si diminuisce l'ingrandimento finché l'immagine si riduce a un punto, compare la figura di diffrazione dell'oggetto). Il secondo proiettore ingrandisce l'immagine portandola su uno schermo fluorescente per l'osservazione diretta (o per la ripresa attraverso un intensificatore di immagini e una ripresa televisiva a circuito chiuso) oppure su una emulsione a grana fine per la ripresa fotografica.

Dei vari diaframmi posti lungo il cammino del fascio elettronico, solo quello posto nella lente obiettivo ha sostanziale importanza poiché determina, nella maggior parte dei casi, il contrasto dell'immagine. Infatti gli elettroni, nell'attraversare l'oggetto, vengono in parte deviati dal loro cammino; precisamente quelli di essi che attraversano un atomo subiscono l'azione del campo elettrico che trovano attorno al nucleo e piegano la loro traiettoria. Se vengono deviati sotto angoli così grandi da essere fermati dal diaframma di apertura dell'obiettivo, vengono poi a mancare nell'immagine finale: essi determinano pertanto il contrasto dell'immagine delle zone dell'oggetto che hanno attraversato. Solo quando l'apparecchio è usato al limite delle sue possibilità, quando, cioè, i particolari dell'oggetto sono così piccoli da raggiungere in dimensioni l'ordine di grandezza del potere risolutivo del microscopio, l'importanza di questo diaframma cade, perché allora il contrasto ottenibile è solo un contrasto di fase (v. MICROSCOPIA E MICROSCOPIO), che non è più legato alla presenza di un diaframma di apertura dell'obiettivo.

L'uso di un microscopio elettronico è reso delicato dal fatto che il cammino del fascio elettronico che forma l'immagine è perturbato da qualsiasi alterazione dell'ambiente in cui si trova; non solo il fascetto deve propagarsi in un vuoto relativamente spinto (tale, cioè, che il libero cammino medio delle molecole del gas residuo sia dello stesso ordine di grandezza della lunghezza del corpo del microscopio), ma lungo tutto il suo percorso, in particolare nelle zone in cui esso sfiora le pareti dell'ambiente che attraversa, non si devono trovare materiali estranei che possano, col depositarsi di cariche elettriche, diventare origine di campi variabili. È quindi necessaria la più rigorosa pulizia di tutte le parti interne dell'apparecchio: in particolare diaframmi, espansioni polari, portaoggetti; ma essa non è, tuttavia, sufficiente per assicurare un uso continuato dell'apparecchio. Infatti, depositi carboniosi, dovuti a residui di sostanze organiche provenienti dalle pareti riscaldate del microscopio stesso, oppure anche dall'oggetto osservato, alterano in breve almeno i bordi e la superficie dei diaframmi.

L'immagine diventa allora astigmatica e può divenire instabile qualora si stabiliscano, come già detto, dei campi elettrici variabili. La necessità di una rigorosa e frequente pulizia porta a un continuo smontaggio e rimontaggio dell'apparecchio, e quindi a una sempre rinnovata messa a punto. Come per qualsiasi sistema ottico, è necessario, infatti, che le lenti siano tra loro coassiali, e non è sufficiente una messa a punto meccanica, perché i campi magnetici dispersi, che inevitabilmente esistono al di fuori dell'ambito vero e proprio della lente, producono deviazioni del fascio elettronico. Una corretta centratura delle lenti le une rispetto alle altre e rispetto alla sorgente del fascio si può ottenere soltanto con l'apparecchio in funzione e con correzioni fatte osservando direttamente il percorso del fascio elettronico e le condizioni dell'immagine. Con l'apparecchio in funzione, inoltre, devono essere fatte le correzioni dell'astigmatismo dell'obiettivo e del condensatore.

L'immagine viene osservata e quindi messa a fuoco su uno schermo fluorescente; sollevando questo, essa viene raccolta da una lastra o pellicola fotografica, posta qualche centimetro al disotto dello schermo. In questa condizione essa è ancora a fuoco, dato che la profondità di fuoco del piano immagine è dell'ordine di decine di centimetri. Un microscopio binoculare aiuta l'osservatore a mettere a fuoco l'immagine sullo schermo fluorescente. Questa operazione non è facile, non solo perché la profondità di fuoco del piano oggetto è molto piccola, cioè

di qualche centinaio di Å, ma perché gli effetti di fase intervengono ad alterare il contrasto dell'immagine, cosicché questa appare normalmente più contrastata, più evidente, in condizioni di sottofocalizzazione. Inoltre, agli ingrandimenti più spinti, quando l'immagine è dovuta esclusivamente, o quasi, a effetti di fase, condizioni diverse di focalizzazione mettono in risalto particolari diversi dell'immagine. Pertanto il procedimento corretto per ottenere una ripresa fedele dell'oggetto è solo quello di eseguire una serie di fotografie, variando gradatamente le condizioni di focalizzazione, e studiarle poi in funzione degli effetti di fase dati dall'obiettivo usato. Anche se questo procedimento viene usato soltanto in casi limite, è tuttavia prassi normale prendere, dello stesso soggetto, alcune fotografie seriate, allo scopo di rendere più sicura l'interpretazione dell'immagine.

Gli oggetti che un microscopio elettronico a trasmissione permette di osservare devono essere in strato sottile: tale, cioè, che ogni elettrone del fascio non subisca, nell'attraversare lo strato, più di un urto. Lo spessore quindi dipende dalla densità del materiale: per oggetti a basso numero atomico, quali quelli che interessano la biologia, strati fino a 1000 Å di spessore possono essere osservati; quando si tratti, invece, di elementi pesanti, quali quelli che interessano, ad es., la metallurgia, l'osservazione è possibile in genere solo su strati di alcune decine di Å di spessore.

Sono state largamente sviluppate le tecniche di ultramicrotomia per preparati biologici. Esse richiedono l'inclusione del preparato in una resina sintetica, generalmente con le modalità seguenti: se si tratta dello studio di un tessuto, prelievi del pezzetto da esaminare e rapido taglio in blocchetti di non più di 1 mm di lato, breve prefissazione, generalmente in aldeidi (formaldeide, glutaraldeide, acroleina), seguita da fissazione in ac. osmico per ca. 1 h, usando sempre il fissatore in una opportuna soluzione tampone; disidratazione in serie di alcoli, durante la quale può essere fatta una post-fissazione o colorazione del preparato con sali di un metallo pesante (acetato di uranile, ac. fosfotungstico, etc.); passaggio in acetone o in ossido di propilene allo scopo di facilitare la penetrazione della resina includente; infine impregnazione nel monomero prescelto (glicol metacrilato, *Araldite*, *Epon*, *Vestopal*, etc.) e polimerizzazione in stufa. Se il preparato, anziché essere un tessuto, è una popolazione di cellule, batteri o virus, occorre, con l'uso di una centrifuga, raccoglierlo nel fondo di una provetta; quindi, con l'aggiunta di una piccola quantità di agar, renderlo sufficientemente compatto affinché possa essere trattato come un tessuto per le susseguenti operazioni fino a inclusione completa.

Il preparato incluso viene portato all'ultramicrotomo, sezionato in fette dello spessore di 30-60 nm ca., e di solito colorato affinché appaiano più evidenti le particolarità morfologiche che interessa osservare. La colorazione viene spesso fatta col piombo o con l'uranio, o con ambedue questi metalli.

Trattamenti istochimici o citochimici possono venire fatti, sia prima, sia dopo l'inclusione (dato che le resine includenti in sezioni sottili sono spesso permeabili ai reagenti necessari). I trattamenti sottrattivi, data la loro scarsa specificità, determinano in generale notevoli distruzioni del preparato, e vengono quindi preferiti i trattamenti aggiuntivi, che permettono di legare con specificità composti contenenti un metallo pesante alle strutture molecolari che devono essere studiate. Se non è possibile procedere a tali trattamenti su materiale incluso e sezionato a causa dei procedimenti di fissazione che il preparato ha dovuto subire, si ricorre con successo a materiale sezionato dopo congelamento, senza, o quasi, fissazione. Questa tecnica viene usata anche per reazioni immunologiche: in questo caso gli anticorpi vengono in genere marcati con ferritina (molecola organica di cui è ricco il fegato del cavallo e che contiene Fe).

Non è possibile, in genere, ottenere sezioni sufficientemente sottili di metalli o leghe. D'altra parte, se il materiale viene deposto come *film* sottile, esso non presenta la stessa struttura della sezione ottenuta dal blocco; pertanto l'unica soluzione è pulimentare una superficie e, od osservarla per riflessione anziché per trasparenza, inclinando la sorgente di elettroni in modo che il fascetto cada sull'oggetto sotto bassa incidenza (col che si abbassa però notevolmente il potere risolutivo dell'immagine), oppure fare della superficie pulimentata, ed eventualmente intaccata con reagenti opportuni, un calco di materiale a basso numero atomico (silice, alluminio, resine sintetiche). Questo calco, o replica, deve essere ovviamente in strato sottile; e, per renderne più evidenti le particolarità, viene sottoposto al processo di ombratura. Questo consiste nel proiettare, sotto incidenza radente, un fascio molecolare di un metallo pesante, che mette in rilievo la presenza di sporgenze e anfratti della superficie. L'ombratura può anche essere fatta direttamente sul preparato e precedere quindi il rilevamento del calco. In questo caso, all'atto del distacco del calco dalla superficie in studio, l'ombratura resta aderente al calco.

Una tecnica di questo tipo è stata anche sviluppata per lo studio di materiale biologico. È infatti possibile congelare molto rapidamente a bassissima temperatura un minuto blocchetto di tale materiale (−140 °C, in *freon* raffreddato in aria liquida), così da portarlo ad uno stato di vetrificazione, spaccarlo poi con un colpo di coltello, mantenendone bassa la temperatura: si scopre allora una superficie interna al blocchetto che corrisponde ad una superficie di frattura del preparato, e le particolarità morfologiche di tale superficie possono essere messe in evidenza dopo sublimazione di parte del ghiaccio che si affaccia alla superficie, e conseguenti ombratura e calco. Poiché la superficie di frattura segue certe determinate strutture del preparato biologico, come, ad es., le membrane, questa tecnica, che viene chiamata del crio-decapaggio (*freeze-etching* degli AA. di lingua inglese), permette di ottenere una visione quasi-tridimensionale dell'oggetto, cioè tridimensionale entro un determinato ambito e in relazione a determinate particolarità morfologiche (fig. 2). Essa completa il quadro dell'oggetto che può essere ottenuto non solo dall'osservazione di singole sezioni, ma anche dalla ricostruzione tridimensionale dell'oggetto fatta su serie di sezioni ottenute all'ultramicrotomo; permette inoltre un'osservazione del preparato non alterato da fissazioni e disidratazioni, inclusione e taglio.

L'ombratura viene anche usata per lo studio della forma di piccoli oggetti che possono essere osservati liberi, cioè semplicemente appoggiati su un sottile *film* portaoggetti, ad es. virus animali o batterici, granuli di un'emulsione fotografica, etc. Per lo studio delle forme si può anche ricorrere alla visione stereoscopica, dalla quale può essere ottenuta la ricostruzione dell'oggetto nelle sue tre dimensioni. Infine, si possono ottenere immagini in campo oscuro quando la parte assiale del fascio elettronico che forma l'immagine viene fermata da un opportuno diaframma, analogamente a quanto si fa nell'ottica tradizionale.

Un ulteriore limite della m. e. è dato dal fatto che gli oggetti, durante l'osservazione, devono stare nel vuoto: vengono perciò alterati tutti quelli che contengono sostanze volatili, ed acqua in particolare. Tra questi, in primo piano, sono tutti, o quasi, i preparati biologici, che vengono portati al microscopio elettronico liberi, cioè semplicemente deposti sul *film* portaoggetti. Essi devono

Fig. 2. Parte di una sezione di leucocita umano, preparata con la tecnica del crio-decapaggio.

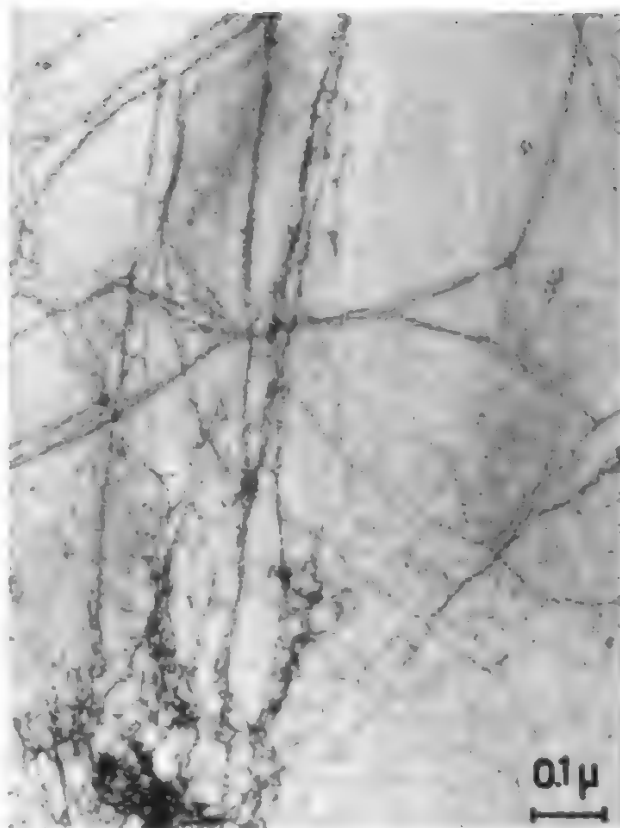



Fig. 3. I lunghi fili dell'immagine sono molecole di DNA (ac. desossiribonucleico), colorate con acetato di uranile.

quindi venire trattati: liofilizzati o impregnati di un materiale denso, affinché, tolta l'acqua, mantengano la propria forma.

Il processo di liofilizzazione deve venire fatto con particolare cura, con congelamento molto rapido e sublimazione nel vuoto spinto. A questo procedimento deve seguire un'ombratura, o eventualmente anche una colorazione con un metallo pesante. Per impregnare, invece, l'oggetto con un materiale denso, che pertanto costituisce anche il mezzo di contrasto, si usa una soluzione di un sale di un metallo pesante (fosfotungstato di potassio o di sodio, molibdato d'ammonio, acetato di uranile, etc.), che, quando si produce l'essiccazione del preparato sul *film* portaoggetti e poi dentro al microscopio stesso, si dispone negli anfratti della sua struttura e attorno ad essi, sottolineandone le particolarità morfologiche. Dato l'aspetto che così assume l'immagine, nella quale l'oggetto appare chiaro su fondo scuro, questa tecnica ha assunto il nome di «contrasto negativo». Con questo sistema sono stati osservati molti virus (figg. 6 e 7) o parti di essi (fig. 8).

Come nel caso dei preparati inclusi, anche in quello dei preparati liberi la m. e. permette di studiare non solo la morfologia, ma anche, in vari casi, le particolarità chimico-strutturali dell'oggetto, o alcune proprietà chimicofisiche. La colorazione di particolari molecole con metalli pesanti rende possibile la loro localizzazione nel preparato. Essa può anche essere necessaria, inoltre, per osservare molecole libere di interesse biologico che presentano di per se stesse poco contrasto nell'immagine (fig. 3).

Per lo studio dei metalli o delle leghe sono in uso dispositivi che permettono di riscaldare, fondere, esercitare compressione o trazione sul preparato durante l'osservazione; questi ultimi sono stati talvolta usati anche su materiale biologico.

Infine è da tener presente che strutture cristalline possono essere anche visibili direttamente al microscopio elettronico, e non solo quelle costituite da macromolecole, ma anche da piccole molecole. Accade, infatti, che, nel produrre immagini di strutture ordinate, effetti di diffrazione vengano a contribuire al contrasto dell'immagine, cosicché la risoluzione data dal microscopio elettronico per un oggetto costituito da linee può essere tre o quattro volte migliore di quella da punto a punto, come normalmente viene definita e misurata. Sono state così risolte distanze reticolari fino a poco più di 1 Å.

Applicazioni

L'uso più corrente del microscopio elettronico nel campo della fisica è nello studio dello stato solido. È stata in particolare studiata la microstruttura dei metalli e delle leghe. Vengono osservate direttamente le dislocazioni, sono stati messi in evidenza i domini magnetici. Trasformazioni dovute a variazioni di temperatura, a compressione, a trazione sono state cinematografate al microscopio elettronico. La possibilità di usare l'apparecchio come diffrattore elettronico e di eseguire il diagramma di diffrazione su una superficie nota e fotografata del preparato, di ampiezza dell'ordine del μm, dà inoltre modo di identificare i singoli microcristalli che costituiscono un insieme: ad es., una lega. Questa tecnica viene usata anche su materiale biologico, quando questo presenti dei cristalli (tessuto osseo, esoscheletro, tessuti patologici). Infine, singoli elementi possono essere identificati nel

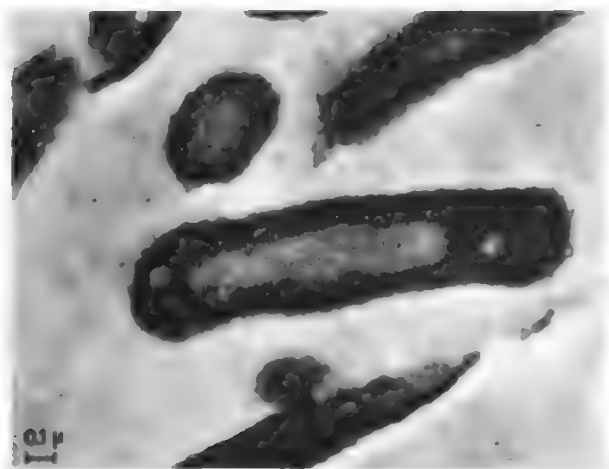



Fig. 4. Sezione di un batterio (*Escherichia coli*). Sia nella sezione longitudinale, sia in quella trasversale appare il materiale nucleare in sottili fili e, attorno, la matrice citoplasmatica ricca di ribosomi.

preparato per mezzo dell'analisi spettrografica dei raggi X emessi dal preparato sotto il bombardamento elettronico, ed emessi da una zona delimitata e direttamente osservabile e fotografabile.

Vastissime sono le applicazioni della m. e. in campo biologico: essa ha enormemente esteso il campo di osservazione offerto dalla microscopia ottica verso le piccole dimensioni. Infatti i più piccoli soggetti biologici osservabili al microscopio ottico sono i batteri, perché il limite del potere risolutivo è dell'ordine del μm: ma *Escherichia coli*, ad es., è visibile solo come un trattino non ben delimitato, mentre il microscopio elettronico permette di studiarne agevolmente la struttura interna (fig. 4). Il materiale nucleare costituito da sottili fili, le nucleoproteine, è visibile al suo interno: ribosomi, membrane, pareti esterne sono chiaramente osservabili; una spirocheta è al disotto della visibilità diretta al microscopio ottico (può essere vista solo in campo scuro); al microscopio elettronico essa appare in tutte le sue particolarità strutturali. La fig. 5 mostra un tratto del corpo di una spirocheta: la membrana ondulante, l'assistile sono messi in evidenza. I virus, assai più piccoli dei batteri, poiché le loro dimensioni sono al massimo alcune migliaia di ångström, sono osservabili nelle loro particolarità: esempio di grosso virus è il virus vaccinico della fig. 6. Sono stati studiati i virus vegetali e i virus animali; molti, come gli adenovirus (fig. 7), hanno grandezza fissa e forma geometrica regolare, dovuta a una disposizione ordinata delle proteine che li rivestono; queste, a loro volta, possono essere osservate singolarmente, liberate dalla superficie del virus (fig. 8). Altri virus sono polimorfi (ad es. virus influenzale). I batteriofagi presentano un'appendice contraibile, che agevola il contatto con la parete cellulare e l'iniezione dell'ac. nucleico attraverso ad essa.

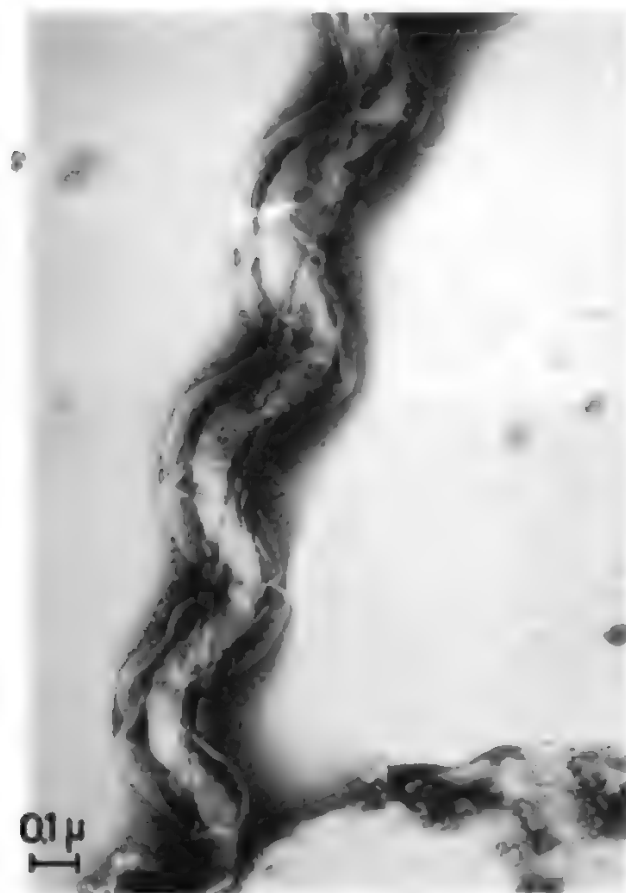



Fig. 5. *Leptospira* spp. fissata in OsO_4 1%. Contrasto negativo in tungstato di sodio.

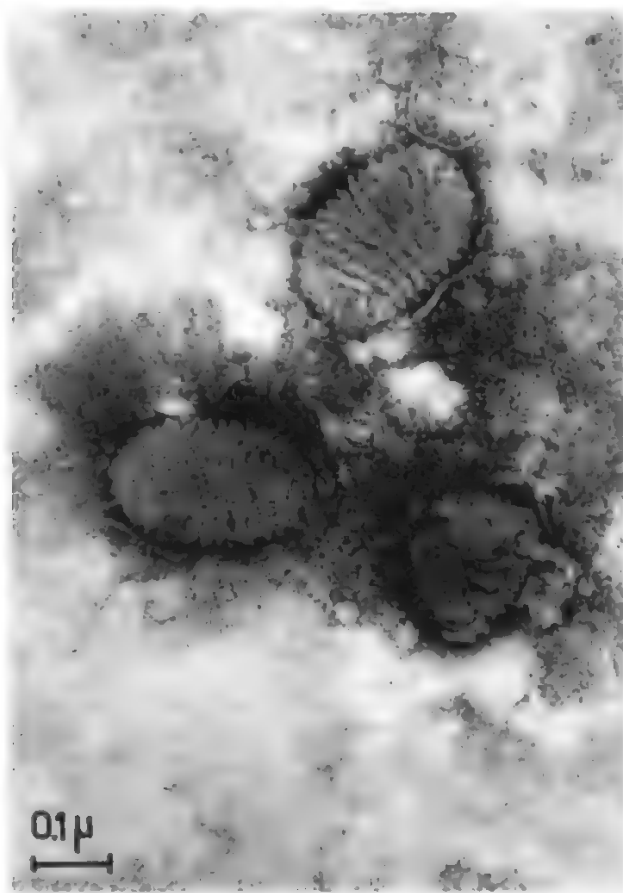



Fig. 6. Virus vaccinico (Pox 66/1456). Contrasto negativo in fosfotungstato di potassio.

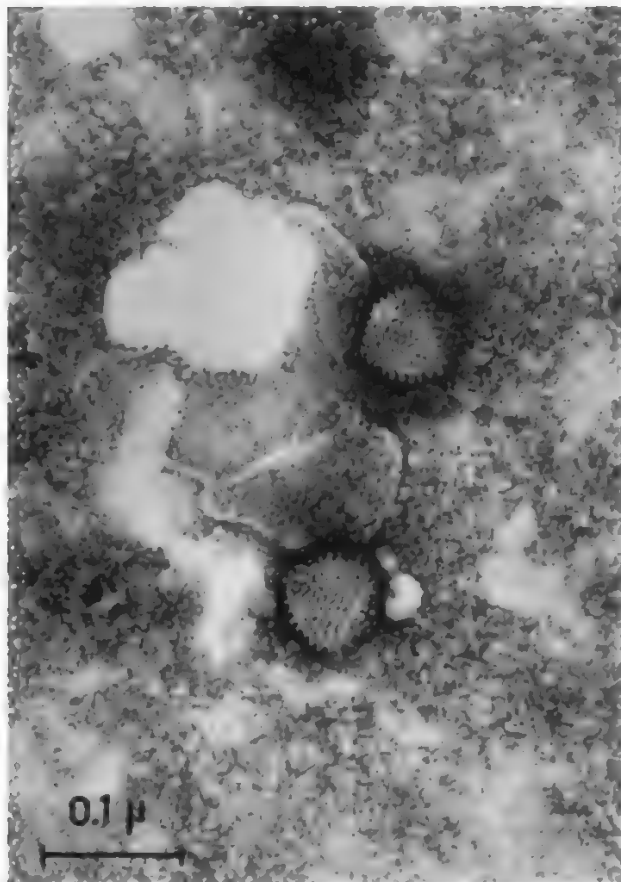



Fig. 7. Un virus di forma poliedrica: *Adenovirus* SV39. Contrasto negativo in fosfotungstato di potassio.

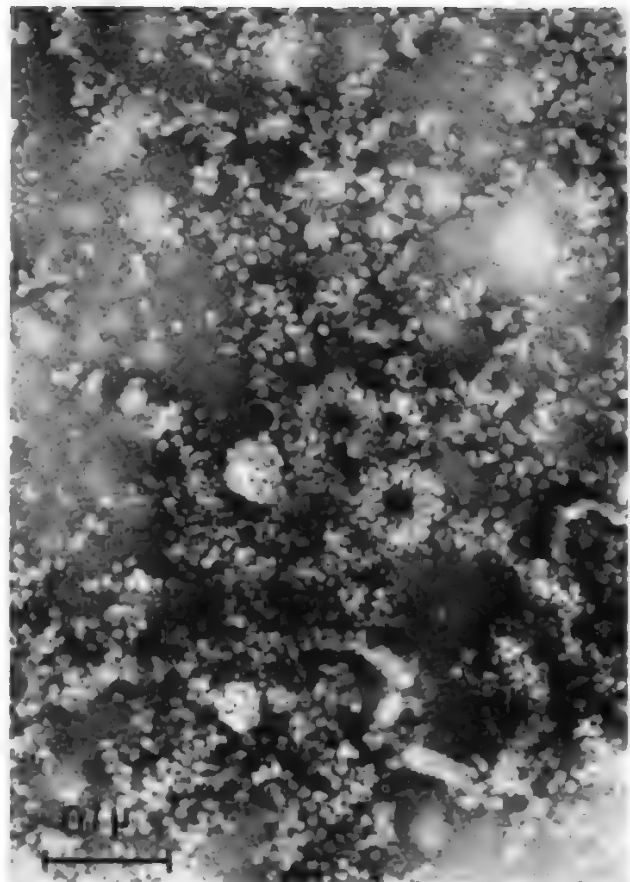



Fig. 8. Subunità superficiali liberate dal virus della figura precedente.

La m. e., infine, ha portato un notevole approfondimento delle nostre conoscenze sulla struttura dei tessuti e delle cellule che ne fanno parte, in condizioni sia normali che patologiche (v. anche: ISTOCHIMICA, *istochimica ultrastrutturale*). La fig. 9 è un esempio di tessuto incluso, sezionato, colorato e quindi fotografato al microscopio elettronico: è una sezione della retina dell'occhio di un ragno. Al centro è visibile una parte del recettore; attorno ad esso pigmenti, mitocondri e vacuoli.

Microscopio elettronico a scansione

Utilizza, come il microscopio elettronico a trasmissione, un fascetto di elettroni come sorgente primaria; ma il procedimento è analogo a quello in uso nelle trasmissioni televisive e che si chiama *scansione*: la superficie dell'oggetto viene esplorata per righe dal sottile fascetto elettronico. Contemporaneamente un altro fascetto percorre, con la stessa sequenza, in un tubo catodico, uno schermo fluorescente. Quando il primo fascetto passa su un certo punto del preparato, da questo vengono emessi elettroni in una quantità che dipende dalle proprietà fisiche del preparato in quel punto: questi elettroni vengono usati per modulare l'intensità del secondo fascetto, che sullo schermo fluorescente riproduce l'immagine dell'oggetto; e l'ingrandimento con cui la riproduce è semplicemente il rapporto tra le dimensioni dei due reticoli di scansione: quello sullo schermo fluorescente e quello sul preparato. Se la distanza tra le linee della scansione è uguale al diametro del fascetto esploratore, il limite di risoluzione dato dal sistema è uguale al diametro del fascetto. L'allargamento della macchietta elettronica per diffusione degli elettroni può essere trascurato quando per la formazione dell'immagine si usino gli elettroni secondari, perché il massimo numero di elettroni proviene dalla su-

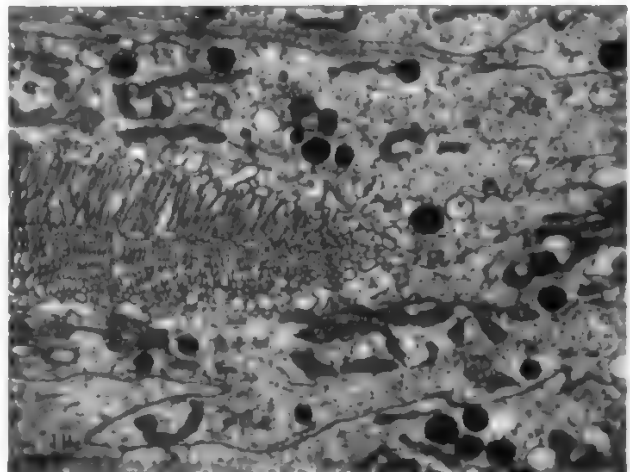



Fig. 9. Occhio di Aracnide (Opilione): sezione della retina nella quale compare parte di un recettore; attorno numerosi mitocondri, granuli di pigmento, vacuoli.

perficie dell'oggetto, dato che quelli più interni hanno meno probabilità di raggiungere la superficie medesima. L'apparecchio può essere anche usato per trasmissione.

Un apparecchio di questo tipo era stato già proposto e brevettato nel 1927 in Germania da Stirtzing: la sua concezione, quindi, ha preceduto quella del microscopio a trasparenza. Era tuttavia praticamente irrealizzabile con le tecniche di allora; fu costruito poi da Von Ardenne, ancora in Germania, nel 1938, e da Zworykin, Hiller e Snyder negli Stati Uniti nel 1942; ma i sistemi di registrazione degli elettroni erano ancora così poco efficienti che occorrevano pose dell'ordine di un'ora per avere una fotografia di moderato ingrandimento. Lo sviluppo delle tecniche di registrazione (moltiplicatore elettronico) verificatosi durante la guerra consentì la costruzione di un buon apparecchio a scansione. Esso fu realizzato nel 1953 da Mac Mullan in Inghilterra.

La fig. 10 rappresenta lo schema di un tale apparecchio quale è oggi in commercio col nome di Stereoscan: la sorgente di elettroni, del tipo a triodo — come quella del microscopio elettronico a trasparenza, ma con tensione di accelerazione di 1-30 kV — emette un fascetto che viene focalizzato per mezzo di due lenti (I e II condensatore); quindi dei campi deflettori producono il movimento del fascetto affinché avvenga la scansione del preparato. Il sistema di raccolta degli elettroni consiste in un elettrodo che focalizza elettrostaticamente gli elettroni uscenti dal preparato e in uno scintillatore a potenziale positivo (ca. 10 kV), accoppiato a un fotomoltiplicatore mediante una guida di luce. Si possono utilizzare sistemi di raccolta degli elettroni capaci di distinguere (in base alla diversa energia) gli elettroni diffusi dal preparato da quelli emessi come secondari: questi sono utilizzati in particolare nello studio dei solidi. È ovvio che anche i raggi X emessi dal preparato possono essere utilizzati per l'identificazione degli elementi che lo costituiscono, come nel caso dell'analisi spettrografica per raggi X che si fa al microscopio elettronico a trasparenza.

Il potere risolutivo dipende dal diametro del fascetto elettronico incidente sul preparato e dal tipo di preparato. Nei migliori microscopi oggi in commercio può raggiungere 100 Å, e quindi essere 20 volte più spinto di quello di un microscopio a luce, ma assai peggiore di quello di un microscopio elettronico a trasparenza, che, come abbiamo visto, raggiunge ca. 3 Å. Però, mentre il

Fig. 10. Schema ottico di un microscopio elettronico a scansione. Il fascio elettronico si forma nella sorgente ed è regolato dai due condensatori, come nel microscopio a trasparenza. Viene poi fatto oscillare affinché possa perlustrare il preparato. Gli elettroni emessi da questo modulano poi il fascetto di un tubo catodico sul quale si forma l'immagine.

Fig. 11. Apparato boccale di larva di *Drosophila melanogaster*, fotografata al microscopio elettronico a scansione. (*Per concessione della Cambridge Instr. Co. Ltd., London*).

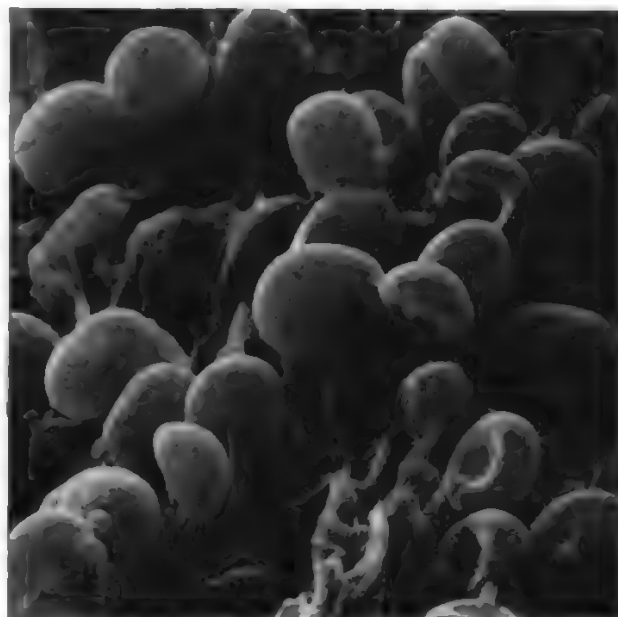



Fig. 12. Spore di fungo, fotografate al microscopio elettronico a scansione. (*Per concessione della Cambridge Instr. Co. Ltd., London*).

microscopio a trasparenza ha una profondità di fuoco di poche centinaia di ångström, il microscopio a scansione permette di vedere tutto a fuoco uno spessore almeno 10.000 volte più grande (figg. 11 e 12). Tale microscopio, quindi, copre, per quanto riguarda il potere risolutivo, un intervallo di osservabilità posto tra quello offerto dalla microscopia ottica tradizionale e quello offerto dalla m. e. a trasparenza, col vantaggio, però, di un'enorme profondità di fuoco. Esso viene ormai largamente usato per l'osservazione di preparati biologici e per lo studio della superficie o dell'usura di materiali vari.

Questo tipo di microscopio, in ragione del fatto che non possiede lenti per formare l'immagine, e dato che, come si è già osservato, sono proprio i difetti delle lenti che limitano il potere risolutivo del microscopio elettronico, è soggetto a notevole sviluppo. Infatti è stato portato recentemente a poteri risolutivi estremamente spinti da Crewe, con la sostituzione della sorgente di tipo convenzionale con una sorgente ad emissione di campo. In questa il filamento appuntito, che nella sorgente tradizionale emette elettroni per emissione termoionica, viene sostituito con una punta molto aguzza dalla quale gli elettroni vengono estratti per la presenza di un campo elettrico assai intenso (ca. 5×10^7 V/cm), che tuttavia, dato il piccolissimo raggio di curvatura della punta emittente (< 1000 Å), può essere raggiunto con un relativamente basso voltaggio (100 kV).

L'intensità data da questa sorgente può essere 1000 volte quella che si ottiene normalmente. Occorre però un vuoto molto spinto (10^{-9} torr).

Il fascetto elettronico che emerge da tale sorgente è estremamente sottile, e con l'uso delle lenti può essere poi ridotto a qualche ångström di diametro, con densità di corrente molto elevata. In queste condizioni Crewe ha raggiunto il potere risolutivo di 2,3 Å e ottenuto l'immagine di singoli atomi pesanti.

Per l'impiego della m. e. a scansione in patologia, v. sotto, col. 1237.

Microscopio a emissione di campo

Funziona in modo analogo alla sorgente a emissione di campo sopra descritta. Il primo microscopio di questo tipo fu proposto da Müller nel 1936. Consiste in una punta metallica che funziona da catodo e uno schermo fluorescente come anodo, ambedue nel vuoto, e con lo schermo a terra (fig. 13). Il campo elettrico in prossimità della superficie della punta è tanto più intenso quanto più aguzza è la punta.

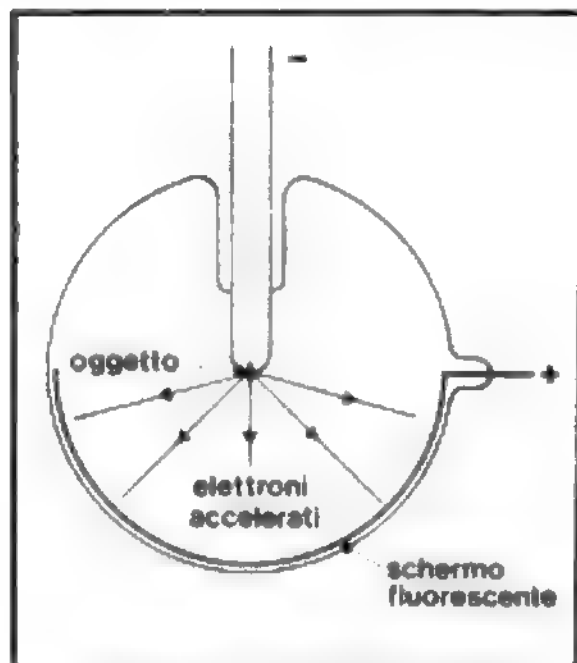



Fig. 13. Schema del microscopio a emissione di campo.

Precisamente, se R è il raggio di curvatura della superficie della punta e V la tensione applicata, l'intensità del campo è $I = V/KR$, dove K è una costante il cui valore è ca. 5. Poiché si arriva ad ottenere $R \simeq 1000$ Å, basta una tensione $V = 1,5$-3 kV per raggiungere un campo intensissimo: $I = 3$-$6 \cdot 10^7$ V/cm.

Questo campo estrae dalla punta gli elettroni dei livelli fondamentali degli atomi, ed essi escono in direzione pressoché normale all'elemento di superficie che li emette: proiettati radialmente, raggiungono lo schermo. Su questo appaiono quindi delle macchie luminose, la cui posizione è in corrispondenza dei punti emittenti, cioè degli atomi presenti nell'elemento di superficie della punta. L'ingrandimento che l'immagine così ottenuta offre è ca. uguale al rapporto tra la distanza D dello schermo dalla punta e il raggio di curvatura R di essa: precisamente è dato dal rapporto $D/\beta R$, dove β è una costante che dipende dalla geometria dello strumento e risulta all'incirca uguale a 1,5. La risoluzione limite è 10-20 Å: essa è determinata dalla velocità tangenziale degli elettroni emessi e, in minor misura, dalla lunghezza d'onda di De Broglie, da cui dipendono effetti di diffrazione. Il contrasto dipende dal raggio di curvatura effettivo locale e principalmente dal lavoro di estrazione degli elettroni, che varia con l'orientazione dell'emettitore rispetto allo schermo. Il campione da osservare è in genere un monocristallo: impurità, adsorbite alla superficie o diffuse verso la superficie dall'interno del cristallo, producono alterazioni notevoli dell'immagine. La corrente di elettroni emessa è tale che sullo schermo fluorescente l'immagine è abbastanza luminosa da poter esser vista senza adattamento all'oscurità. Oggetti isolanti o poco conduttori non possono però essere usati come emettitori, perché la tensione applicata cadrebbe lungo la punta, anziché lungo il tratto di vuoto. Non può essere poi usato un materiale fragile, perché si romperebbe sotto la forza di trazione esercitata dal campo. La pressione all'interno di questo apparecchio deve essere mantenuta assai più bassa che nei precedenti: dell'ordine di 10^{-10} torr.

Questa tecnica è stata principalmente applicata allo studio dei fenomeni di adsorbimento; può essere anche usata per seguire fenomeni di ossidazione, corrosione, diffusione di impurità dall'interno alla superficie del catodo, formazione di fasi superficiali, comunque tutti i processi che danno luogo a variazioni del lavoro di estrazione degli elettroni.

Se nell'apparecchio il campo elettrico viene invertito, dalla punta vengono estratti ioni, anziché elettroni. Questi sono però in numero insufficiente a dare immagini sullo schermo fluorescente, a meno che nel microscopio non si mantenga un'atmosfera di idrogeno o di elio. In questo caso, le molecole del gas si ionizzano nell'intenso campo presso la punta e vengono proiettate normalmente alla sua superficie. La tensione agli elettrodi è tra 5 e 30 kV. Una pressione del gas di 10^{-3} torr permette di ottenere la massima brillantezza dell'immagine senza perdita di risoluzione per diffusione degli ioni da parte degli atomi del gas ionizzato.

Bibliografia

Barer R., Cosslett V. E., *Optical and Electron Microscopy*, 1-6, 1966-1975, Academic Press, New York.
Bowkett K. M., Smith D. A., *Field-on Microscopy*, 1970, North Holland, Amsterdam.
Brandon B. G., *Adv. Optical Electron Microsc.*, 1968, **2**, 343.
Crewe A. V., *Q. Rev. Biophys.*, 1970, **3**, 137.
Glauert A. M., *Practical Methods in Electron Microscopy*, 1-7, 1972-1978, North Holland, Amsterdam.
Hayat M. A., *Principles and Techniques of Electron Microscopy*, 1-3, 1971-1973, Van Nostrand Reinhold, New York.

Kay D. H., *Techniques for Electron Microscopy*, 1965, 2 ed., Blackwell, Oxford.
Mulvey R., *Br. J. Appl. Phys.*, 1962, **13**, 197.
Parsons D., *Some Biological Techniques for Electron Microscopy*, 1970, Academic Press, New York.
Pease D. C., *Histological Techniques for Electron Microscopy*, 1964, 2 ed., Academic Press, New York.
Reimer L., *Elektronenmikroskopische Untersuchungs- und Präparationsmethoden*, 1967, 2 ed., Springer, Berlin.

DARIA BOCCIARELLI STEVE

IMPIEGO DELLA MICROSCOPIA ELETTRONICA A SCANSIONE IN PATOLOGIA

Alle applicazioni della m. e. a scansione (MES) non è stata dedicata la stessa attenzione in tutti i campi della patologia: alle bellissime immagini, ricche di implicazioni diagnostiche, della patologia ematologica alle quali Bessis (1973-74) ha mirabilmente contribuito, fa riscontro la relativa scarsità di dati in altri settori. La complessa preparazione di certi campioni tessutali da esaminare, necessaria per evitare interpretazioni erronee, è forse uno dei motivi per cui il patologo non ravvisa sempre nella MES uno strumento utile per la diagnostica quotidiana. Va inoltre considerata la necessità di confrontare le immagini tridimensionali, stereoscopiche della MES, con sezioni istologiche o semifini in plastica (per non dire con sezioni ultrasottili in m. e. a trasmissione) al fine di integrare i dati dell'esame di superficie con quelli ottenibili soltanto dall'esame delle sezioni.

Comunque, la MES può utilmente applicarsi alla diagnosi una volta che si siano stabiliti i parametri di preparazione del materiale in studio in modo tale da ridurre al minimo gli errori di interpretazione.

Alcune alterazioni morfologiche di superficie non si possono porre in evidenza altro che con questa tecnica. Si ricordino, ad es., la patologia della sindrome dell'«intestino irritabile» (Siew, 1973), la patologia del glomerulo renale con lesioni minime (Lawler *et al.*, 1976), o i promettenti panorami dischiusi per la patologia del fegato (Nopanitaya *et al.*, 1977): tutti campi in cui l'utilità dell'esame in MES non può essere sottaciuta.

La scoperta di lesioni invisibili ad occhio nudo è la ovvia, quotidiana esperienza di chi studia, ad es., l'intima delle grandi arterie o esamina endoscopicamente il canale gastroenterico o l'albero bronchiale. È difficile non ricordare qui i segni di colite ulcerosa che Siew (1973) ha potuto porre in evidenza in colon macroscopicamente normali, o le anomalie di superficie, persistenti dopo guarigione clinica e biochimica del morbo celiaco, nella mucosa digiunale (Asquit *et al.*, 1970): reperti che non affiorano in microscopia ottica.

Né può tacersi di quelle alterazioni endoteliali, di gran lunga precedenti lo stabilirsi di alterazioni evidenti macroscopicamente o istologicamente, che hanno ricevuto nuova attenzione da parte degli studiosi dei problemi dell'arteriosclerosi da quando la visione ultrastrutturale di ampie aree dell'intima in MES ha consentito di mirare l'esame ulteriore su quei punti che apparivano alterati. La MES si è rivelata quindi utile non soltanto nello studio dell'aterogenesi sperimentale, ma anche in quello della «ateroregressione», documentando lesioni di cellule endoteliali e la loro rigenerazione (Weber, 1977; figg. 14 e 15).

L'utilità in patologia cardiovascolare è stata grande (Walsh e Barnhart, 1973; Rodman, 1971) anche per comprendere il meccanismo della funzione piastrinica e della trombosi, aprendo una nuova panoramica sui rapporti tra sangue circolante e parete arteriosa all'interfacie (Vroman e Leonard, 1977); per non dire delle prospet-

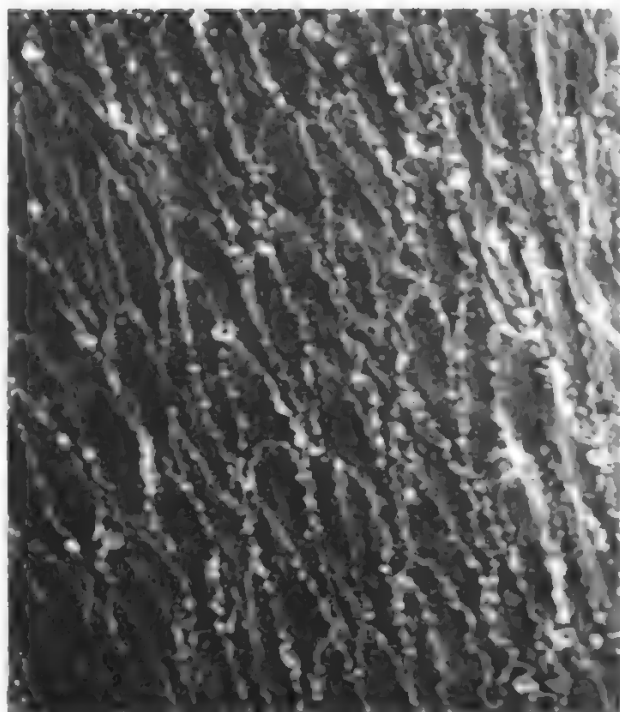



Fig. 14. Superficie intimale dell'aorta di coniglio normocolesterolemico. MES, 350 ×.

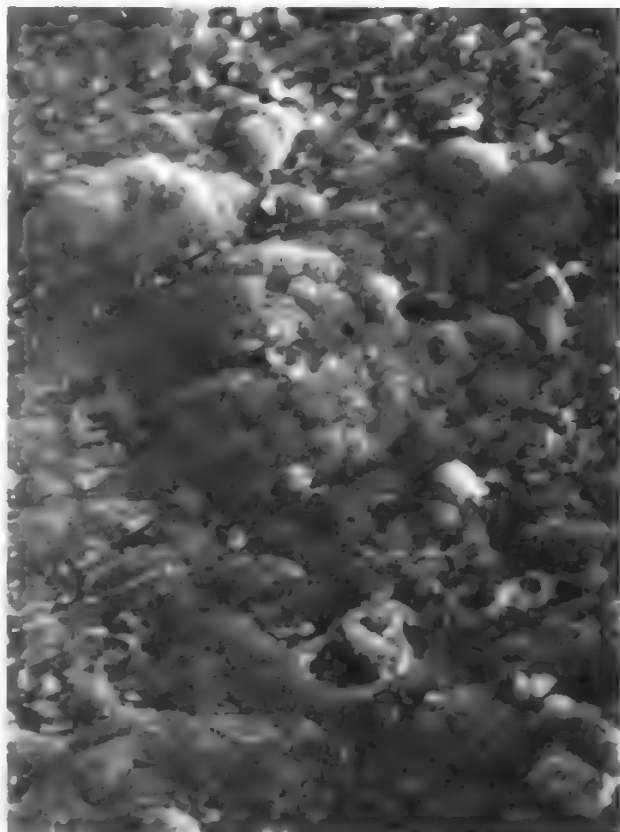



Fig. 15. Superficie intimale dell'aorta di coniglio durante l'aterogenesi sperimentale. MES, 400 ×.

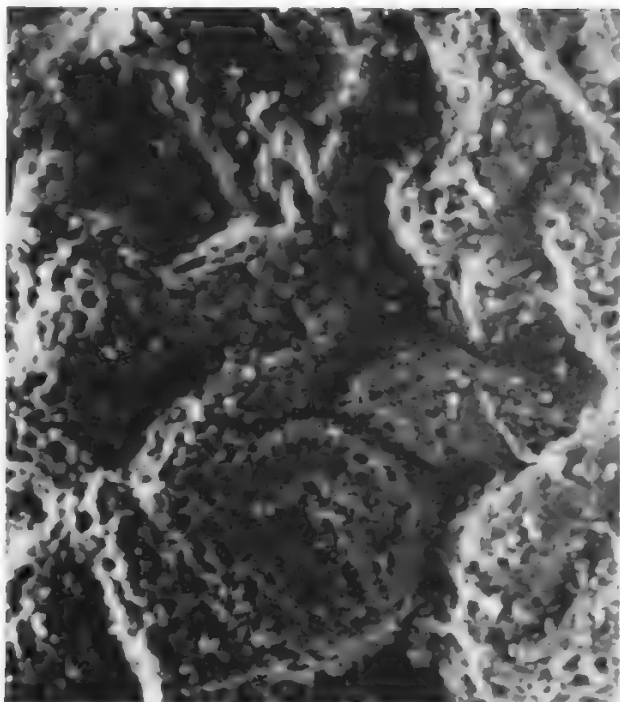



Fig. 16. Stomaco di paziente affetto da ulcera gastrica. Frammento operatorio. Area di mucosa gastrica lontana dalla lesione. MES, 160 ×.

Fig. 17. Stesso caso della figura precedente. Sezione istologica. Colorazione ematossilina-eosina. 100 ×.

tive che si dischiudono nello studio dei materiali protesici e della loro reattività, cosa di fondamentale importanza per i progressi della chirurgia cardiovascolare.

Né si dovrebbero trascurare ancora, dopo quanto Polliack (1975) ha potuto osservare in MES alla superficie dei linfociti leucemici in confronto a quelli normali (sia dei linfociti B che T), l'importanza dello studio di alterazioni precoci di superficie che possono precedere la trasformazione maligna, o la possibilità di distinguere, anche a livello di biopsia estemporanea, aspetti di lesioni polipose, flogistico-iperplastiche o neoplastiche, nel colon (Riddell *et al.*, 1976; Siew, 1976), o di un rapido orientamento nella tipizzazione di carcinomi polmonari (ad es., epidermoide e anaplastico; Luzi *et al.*, 1978); d'altra parte, le osservazioni sulle cellule bronchiolari del polmone nei fumatori (Ebert e Terracio, 1975) hanno consentito nuovi approcci alla patogenesi dell'enfisema polmonare.

L'utilità, per il patologo, dell'osservazione in MES dei quotidiani frammenti bioptici scaturisce, a nostro parere,

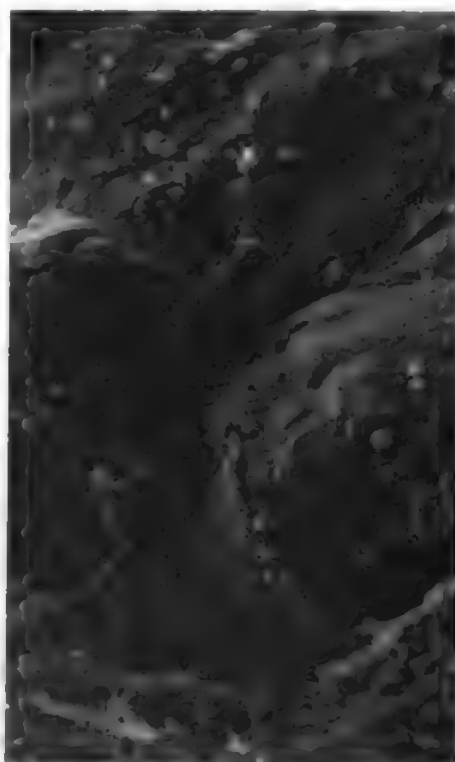
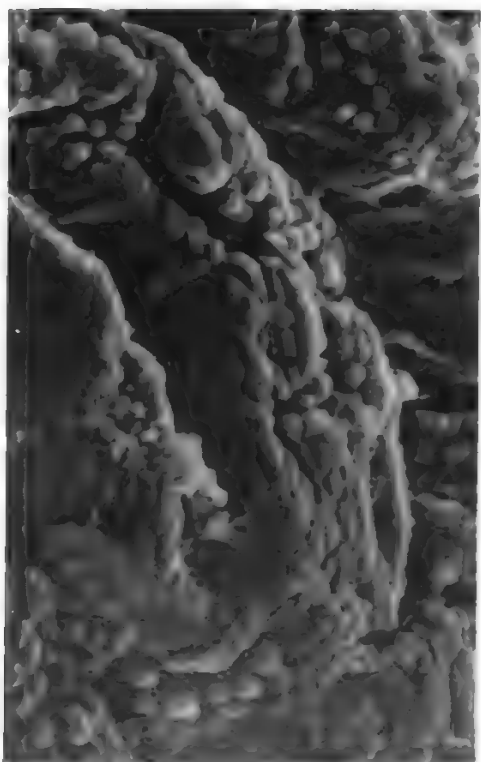



Fig. 18. Stesso caso della fig. 16. *A sinistra*: in prossimità della lesione la mucosa gastrica appare via via sempre più modificata (MES, 300 ×); *a destra*: nelle immediate adiacenze dell'ulcera la superficie è in parte ricoperta da cellule flogistiche e fibrina (MES, 150 ×).

non tanto dalla brevità del tempo necessario per portare i frammenti all'osservazione (non più di 24 h), ma dal fatto, già sopra accennato, che i prelievi possono essere osservati a partire dai livelli di ingrandimento propri della microscopia ottica fino a quelli della m. e. a trasmissione. Per cui l'esame in MES può rappresentare non soltanto un prezioso *first look*, ma svela anche l'aspetto di insieme della superficie di strutture anatomiche e di loro lesioni (aspetto che risulta estremamente complesso ricostruire dalle sezioni) e, inoltre, pone in evidenza lesioni non visibili ad occhio nudo.

Nell'ambito della patologia gastroenterica, scarsissima, invece, è stata l'attenzione finora dedicata alla patologia della mucosa gastrica. In un recente studio (Luzi *et al.*, 1978) si è potuto porre in evidenza, su materiale raccolto al tavolo chirurgico, una serie di quadri morfologici di superficie che dischiudono interessanti prospettive per l'applicazione della MES ai problemi in tale campo della patologia. La mucosa gastrica al tavolo operatorio svela, accanto ad interessanti analogie con i quadri normali (Motta *et al.*, 1978), soprattutto un polimorfo variare degli aspetti patologici di superficie, tanto più dispiegati e ricchi quanto più li si confronti con quelli visibili all'esame istologico (fig. 17) delle sezioni ottenute dalle stesse aree osservate in MES (figg. 16 e 18).

Bibliografia

Bessis M., *Living Blood Cells and Their Ultrastructure*, 1973, Springer, Berlin.
Bessis M., *Corpuscles*, 1974, Springer, Berlin.
Motta P., Andrews P. M., Porter K. R., *Atlante di microscopia elettronica a scansione*, 1978, Vallardi-Soc. Ed. Libraria, Milano.
Scanning Electron Microscopy. Proceedings of the Annual SEM Symposiums 1968-1978, IIT Research Institute, Chicago.
Weber G., *Morfologia e morfogenesi delle lesioni parietali*, in Paoletti R., Sirtori C. R., *Arteriosclerosi*, 1977, Ambrosiana, Milano.

GIORGIO WEBER E PIETRO LUZI

IMMUNO-ELETTRONMICROSCOPIA

Con il termine immuno-elettronmicroscopia [IEM] si definisce una tecnica immunologica basata sull'osservazione diretta, al microscopio elettronico, dell'interazione specifica tra antigene e anticorpo. Le tecniche relative possono essere schematicamente suddivise in due grandi gruppi.

IEM su cellule e tessuti da osservare in sezione ultrasottile

La reazione antigene-anticorpo viene evidenziata facendo interagire il materiale in esame, prima dell'inclusione in resina oppure a livello delle sezioni ultrasottili, con anticorpo specifico coniugato con molecole elettrondense (ferritina) o con enzimi (perossidasi, fosfatasi acida); in quest'ultimo caso, viene evidenziato al microscopio elettronico il prodotto elettrondenso della reazione tra l'enzima e un substrato appropriato. Queste tecniche, per le quali è possibile utilizzare anche metodi indiretti basati sull'impiego di anticorpi antimmunoglobuline coniugati con ferritina o perossidasi, permettono l'identificazione e la localizzazione di antigeni all'interno di cellule e tessuti.

In particolare, tale tecnica è stata utilizzata per: definire le fasi di sviluppo intracellulare di molti virus (fig. 19); identificare e caratterizzare antigeni di membrana di svariate popolazioni cellulari, ad es. linfociti, eritrociti, cellule tumorali; seguire processi fisiologici cellulari, come la produzione di anticorpi da parte delle plasmacellule; studiare aspetti della patologia sperimentale e umana, come la patogenesi istologica delle glomerulonefriti.

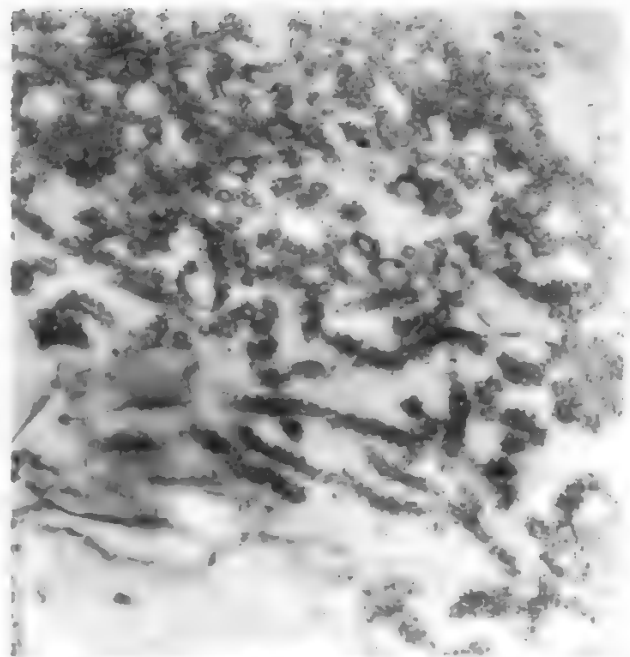



Fig. 19. Virus influenzali evidenziati, all'interno di cellule infette, mediante anticorpi specifici marcati con ferritina. (*Istituto Superiore di Sanità, Roma*).

IEM su sospensioni particellari da osservare in contrasto negativo

Questa tecnica, entrata ormai nella pratica comune dei più attrezzati laboratori di virologia, è basata sulla reazione tra anticorpo specifico e sospensione antigenica in

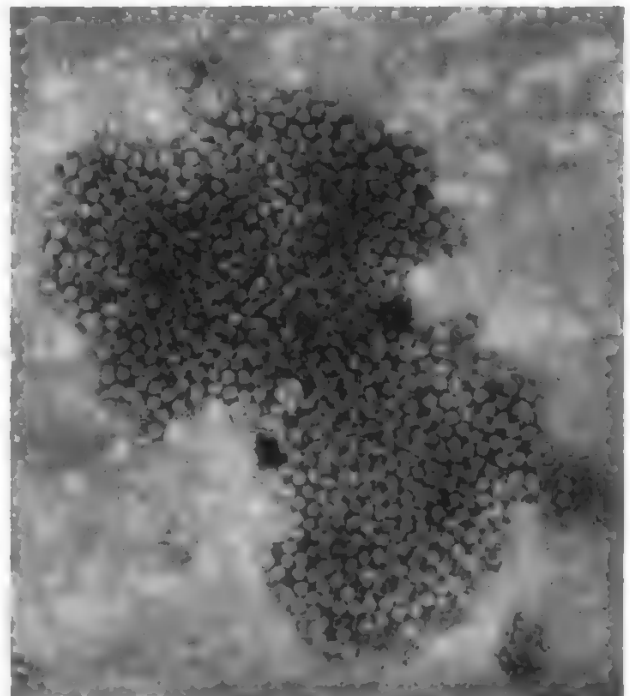



Fig. 20. Numerosissimi virus dell'epatite A agglutinati dall'anticorpo specifico. (*Originale Vella*).

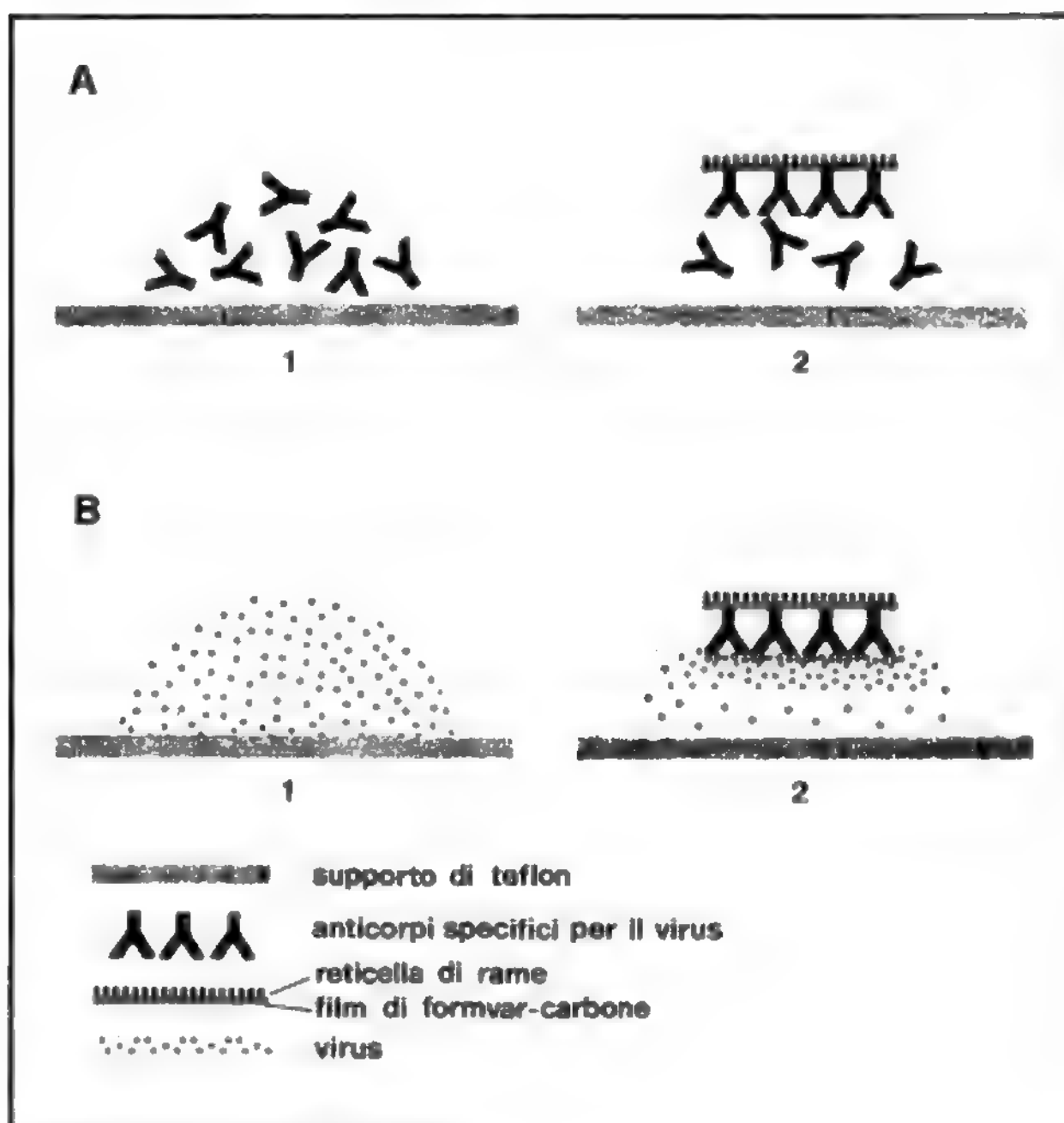



Fig. 21. Rappresentazione schematica della metodica immuno-elettronmicroscopica di Derrick: *A*) adsorbimento degli anticorpi specifici sulla reticella; *B*) concentrazione dei virus sulla reticella.

esame e sulla successiva osservazione elettronmicroscopica di particelle antigeniche variamente agglutinate e/o circondate da un alone anticorpale («decorate»). Con questa metodica, inoltre, le particelle possono venir concentrate rispetto al campione di partenza, facilitándo, ad es., la dimostrazione di particelle virali in preparati che abbiano concentrazioni iniziali inferiori a 10^6 particelle/ml, al limite, cioè, dell'individuabilità con la m. e. convenzionale.

La messa a punto di questa tecnica ha dato un contributo determinante alle attuali conoscenze etiologiche ed epidemiologiche di svariate malattie virali; essa viene correntemente utilizzata per la rapida dimostrazione, concentrazione e tipizzazione di virus che non sono coltivabili *in vitro* o che necessitano di tecniche di isolamento lunghe e laboriose, e per la diagnosi etiologica rapida, su campioni biologici, di numerose malattie da virus. In particolare, l'IEM è stato il primo metodo che ha permesso l'identificazione del virus dell'epatite A (fig. 20) e resta la tecnica di riferimento per lo studio delle gastroenteriti acute da rotavirus o da altri agenti non facilmente coltivabili.

La tecnica originale, descritta da Anderson già nel 1941, consiste nel miscelare uguali microvolumi del campione in esame e di antisiero specifico; dopo incubazione ed eventuale centrifugazione, la sospensione viene osservata al microscopio elettronico: l'agglutinazione delle particelle virali eventualmente presenti permette la dimostrazione di aggregati virus-anticorpo anche in preparati risultati negativi ad un esame diretto.

Alla tecnica originale sono stati apportati alcuni perfezionamenti, tra i quali il metodo di filtrazione/diffusione su agar-gel, che si realizza con la deposizione di una goccia della miscela antigene-anticorpo sulla superficie di uno strato di agar: sulla goccia viene quindi posta a galleggiare la reticella di supporto su cui aderiscono i complessi antigene-anticorpo dopo il completo assorbimento della parte liquida e delle impurità da parte dell'agar.

La metodica di Derrick, basata sull'adsorbimento preliminare dell'antisiero specifico sulla reticella e sul successivo galleggiamento di questa su una goccia del preparato in esame (fig. 21), consente di concentrare in modo specifico, e rendere quindi positivi, preparati con concentrazioni virali estremamente basse.

Le tecniche immuno-elettronmicroscopiche in contrasto negativo vengono utilizzate anche per la tipizzazione di ceppi virali e per la titolazione degli anticorpi specifici antivirali presenti anche in minime aliquote di campioni biologici, lavorando con preparazioni antigeniche note e diluendo l'antisiero in esame fino alla scomparsa del fenomeno dell'agglutinazione o dell'alone anticorpale.

Bibliografia

Almeida J. D., Waterson A. P., *Adv. Virus Res.*, 1969, **15**, 307.
Anderson T. F., Stanley W. M., *J. Biol. Chem.*, 1941, **139**, 339.
Andres G. A., Hsu K. G., Seegal B. C., *Immunologic Techniques for the Identification of Antigens or Antibodies by Electron Microscopy*, in Weir D. M., *Handbook of Experimental Immunology*, 1978, Blackwell, Oxford.
Derrick K. S., *Virology*, 1973, **56**, 652.
Kapikian A. Z., Dienstag J. L., Purcell R. H., *Immune Electron Microscopy as a Method for the Detection, Identification and Characterization of Agents not Cultivable in an in vitro System*, in Rose N. R., Friedman H. eds., *Manual of Clinical Immunology*, 1976, American Society for Microbiology, Washington.
Milne R. G., Luisoni E., *Methods in Virology*, 1977, **6**, 265.

STEFANO VELLA

MICROSCOPIA E MICROSCOPIO

F. *microscopie et microscope.* - I. *microscopy and microscope.* - T. *Mikroskopie und Mikroskop.* - S. *microscopia y microscopio.*

SOMMARIO

Cenni storici

La prima osservazione che merita il nome di microscopia, per quanto si sa, è stata eseguita, a Roma nel 1523, dal fiorentino Giovanni Rucellai, che nel poemetto «L'Ape» descrive gli interessanti aspetti degli organi di questo animaletto, ingranditi mediante uno specchio concavo. La nuova tecnica di osservazione, però, non fu seguita da nessun altro osservatore di quel tempo.

Nel 1610, Galileo costruì il primo *microscopio composto,* seguito presto dall'olandese Drebbel e da altri. Si deve, tuttavia, arrivare ad Antonio van Leeuwenhoek, olandese (1632-1723), perché la microscopia abbia finalmente inizio in modo sistematico. Ciò avveniva alla metà del sec. XVII. I microscopi di van Leeuwenhoek erano tutti *semplici*: piccole lenti convergenti incastrate in un'armatura rudimentale (fig. 1). Il microscopio semplice ha funzionato con risultati mirabili e con effetti grandiosi fino alla prima metà del sec. XIX e soltanto allora è stato superato e sostituito dal microscopio composto.

Il motivo per il quale l'ingrandimento ottico non venne utilizzato ai fini scientifici prima del sec. XVII va ricercato nei pregiudizi che fino a quell'epoca si erano avuti nei confronti di esso. Infatti, fino allora era stata convinzione generale che il senso della vista da solo non fosse sufficiente a garantire la verità di ciò che si vedeva. Questo si pensava per l'osservazione diretta. Quando poi si guardava attraverso sistemi ottici, come specchi piani o curvi, prismi, lenti, tutti mezzi che facevano vedere figure diverse da quelle degli oggetti osservati direttamente, diverse o per posizione o per dimensioni, o per orientamento, e quindi tali che al controllo del tatto risultavano sicuramente non corrispondenti alla realtà materiale, ciò che si vedeva si doveva considerare un inganno, una fallacia. Perciò nessuna fede doveva prestarsi alle apparenze ingrandite che si vedevano impiegando specchi concavi e lenti d'ingrandimento. La dimostrazione più sorprendente di quanto fosse profonda la diffidenza dell'ambiente accademico verso i dispositivi ottici è data dal fatto che tutti gli scienziati unanimemente evitarono di prendere in considerazione le *lenti di vetro* che artigiani avevano impiegato con successo fin dal sec. XIII per la correzione della presbiopia: esse erano considerate una ciarlataneria (v. anche: LENTI E OCCHIALI).

La situazione cambiò radicalmente nei primi anni del 1600 per opera di Galileo. Per suo merito si affermò la convinzione che una figura, anche vista attraverso uno strumento ottico, corrisponde a qualche cosa di veramente esistente. Così poterono svilupparsi l'astronomia moderna e la microscopia, nonché tante altre scienze basate sull'uso degli strumenti ottici.

La microscopia utilizzò il mezzo più semplice e più pratico di cui disponeva: la *semplice lente convergente.* Ne forzò la potenza al massimo e ciò portò a costruire piccolissime lenti di distanza focale molto corta. Lo strumento era molto scomodo, ma nelle mani dei ricercatori dette risultati sorprendenti e così funzionò per quasi due secoli. Qualche tentativo di usare microscopi composti cadde di fronte alle enormi difficoltà costruttive, non compensate da effettivi vantaggi nell'osservazione.

Gli strumenti ottici in genere conseguirono un perfezionamento generale a partire dalla metà del sec. XVIII, cioè da quando un ottico inglese, John Dollond (1706-1761), contravvenendo a una legge enunciata da Isacco Newton, riuscì a costruire obiettivi acromatici. La tecnica di Dollond, subito applicata con grande successo agli strumenti telescopici, soltanto alla fine del secolo stesso fu applicata agli obiettivi del microscopio composto; ma nonostante questo perfezionamento, il microscopio semplice dava ancora prestazioni più fini. Finalmente nel 1839 fu costruito il primo *microscopio composto,* che con le sue prestazioni superò di gran lunga quello semplice, e in breve tempo lo sostituì in tutti i laboratori di microscopia.

Il merito di questa rivoluzione fu di Giovan Battista Amici, da Modena (1786-1863), fisico e naturalista famoso, che introdusse nell'obiettivo da microscopio la «lente emisferica frontale», mediante la quale, e soltanto mediante la quale, è stato ed è possibile raggiungere la massima «apertura numerica», cioè l'elemento geometrico che determina il grado di penetrazione nel microcosmo. Nei suoi studi biologici, l'Amici dimostrò la superiorità indiscutibile degli strumenti di sua costruzione, realizzando delle scoperte che nessun altro era stato in condizioni di fare.

Si deve ancora all'Amici l'introduzione nell'uso della microscopia «a immersione omogenea». Egli raccolse questa messe di successi quando dirigeva il Museo di Scienze Naturali in Firenze.

Ancor oggi, tutti gli obiettivi da microscopio sono dotati della sua lente emisferica frontale. Come conseguenza di questa innovazione, la meccanica del microscopio composto ha dovuto adeguarsi, realizzando in ogni sua parte la precisione necessaria per valorizzare al massimo la finezza delle prestazioni ottiche, e con ciò il microscopio composto è divenuto un insuperabile gioiello di precisione ottico-meccanica.

Questa è stata spinta tanto avanti da raggiungere una frontiera insospettata: le prestazioni meccaniche e ottiche hanno raggiunto, cioè, un limite invalicabile, perché non più imposto dalla qualità e dalla struttura del sistema ottico dello strumento, bensì dalla natura stessa della radiazione, che lo strumento sfrutta per il suo funzionamento. Oggi, cioè, il microscopio composto dà tutto ciò che può dare uno strumento ottico, anche il più perfetto e il più potente, che funzioni con la «radiazione ottica», cioè con radiazioni di lunghezza d'onda compresa fra 0,4 e 0,8 μm.

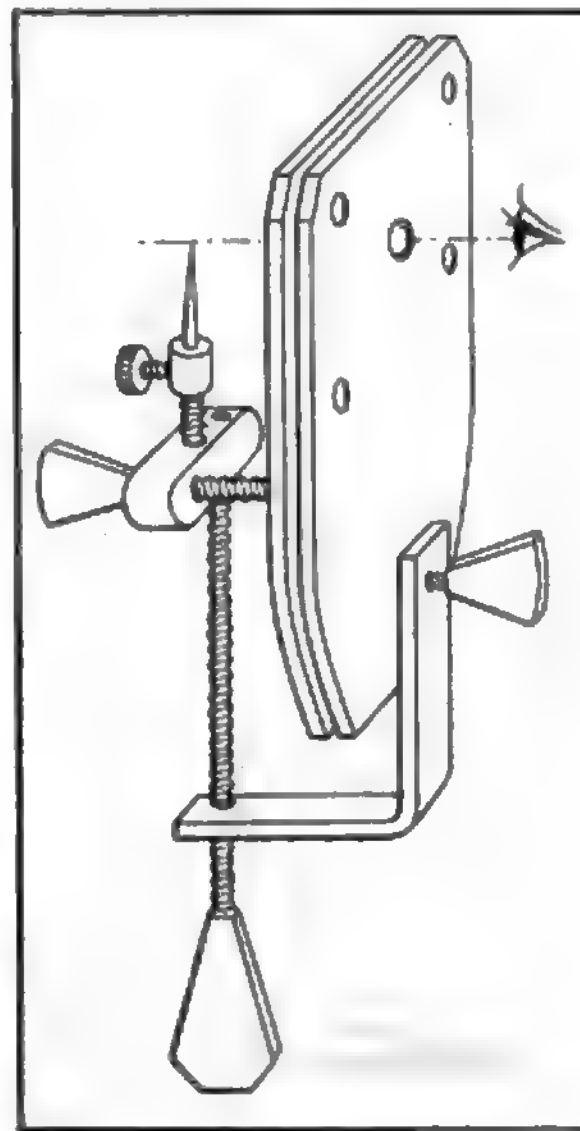



Fig. 1. Microscopio di van Leeuwenhoek: si trattava di un microscopio *semplice,* costituito da piccole lenti convergenti incastrate in una armatura rudimentale.

Questo limite è stato superato, ma ricorrendo a radiazioni non ottiche: si è giunti così alla *microscopia elettronica* (v.).

La lente d'ingrandimento

È una lente *convergente* semplice. Le sue caratteristiche ottiche si riducono alla *distanza focale f*, o alla *potenza* φ ($= 1/f$). La distanza focale, che è sempre assai piccola, si misura usualmente in cm o in mm; la potenza si misura in *diottrie* e il loro numero si ottiene dividendo l'unità per la distanza focale *espressa in m.* Quando la distanza focale si aggira sui valori più piccoli oggi usati, di appena qualche cm, si usa anche il termine *lupetta* (dal francese *loupe* = lente), per indicare la lente d'ingrandimento.

La teoria di questo strumento, apparentemente tanto semplice, presenta non poche difficoltà, perché non si può appoggiare ad elementi esclusivamente fisici, ma deve far capo a considerazioni fisiopsicologiche. Si suol dire che una lente convergente, quando l'oggetto si trova nell'intervallo fra essa e il suo fuoco, dà immagini *virtuali, diritte* e *ingrandite*. Nella fig. 2, AB è un oggetto disposto perpendicolarmente all'asse ottico FC della lente L positiva, F è il fuoco-oggetto, C il centro ottico e A'B' l'immagine virtuale. Essa va costruita in modo che B e B' siano sempre allineati con C; cioè dal centro ottico l'oggetto e l'immagine sono visti sotto lo stesso angolo α. Siccome l'immagine A'B' è sempre più lontana dalla lente che non l'oggetto AB, è anche più grande.

Il fatto che questa immagine sia virtuale, cioè sia costituita dai vertici dei coni ottenuti prolungando all'indietro i raggi effettivamente emergenti dalla lente, significa che in realtà tale immagine non ha un'esistenza fisica, ma è una pura finzione geometrica.

Il decorso reale del fenomeno è il seguente. Da un punto B, qualunque, dell'oggetto escono dei raggi che attraversano la lente e ne emergono divergenti. Un fascetto di questi raggi emergenti entra nell'occhio dell'osservatore, viene reso convergente e forma così un cono con vertice B'' sulla retina. L'insieme di questi vertici, corrispondenti ai diversi punti dell'oggetto AB, costituisce l'*immagine retinea* A''B'' (fig. 3, *in alto*). Sotto l'azione di questo stimolo, dalla retina partono impulsi nervosi, lungo il nervo ottico, fino al cervello, dove vengono integrati ed elaborati. Come conclusione l'individuo percepisce una figura simile all'immagine retinea e la localizza all'esterno, cioè la colloca là dove, in base agli elementi a sua disposizione, l'*Io* ritiene che debba trovarsi l'oggetto che ha emesso i raggi.

Nello studio dei fenomeni ottici si sono avuti per molto tempo risultati sconcertanti e inconcludenti, perché non si sono tenuti nel dovuto conto gli interventi dei fattori psichici. Si è potuto procedere in modo molto più sicuro quando si è presa la determinazione di sostituire questi fattori con ipotesi di lavoro. I risultati ottenuti con questo provvedimento sono stati così importanti e profondi, che le ipotesi hanno acquistato molto credito e hanno finito per essere presentate e accettate come verità fisiche. In pratica in molti casi tutto procede bene e gli studi si sono approfonditi; i casi in cui i risultati dell'esperienza non concordavano con le premesse teoriche sono stati trascurati.

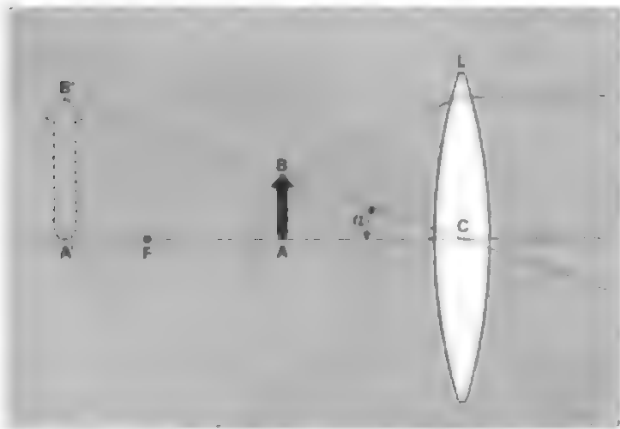



Fig. 2. Immagine virtuale, diritta e ingrandita data da una lente convergente, quando l'oggetto si trovi nell'intervallo tra essa e il suo fuoco.

Fig. 3. Per la spiegazione, v. testo.

È stato necessario esporre questo punto di vista, un po' diverso da quello classico, perché il caso della lente d'ingrandimento è proprio uno di quelli in cui la comune ottica geometrica risulta in difetto, in quanto le ipotesi di lavoro poste alla sua base non trovano rispondenza nella pratica ordinaria.

Le ipotesi che interessano il nostro studio sono due.

Secondo la prima, il punto immagine viene localizzato nel vertice del cono di raggi che arrivano alla pupilla. Appunto in base a questa ipotesi, nei trattati di ottica geometrica i raggi emergenti dalla lente vengono prolungati all'indietro, fino a trovarne il vertice B', come è indicato nella fig. 3, *in alto*.

Secondo l'altra ipotesi, la grandezza di una figura è proporzionale alla sua grandezza angolare, ossia all'angolo γ sotto cui essa è vista (fig. 3, *al centro*). Le cose vanno abbastanza bene quando si tratta di figure lontane, ma l'ipotesi è in evidente contrasto con l'esperienza quando si guardano oggetti vicini. Se uno guarda la propria mano, tenendola a 25 cm dall'occhio, la vede sotto un certo angolo e di una certa grandezza; se la stessa mano è allontanata a 50 cm dall'occhio, l'angolo è ridotto della metà e la grandezza è rimasta immutata, perché la grandezza di una figura *vista* è un elemento psicologico e non fisico, così come la distanza a cui la figura stessa si vede.

Dato che in ogni processo visivo intervengono sempre fattori fisici, fisiologici e psicologici, e dato che l'elemento soggettivo è arbitrario e incoercibile, non è possibile dare una regola assoluta e tassativa del modo di funzionare di una lente d'ingrandimento. Le regole che si danno hanno solo valore di *probabilità* e sono valide nei casi più comuni e se l'osservatore può dirsi normale.

Se la lente adoperata come lente d'ingrandimento ha una potenza debole, come quelle usate spesso per esaminare i particolari di figure, scritti e affini, generalmente tenuti in mano o appoggiati su un tavolo, la posizione dell'oggetto è nota all'osservatore in maniera così sicura che la figura vista vi viene localizzata senz'altro, e se lo stimolo ottico porta a una conclusione diversa, la psiche non la prende in considerazione. Cioè, qualunque sia la divergenza dei raggi emergenti dalla lente L, l'osservatore localizza la figura creata nel piano dell'oggetto (fig. 3, *in basso*). Basta guardare questa pagina attraverso una lente per aver subito la conferma di questo modo di procedere e quindi la dimostrazione che in questo caso l'ipotesi fondamentale dell'ottica geometrica non è applicabile.

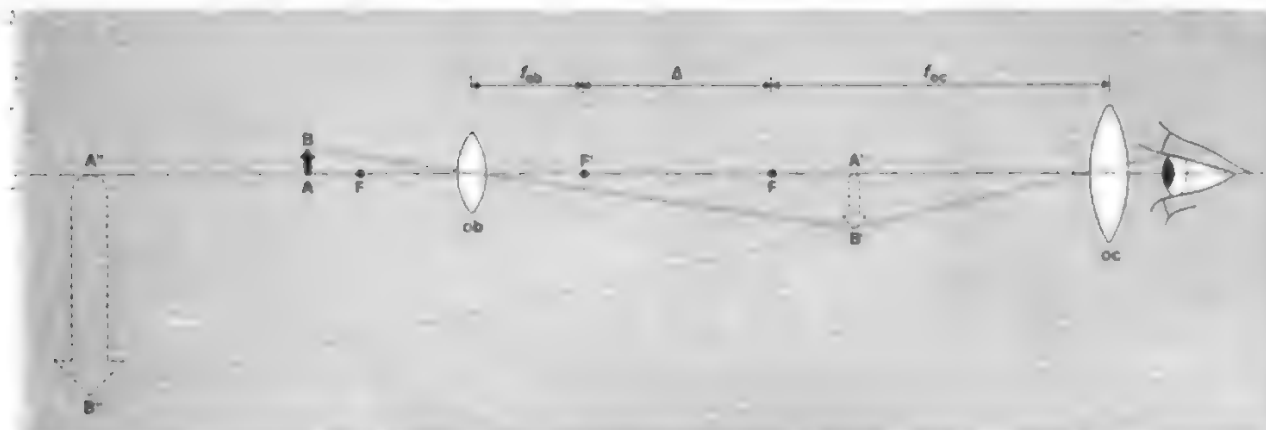



Fig. 4. Funzionamento di un microscopio composto dal punto di vista geometrico. (Per la spiegazione, v. testo).

Traducendo in termini matematici la nuova regola, si può misurare l'*ingrandimento* mediante il rapporto tra la lunghezza AB''' dell'immagine localizzata nel piano dell'oggetto e la lunghezza AB dell'oggetto come si vede senza lente. Tenendo presente che la grandezza angolare della figura deve essere sempre la stessa, ovunque venga localizzata, perché definita dalla grandezza dell'immagine retinea, si trova che questo ingrandimento, quando l'oggetto AB passa per il fuoco F, è espresso dalla formula d/f, essendo d la distanza fra l'occhio e l'oggetto. Data l'ingerenza che le considerazioni psicologiche hanno in questo ragionamento, l'ingrandimento così calcolato dicesi *psicologico*.

Lupetta

Quando la distanza focale della lente è piccola, come nel caso della lupetta, l'oggetto, per essere osservato con questa, deve essere portato così vicino all'occhio che questo, senza lente, non lo può veder bene per insufficienza di *accomodazione* (v.); la formula precedente cade in difetto, perché viene a mancare uno dei termini del confronto. Si è portati allora a confrontare la grandezza angolare dell'immagine con quella dell'oggetto, supponendo che questo sia osservato nelle condizioni migliori possibili, cioè portato nel *punto prossimo*. La posizione di questo punto, per evitare l'inconveniente costituito dalla sua variabilità individuale, è stata fissata per convenzione a 25 cm dall'occhio. Inoltre, dato che chi osserva con una lupetta tiene questa il più vicino possibile alla cornea, si è trascurata la distanza fra l'occhio e la lente e si è presa come grandezza angolare dell'immagine vista quella che essa possiede rispetto al centro ottico C della lente, ossia, come si è già detto, la grandezza angolare dell'oggetto rispetto al punto C.

Con tutte queste ammissioni, l'ingrandimento, definito ora come il rapporto tra la grandezza angolare dell'oggetto visto dal centro C della lente e la sua grandezza angolare quando si trova a 25 cm dall'occhio, risulta espresso dalla formula $25/f$ (f misurato in cm), sempre supponendo che l'oggetto sia posto nel piano focale della lente. Questo ingrandimento dicesi *convenzionale*.

Che questa formula risulti in difetto quando sono in gioco distanze focali uguali o superiori a 25 cm, è presto constatato: mentre la formula ci dà un ingrandimento minore di 1, ossia un impiccolimento, l'esperienza ci dimostra che tutte le lenti positive, anche molto deboli, ingrandiscono sempre.

Microscopio semplice

È costituito da una lente positiva di piccola o piccolissima distanza focale. Prima dell'800 si è arrivati anche a distanze focali di ca. 1 mm, ossia verso i 250 ingrandimenti convenzionali. Di queste dimensioni erano i microscopi di van Leeuwenhoek ed è ammirevole come egli sia riuscito ad osservare tante cose finissime in condizioni di lavoro così scomode. Tra l'altro volle anche seguire con un microscopio di questo tipo il processo di esplosione della polvere pirica e per poco non vi rimetteva la vista.

Oggi questi microscopi sono confinati nelle collezioni dei musei di storia della scienza: per ottenere un numero elevato di ingrandimenti si ricorre ai *microscopi composti*; tuttavia si costruiscono ancora microscopi semplici, con potenze molto modeste (di qualche decina di ingrandimenti), dando loro questo nome, invece di quello più modesto di lupetta, quando sono corredati di qualche accessorio, come un supporto, detto *stativo*, un piano di appoggio dell'oggetto, detto *tavolino*, e un sistema di illuminazione.

Microscopio composto

Teoria geometrica del microscopio

Il funzionamento di un microscopio composto, dal punto di vista geometrico, si può riassumere nel modo seguente. Di un oggetto AB (fig. 4), mediante una lente convergente ob, si ottiene un'immagine *reale* A'B', ingrandita e rovesciata; questa viene a sua volta osservata mediante una lupetta oc. In altre parole: la lupetta, invece di essere adoperata per osservare direttamente l'oggetto, serve per guardare l'immagine ingrandita di questo data da un'altra lente; l'ingrandimento proprio della lupetta viene così moltiplicato per il numero di volte che l'immagine reale A'B' è più grande dell'oggetto AB, numero che si chiama *ingrandimento trasversale* proprio della lente ob.

Questa lente, che sta vicino all'oggetto, si chiama *obiettivo*; la lupetta si chiama *oculare*. L'ingrandimento del microscopio risulta così il prodotto dell'ingrandimento trasversale dell'obiettivo per quello convenzionale dell'oculare: è dunque anch'esso un dato convenzionale, a cui non bisogna chiedere che rappresenti l'effettiva grandezza della figura vista osservando in un determinato microscopio.

Espresso in formula, l'ingrandimento è dato da:

$$I = \frac{25\,\Delta}{f_{ob}\,f_{oc}} = \frac{\Delta}{f_{ob}} \cdot \frac{25}{f_{oc}} = \frac{25}{f_{ob}} \cdot \frac{\Delta}{f_{oc}}$$

dove f_{ob} è la distanza focale dell'obiettivo, f_{oc} la distanza focale dell'oculare, Δ un dato convenzionale, unificato oggi in 16 cm e uguale alla distanza fra il fuoco-immagine dell'obiettivo e il fuoco-oggetto dell'oculare: si suol chiamare *lunghezza del tubo*, ai cui estremi sono situate le lenti.

La formula, come si vede qui, è stata scomposta in due modi. Nel primo è messo in evidenza il prodotto dell'ingrandimento convenzionale dell'oculare ($25/f_{oc}$) per il rapporto Δ/f_{ob}, che è molto prossimo all'ingrandimento trasversale dell'obiettivo. Nel secondo, invece, il rapporto $25/f_{ob}$, che è proprio l'ingrandimento convenzionale dell'obiettivo, viene moltiplicato per il

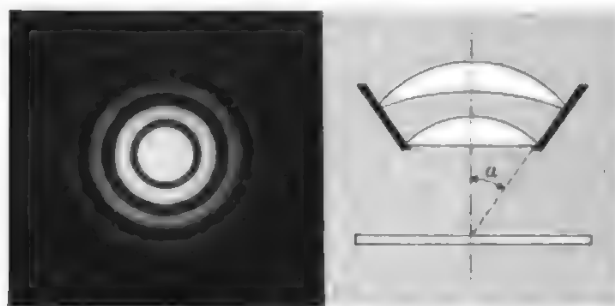
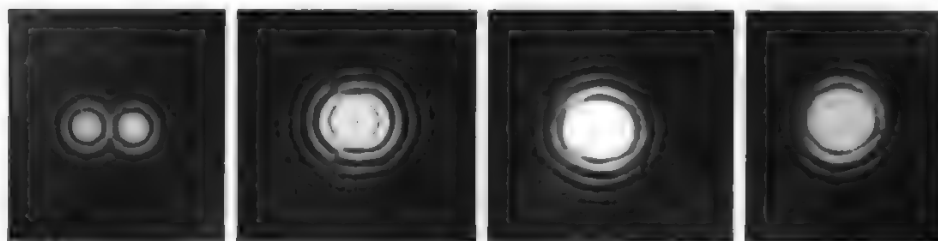



Fig. 5. *A sinistra*: centrica. *A destra*: apertura numerica di un obiettivo.

rapporto Δ/f_{oc}, che è un numero caratteristico dell'oculare. In pratica si è trovato più utile adottare questa seconda scomposizione e i numeri esprimenti i valori di questi due rapporti sono proprio quelli oggi usati dai costruttori per indicare obiettivi e oculari.

La teoria geometrica del microscopio ha un interesse assai modesto, perché non è esauriente dal punto di vista pratico. Dal ragionamento su cui è impostata risulta che l'ingrandimento può essere spinto a qualunque valore, senza limite di sorta; non vi dovrebbe essere quindi nessun oggetto così piccolo, la cui immagine, sufficientemente ingrandita, non dovesse diventare percepibile all'osservatore. L'esperienza, invece, ha negato questa possibilità e quando l'ingrandimento viene spinto verso 2000 o 3000 ×, intervengono tali complicazioni che non si ha alcun vantaggio ad andare oltre. Non si tratta di difficoltà tecniche; del fatto si è trovata una spiegazione esauriente quando la radiazione ottica, anziché con raggi rettilinei, è stata rappresentata con onde, di lunghezza compresa fra 0,4 e 0,8 μm.

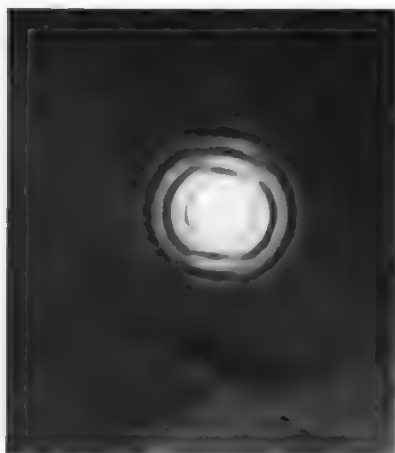



Fig. 7. Due centriche uguali, al limite della risoluzione, secondo la regola di Lord Rayleigh.

Teoria ondulatoria del microscopio

Dal punto di vista ondulatorio il funzionamento di un sistema ottico qualsiasi si presenta assai più complesso che non secondo lo schema geometrico, perché intervengono quei fenomeni, dovuti appunto alla struttura della radiazione, che si indicano col nome di *diffrazione*.

Conviene considerare separatamente il caso di un oggetto luminoso, i cui punti emettono le onde, e quello di un oggetto illuminato, la cui funzione è di modificare le onde emesse da una sorgente, prima che arrivino allo strumento di osservazione.

Per ciò che riguarda il primo caso, ci limiteremo a ricordare che l'immagine di un punto luminoso, data da un sistema ottico, idealmente perfetto, non è un punto, ma una figura caratteristica, detta *centrica* (fig. 5, *a sinistra*), le cui dimensioni dipendono da λ e dalla struttura del sistema ottico. Nel caso del microscopio, il raggio del dischetto della centrica è dato da $\lambda/2n\,\mathrm{sen}\,\alpha$, dove $n\,\mathrm{sen}\,\alpha$ è l'*apertura numerica* dell'obiettivo, ossia il prodotto dell'indice di rifrazione n del mezzo anteriore all'obiettivo stesso per il seno dell'angolo α, che è la semigrandezza angolare di questo, visto dal punto oggetto (fig. 5, *a destra*).

Fig. 6. Come 2 centriche, avvicinandosi nell'immagine, giungano ad apparire come una centrica unica.

L'ideale sarebbe che l'immagine fosse, se non addirittura un punto, la più piccola possibile: la presenza del dischetto rappresenta quindi un fattore disturbo, tanto maggiore quanto più grande è il suo diametro. Così, quando la sorgente è costituita da 2 punti luminosi, l'immagine consta di 2 centriche, e quanto più i punti sono vicini tra loro, tanto più le centriche si sovrappongono e non sempre il loro insieme si può distinguere da una centrica semplice. Se si aumenta l'ingrandimento, aumenta la distanza fra i centri dei dischetti, ma nella stessa proporzione aumenta anche il loro diametro e il risultato rimane invariato (fig. 6).

Per oltre mezzo secolo è stata accettata la *regola di Lord Rayleigh*, secondo la quale (fig. 7) il raggio del dischetto della centrica doveva rappresentare il limite inferiore dei particolari discernibili in una immagine, nel senso che i particolari più fini dovevano esser nascosti dai fenomeni di diffrazione. Si arrivò così al concetto di *potere risolutivo* o *potere separatore del microscopio*, inteso come il numero massimo di linee per mm, di cui lo strumento era capace di rivelare la presenza nell'oggetto, in quanto ne dava immagini distinte. Tale numero era espresso proprio da $2n\,\mathrm{sen}\,\alpha/\lambda$ e siccome la λ media delle radiazioni visibili è di $6 \cdot 10^{-4}$ mm, e $n = 1$, per le osservazioni di oggetti immersi nell'aria, il numero di tratti per mm risolubili risulta essere $3300\,\mathrm{sen}\,\alpha$.

Portando al massimo l'apertura numerica, $\mathrm{sen}\,\alpha$ può essere vicino ad 1, mai superiore. Esiste così un limite di ca. 3000 tratti per mm, per il potere risolutivo di un microscopio. Come si vede, si è nell'ordine di grandezza della λ della radiazione visibile.

Ad una conclusione identica si giunge con la *teoria di Abbe*, che studia il comportamento delle immagini dei corpi illuminati. L'oggetto tipico considerato è il *reticolo*, cioè un sistema di tratti rettilinei paralleli ed equidistanti, come tante linee nere disegnate sopra un foglio bianco o tanti graffi sulla faccia di una lamina di vetro. Sua caratteristica è la *frequenza m*, ossia il numero di tratti per mm.

Quando un reticolo viene investito da un'onda, che per semplicità supporremo piana (fig. 8, *in alto*), si presenta un fenomeno di diffrazione apparentemente assai strano: l'onda incidente si scompone in tante onde, pure piane, e tutte a fronte continuo, ma diversamente orientate. Una, detta di *ordine zero*, continua nella stessa direzione di quella incidente; due altre, dette di *1° ordine*, prendono una direzione inclinata su quella incidente di un angolo β_1 tale che sen $\beta_1 = \lambda m$; due altre ancora, dette di *2° ordine*, sono deviate rispetto a quella incidente di un angolo β_2 tale che sen $\beta_2 = 2\lambda m$; in generale si hanno tante coppie di onde *diffratte*, deviate rispetto a quella incidente, a destra e a sinistra, di un angolo β_k tale che sen $\beta_k = k\lambda m$, essendo k un numero intero. La deviazione è sempre in un piano perpendicolare ai tratti del reticolo.

Un tale reticolo sia ora l'oggetto di cui una lente L deve dare l'immagine. Occorre che il reticolo stesso sia illuminato con una sorgente che vi mandi sopra delle onde. Nella fig. 8, *in basso*, per semplicità, supponiamo che la sorgente sia puntiforme a distanza infinita e che quindi l'onda incidente sul reticolo R sia piana; sempre per semplicità, nella figura è rappresentata una sola onda diffratta.

Ciascuna delle onde diffratte, che sono piane, come quella incidente, una volta attraversata la lente, viene resa sferica, col centro nel fuoco corrispondente; cioè quella di ordine zero ha il centro in F' sull'asse ottico, e le altre in punti come F'_1, nel piano focale, ma fuori dell'asse. Poi le onde tornano a divergere e dove si sovrappongono danno luogo a frange d'interferenza,

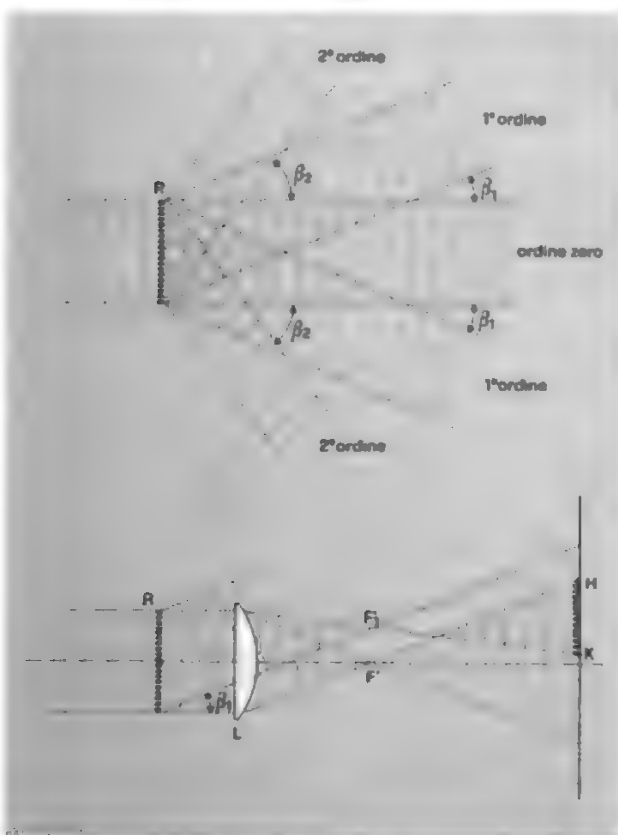



Fig. 8. Diffrazione dei raggi luminosi. *In alto*: un reticolo investito da un'onda incidente determina la scomposizione dell'onda in tante onde diffratte, di diverse direzioni. *In basso*: diffrazione in presenza di una lente (cfr. testo).

cioè a righe chiare e scure diritte, parallele ed equidistanti. Se queste frange si osservano sopra uno schermo situato proprio nel piano coniugato di quello del reticolo R rispetto alla lente L, secondo le regole dell'ottica geometrica, si trova che rappresentano esattamente, per forma e per dimensioni, l'immagine dei tratti del reticolo. Questa immagine può essere osservata con un oculare e così si arriva alla struttura del microscopio.

Se il reticolo è talmente lontano dall'obiettivo L che neppure un'onda di prim'ordine riesca ad entrarvi insieme con quella di ordine zero, di onde sferiche se ne ha una sola, con un solo centro, e quindi interferenze non se ne possono avere, perché per avere delle frange occorre il concorso di almeno 2 onde. Traducendo in formule questa condizione, si ritrova il limite del potere risolutivo, come era stato dedotto dalla regola di Lord Rayleigh.

Queste due teorie, così ben concordi, avevano prodotto la convinzione che esistesse questo potere risolutivo caratteristico del microscopio, cioè della sua struttura geometrica, in relazione alla lunghezza d'onda della radiazione utilizzata.

Teoria energetica del microscopio

In questi ultimi decenni, però, si è dovuto riconoscere che questo limite, caratteristico esclusivamente dello strumento, non esiste. La risoluzione ottica non è un fenomeno formale, legato unicamente agli elementi geometrici, ma è essenzialmente un fenomeno energetico. È merito della Scuola ottica di Arcetri l'aver dimostrato che per determinare il potere risolutivo è indispensabile far capo allo *strato rivelatore* della radiazione, strato che può essere u la retina dell'occhio, o una emulsione fotografica, o un sistema fotoelettrico. In altre parole, è stato rilevato che il vecchio modo di ragionare, secondo il quale un microscopio aveva il suo potere risolutivo anche quando l'osservatore non riusciva a risolvere, era illusorio e convenzionale; che la risoluzione ci sia, si deve poter dire soltanto quando l'osservatore la vede.

Per introdurre questo concetto nello studio delle proprietà di uno strumento, si è coniata una nuova definizione di potere risolutivo: *risolvere significa avvertire la differenza degli effetti, sopra uno strato rivelatore, prodotti dalle parti chiare e scure dell'immagine*. Con ciò non interviene nel fenomeno soltanto la forma dell'immagine, ma anche l'intensità della radiazione in gioco, le caratteristiche proprie dello strato rivelatore e la durata della operazione.

La struttura geometrica dello strumento deve esser considerata contemporaneamente a quella fotometrica, perché il potere risolutivo dell'occhio varia con l'intensità dello stimolo, e precisamente presenta un massimo per certe condizioni, mentre diminuisce, anche di molto, quando l'intensità della radiazione diviene o troppo scarsa o eccessiva. Ne segue che il potere risolutivo che si può realizzare osservando in un microscopio non è indipendente dall'ingrandimento. In generale questo non può essere spinto tanto oltre, perché forzando l'ingrandimento diminuisce la luminosità dell'immagine e con ciò il potere risolutivo peggiora; ma se è possibile aumentare a sufficienza la luminanza della sorgente, si può avere anche l'effetto contrario.

Lo studio del potere risolutivo oggi appare molto più complesso di prima; ma la teoria energetica si è dimostrata straordinariamente aderente alla realtà e alla pratica e rappresenta un sensibile progresso.

Struttura del microscopio

Nel sec. XIX, ottici come lo Chevalier a Parigi, G. B. Amici a Firenze ed E. Abbe a Jena perfezionarono tal-

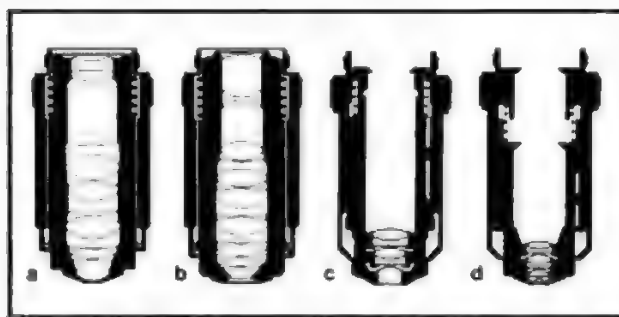



Fig. 9. Sezione di obiettivi che mostra la grande complessità degli obiettivi apocromatici rispetto agli obiettivi acromatici: *a*) obiettivo apocromatico a secco, 40 ×, con apertura 0,75; *b*) obiettivo apocromatico ad immersione a olio, 100 ×, con apertura 1,32; *c*) obiettivo acromatico a secco, 40 ×, con apertura 0,65; *d*) obiettivo ad immersione a olio, 100 ×, con apertura 1,30. (*Per gentile concessione della Leitz*).

mente l'obiettivo da microscopio che fu possibile raggiungere risoluzioni molto più elevate di quelle realizzate col più potente microscopio semplice: questo passò in seconda linea.

L'effetto più decisivo fu ottenuto da G. B. Amici che, come abbiamo ricordato, introdusse nella struttura dell'obiettivo la lente emisferica frontale.

Oggi l'*obiettivo* da microscopio è un minuscolo capolavoro, costituito di 5 o 6 lenti, o anche più (fig. 9), accuratissimamente calcolate e costruite per ottenere la massima nitidezza dell'immagine su un campo molto vasto.

Gli *obiettivi* si classificano in base alla correzione delle *aberrazioni cromatiche* e si distinguono in:

a) obiettivi acromatici;
b) obiettivi alla fluorite o semiapocromatici;
c) obiettivi apocromatici.

Negli *obiettivi acromatici* coincidono i piani focali di due colori, del rosso e dell'azzurro per lo più; negli *obiettivi alla fluorite* si ha una correzione approssimativa di tre colori spettrali; negli *obiettivi apocromatici* viene raggiunta la coincidenza completa di tre colori spettrali e quindi essi risultano particolarmente corretti per l'aberrazione cromatica.

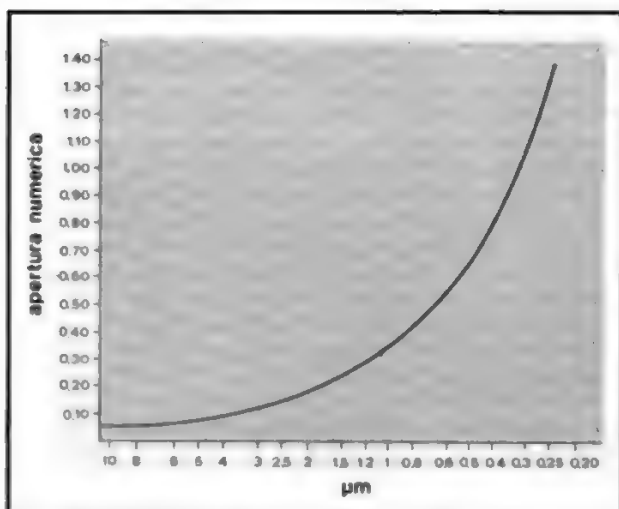



Fig. 10. Potere risolutivo in μm di un obiettivo in funzione dell'apertura numerica dell'obiettivo stesso.

Accanto all'aberrazione cromatica degli obiettivi, deve essere presa in considerazione l'*aberrazione della curvatura di campo* o *aberrazione di sfericità*: gli obiettivi corretti per questo tipo di aberrazione sono chiamati *planari*.

Gli obiettivi apocromatici o semiapocromatici planari sono particolarmente indicati per la microfotografia (v.).

Come abbiamo già detto (v. sopra, col. 1252), oltre al potere di ingrandimento di un obiettivo, è l'*apertura numerica* dell'obiettivo stesso che è responsabile del *potere risolutivo*, cioè della capacità del microscopio di rendere visibili i dettagli più fini, di «separarli». L'apertura numerica è ovviamente legata all'ingrandimento di cui è capace l'obiettivo (quindi aumenta col passare dagli obiettivi a secco a quelli ad immersione [1,40-1,63 in alcuni obiettivi a immersione a olio; v. anche sotto, col. 1262]) e alla correzione delle aberrazioni cromatiche (quindi aumenta col passare dagli obiettivi acromatici a quelli apocromatici).

Il *potere di definizione*, infine, è la capacità di un obiettivo di fornire un'immagine nitida e fedele dell'oggetto; è legato all'eliminazione delle aberrazioni cromatiche e di sfericità.

Nella fig. 10 sono indicati i valori approssimativi del potere risolutivo, in μm, in funzione dell'apertura numerica dell'obiettivo.

Gli ingrandimenti usuali per gli obiettivi a secco sono costituiti da: 4 ×, 10 ×, 25 ×, 40 ×; per quelli ad immersione, l'ingrandimento più frequente è 100 ×, ma esistono anche 90 ×, 130 ×.

Gli obiettivi sono montati sul *revolver* portaobiettivi del microscopio, in genere predisposto per accogliere 5 obiettivi e per consentire una inalterata messa a fuoco macroscopica dell'immagine anche quando si passi da un obiettivo all'altro. Per evitare di danneggiare la lente frontale degli obiettivi durante la messa a fuoco del preparato, gli obiettivi moderni a forte ingrandimento sono forniti di montature molleggiate.

Per la spiegazione di alcuni simboli riportati sugli obiettivi, v. fig. 11.

Mentre la funzione dell'obiettivo è quella di produrre una immagine intermedia reale, ingrandita e invertita, la funzione dell'*oculare* è quella di formare, di tale immagine, un'altra immagine finale, che risulta diritta, ingrandita rispetto alla prima e virtuale, cioè percepibile solo dall'occhio umano.

Gli *oculari* sono costituiti da 2 lenti piano-convesse, la *lente oculare* e la *lente di campo* (cosiddetti *oculari Huygens*); si tratta di oculari semplici che vanno bene solo con obiettivi acromatici. Per gli obiettivi alla fluorite e apocromatici occorre disporre di oculari composti da un numero maggiore di lenti, i cosiddetti oculari *compensatori*. Recentemente sono stati introdotti anche oculari cosiddetti a grande campo che presentano un indice di campo molto elevato: ne consegue che, a parità di ingrandimento, l'area visibile del preparato può venire aumentata anche di 2,4 volte.

Gli ingrandimenti usuali per gli oculari sono costituiti da 6,3 ×, 8 ×, 10 ×; si ricorda che è molto importante realizzare una giusta combinazione obiettivo-oculare: forzare l'ingrandimento del preparato mediante un oculare a forte ingrandimento (ad es. obiettivo 10 ×/0.25 e oculare 25 ×) comporta una immagine priva completamente di risoluzione; quando invece si impieghino obiettivi 25 ×/0,50 e oculare 10 ×, si ha una immagine migliore che fornisce informazioni molto più dettagliate e precise.

Siccome la finezza dei particolari risolubili con questi microscopi è giunta ben presto a dimensioni di frazioni di μm, si è di conseguenza perfezionato il corredo mecca-

Fig. 11. *Revolver* portaobiettivi quintuplo. Gli obiettivi sono contrassegnati con anelli colorati a seconda degli ingrandimenti (norme DIN); si ricorda che l'obiettivo a immersione viene indicato anche con anello nero. Gli obiettivi planari con correzione della curvatura di campo vengono siglati con Pl o con Plan. Gli obiettivi acromatici generalmente non portano sigle, altrimenti sono indicati con A, cui può essere aggiunta la sigla Pl, Plan o EF (come nel caso illustrato) se si tratta di acromatici planari. Gli obiettivi a fluorite portano la sigla Fl, quelli apocromatici la sigla Apo. Gli obiettivi a contrasto di fase portano sigle varie a seconda delle ditte produttrici. (*Per gentile concessione della Leitz*).

Fig. 12. Componenti fondamentali di un microscopio: 1) oculari; 2) tubo binoculare; 3) leva per l'intercambiabilità del tubo (ad es. per inserire un tubo adatto alla microfotografia); 4) *revolver* portaobiettivi quintuplo completo di obiettivi; 5) fenditura portafiltri per filtri di sbarramento, etc.; 6) tavolino traslatore; 7) condensatore; 8) leva di comando del diaframma di apertura; 9) viti di centraggio del condensatore; 10) comando della lente ribaltabile posta nella base dello stativo (generalmente rimane inserita in tutti gli esami in campo chiaro e campo scuro, a meno che non si impieghino obiettivi a bassissimo ingrandimento); 11) diaframma di campo; 12) portafiltro con vetrino parapolvere; 13) vite per il bloccaggio di accessori supplementari; 14) stativo; 15) manopole di comando del tavolino traslatore; 16) manopola di regolazione macrometrica; 17) manopola di regolazione micrometrica; 18) lampada per illuminazione; 19) vite di fissaggio del portalampada. (*Per gentile concessione della Leitz*).

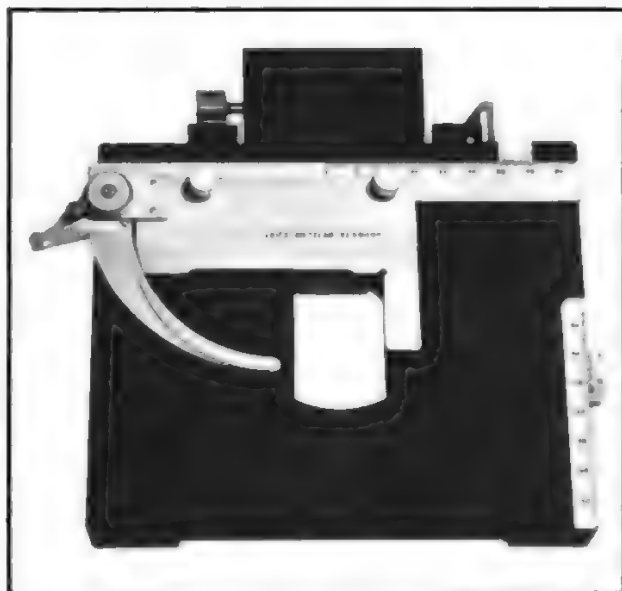



Fig. 13. Tavolino traslatore (visto dall'alto) provvisto di divisioni con noni di lettura e di manopole coassiali (disposte in basso e non visibili nella fotografia) per gli spostamenti ortogonali del tavolino stesso. (*Per gentile concessione della Leitz*).

Fig. 14. Condensatore a luce trasmessa, con lente frontale, regolabile in altezza con comando a cremagliera. La lente frontale condensatrice (che è ribaltabile) può essere sostituita con altre di differenti caratteristiche (illustrate in alto).

nico dello strumento, perché senza la conveniente stabilità del complesso, senza una proporzionata precisione dei movimenti, sia per la messa a fuoco, sia per l'esplorazione dei preparati, e senza una sufficiente luminosità delle immagini, l'osservazione sarebbe riuscita impossibile, o almeno infruttuosa e certamente penosa.

Si è giunti così agli *stativi* metallici (fig. 12), con movimento micrometrico di focheggiatura, con movimenti micrometrici del *tavolino* (i moderni microscopi sono dotati di tavolino traslatore [fig. 13], capace cioè di essere spostato ortogonalmente) e con un potente e complesso *condensatore* ottico. Nei moderni microscopi si tende sempre di più ad incorporare nella base dello stativo sia lo strumento per variare l'intensità della sorgente di illuminazione sia gli stessi apparati di illuminazione, in questo caso soprattutto quando si tratti di lampade a bassa tensione. Quando l'apparato di illuminazione sia di tipo particolare (lampade ad alta tensione, lampade alogene, etc.), generalmente si ricorre all'impiego dei cosiddetti corpi lampada intercambiabili che possono adattarsi a ogni tipo di stativo.

Sono stati realizzati stativi particolari per l'esame microscopico di colture di cellule e di tessuti *in vitro* nei loro stessi contenitori (piastrine di Petri, vassoietti di Terasaki, etc.); si tratta dei cosiddetti *microscopi rovesciati* o *invertiti*, nei quali il sistema ottico è posto sotto il piano del preparato e l'illuminazione sopra; questi microscopi possono essere attrezzati per l'esame in campo chiaro, campo scuro, contrasto di fase, fluorescenza, etc.

Segnaliamo infine lo *stereomicroscopio* che consta di uno stativo costituito da 2 microscopi accoppiati (2 oculari e 2 obiettivi) tali da conservare l'effetto stereoscopico della visione: viene impiegato per la dissezione e la preparazione di materiali biologici, la micromanipolazione (v.); in genere non consente un ingrandimento superiore a 120 ×.

Mentre in un primo tempo il condensatore era costituito da un semplice specchio, piano o concavo, che rinviava sul preparato la radiazione della sorgente luminosa (come si trova ancor oggi nei microscopi più semplici), esso ha assunto nei microscopi più potenti struttura e forma molto particolari (fig. 14). In un primo tempo Abbe, guidato dalla sua teoria ondulatoria, fu portato a pensare che il condensatore dovesse avere un'apertura angolare almeno pari a quella dell'obiettivo, perché altrimenti questo, ricevendo onde di apertura inferiore alla propria, non avrebbe potuto sfruttare in pieno la sua apertura numerica e il potere risolutivo sarebbe risultato diminuito. I microscopi di Abbe, muniti di potentissimi condensatori, dettero ottimi risultati.

Però l'esperienza dimostrò che non era l'apertura angolare il solo fattore efficace e per tentativi si pervenne alla costruzione di condensatori di vario tipo.

Soltanto con la recente teoria energetica del microscopio si è trovata la spiegazione della funzione del condensatore. Se risolvere vuol dire avvertire la differenza di effetti prodotti sulla retina dalle parti chiare e scure dell'immagine, è necessario, perché ciò avvenga in maniera ottimale, che fra queste parti vi sia la differenza di luminosità più grande possibile, ossia è necessario che il *contrasto* sia il più alto possibile. D'altra parte, il potere risolutivo della retina è massimo per una certa luminosità e decresce tanto se questa luminosità aumenta, quanto se diminuisce. Infine va ricordato che aumentando l'ingrandimento la luminosità dell'immagine diminuisce. Si stabilisce, quindi, tutta una serie di reciproche influenze fra la luminanza della sorgente radiante, la potenza del condensatore, il contrasto del preparato, l'ingrandimento del microscopio, la sensibilità dell'occhio osservatore. Qualora, poi, l'osservazione non sia statica, ma sia limitata nel tempo, come, ad es., nel caso di oggetti in movimento veloce, occorre tener conto anche della durata dello stimolo radiante.

Da questo quadro risulta subito che, per ottenere da un microscopio tutto quello che esso può dare, occorrono molta esperienza e abilità nell'osservatore.

Così, quando si voglia ottenere un potere risolutivo elevatissimo, occorre forzare l'ingrandimento; ma perché con ciò l'effetto non sia negativo, occorre impiegare una sorgente luminosa di luminanza più elevata possibile e un condensatore potentissimo che concentri sul preparato il massimo flusso luminoso. L'importanza del condensatore è tanto maggiore quanto minore è la luminanza della sorgente.

Però, se il preparato è molto chiaro, può anche darsi che l'illuminazione risulti eccessiva e l'osservazione riesca, perciò, in-

comoda e scadente. Poiché non sempre si può variare la sorgente luminosa e tanto meno si può cambiare il condensatore, e poiché, d'altra parte, è molto utile che l'osservatore possa facilmente regolare le condizioni fotometriche, in modo da portarle al valore più conveniente per il suo occhio nel momento della osservazione, si è trovato comodo munire il condensatore di un *diaframma a iride*.

Il condensatore normale è costituito da un sistema convergente di 1, 2 o 3 lenti, calcolate in maniera da convogliare entro il microscopio il massimo flusso luminoso, così che questo arrivi infine sul fondo dell'occhio dell'osservatore. Il preparato da osservare, che viene posto tra il condensatore e l'obiettivo dello strumento, agisce come un filtro variabile a seconda delle diverse parti che lo costituiscono; l'osservatore vede il preparato grazie alle differenze di assorbimento esercitato da tale filtro sulla radiazione illuminante uniformemente distribuita nel campo. È ben noto che per accentuare queste differenze è risultato utile, e in molti casi necessario, *colorare* il preparato, approfittando delle differenti proprietà chimiche delle sue parti; si ottiene così un contrasto cromatico, veramente prezioso ai fini dell'osservazione (v. COLORAZIONE; v. anche: ISTOLOGIA). Questa dicesi *su fondo chiaro*, per distinguerla da quella *su fondo scuro*, che si è trovato utile applicare quando si tratti di preparati con particolari minuti e pochissimo contrastati.

Nell'osservazione *in campo* (o *su fondo*) *scuro* il fascio radiante concentrato sul preparato dallo speciale condensatore manca della parte centrale, cosicché quando diverge (fig. 15) evita l'obiettivo del microscopio. In assenza del preparato il campo appare all'osservatore uniformemente buio. Se invece il preparato è al suo posto, i suoi particolari riflettono, rifrangono e diffrangono la radiazione concentratavi dal condensatore, cioè la diffondono in tutte le direzioni e quindi anche dentro il microscopio; l'osservatore vede, dunque, i particolari stessi come figure luminose in campo scuro. Dato il fortissimo contrasto che così si ottiene, si arriva a distinguere particolari che in campo chiaro sarebbero sfuggiti all'osservazione.

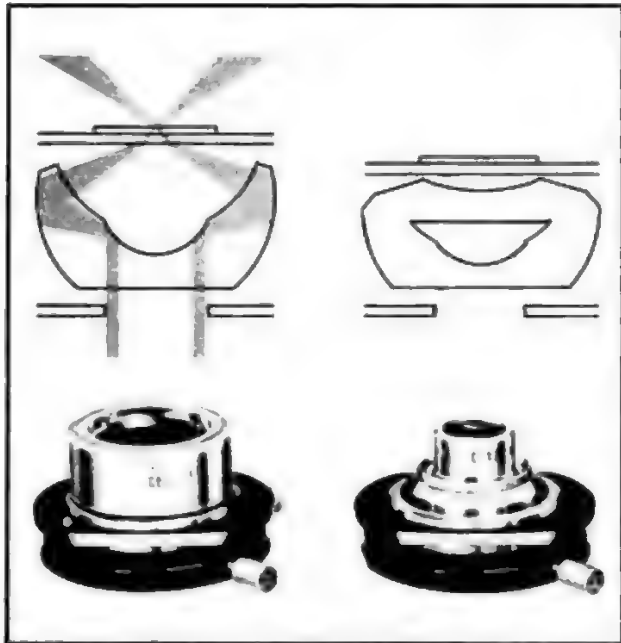



Fig. 15. Condensatori per campo scuro a luce trasmessa. *A sinistra*: condensatore per obiettivo a secco. *A destra*: condensatore ad immersione.

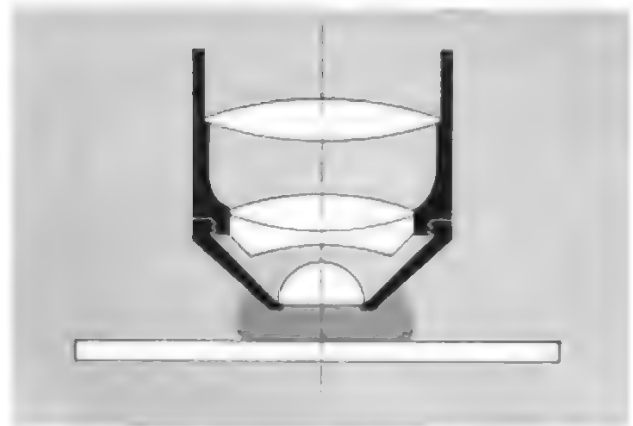



Fig. 16. Obiettivo a immersione con olio di cedro (colorato in blu) interposto tra la lente frontale dell'obiettivo e il preparato. Inoltre, per sfruttare pienamente l'adeguata apertura di illuminazione di un condensatore per immersione, bisogna interporre una goccia di olio anche tra la lente frontale del condensatore e la superficie inferiore del portaoggetto.

In alcuni microscopi il diaframma a iride annesso al condensatore non solo può essere regolato in apertura, ma può essere anche portato fuori centro, per far sì che il preparato possa essere illuminato in modo dissimmetrico, il che, a volte, migliora la percezione dei particolari.

Microscopi speciali

Il perfezionamento tecnico degli obiettivi, degli oculari, dei condensatori e degli stativi ha portato ben presto il microscopio al limite delle possibilità previsto dalla teoria.

Dato che fino a pochi anni fa era unanimemente accettata la regola del potere risolutivo del microscopio, espressa dalla formula $2n \operatorname{sen} \alpha / \lambda$, si è cercato di agire su tutti i fattori che compaiono in questa formula per ottenere gli effetti migliori: si è spinto il valore di α al massimo, si è usato un mezzo liquido di alto indice n di rifrazione e si sono impiegate radiazioni di λ più piccola possibile.

Per portare l'*apertura* α a valori molto vicini al massimo possibile è stata preziosa l'introduzione, nella struttura dell'obiettivo, della lente emisferica frontale dell'Amici. Con ciò il grosso delle possibilità teoriche era esaurito.

Per migliorare ulteriormente le condizioni di osservazione sono stati introdotti fra l'obiettivo e il preparato (fig. 16), in luogo dell'*aria* ($n = 1$), l'*acqua* ($n = 1{,}33$), l'*olio di cedro* ($n = 1{,}515$) e liquidi anche più rifrangenti, come la *monobromonaftalina* ($n = 1{,}656$). Si sono chiamati obiettivi *a immersione* quelli appositamente calcolati per funzionare con uno di questi liquidi, in contrapposto ai comuni obiettivi *a secco*, che si impiegano quando il mezzo interposto tra l'obiettivo e il preparato è l'aria. Con questi ultimi è stato possibile raggiungere un valore di apertura di 0,95; con l'immersione si è arrivati fino al valore di 1,63. Però questi valori estremi comportano forti difficoltà e di solito si utilizzano aperture numeriche di 0,65-0,85 per gli obiettivi *a secco*, e di 1,32-1,40 per gli obiettivi *a immersione*.

Si è poi cercato di far leva sulla λ, utilizzando l'ultravioletto.

Microscopio a ultravioletto

Questo modello di microscopio utilizza quale sorgente radiante una sorgente di radiazioni U.V., e poiché il ve-

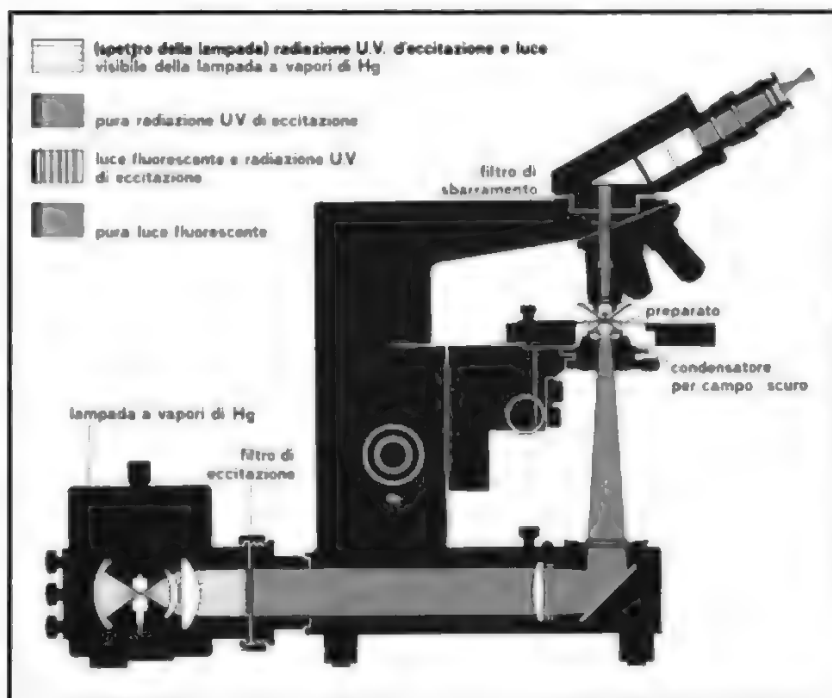



Fig. 17. Microscopio attrezzato per fluorescenza in luce trasmessa in campo scuro. La luce di eccitazione viene generata da una lampada a vapori di mercurio ad altissima pressione. La parte dello spettro non necessaria per l'eccitazione della fluorescenza viene assorbita o riflessa dai *filtri di eccitazione* che lasciano passare soltanto la radiazione di eccitazione necessaria. La radiazione giunge quindi, attraverso il condensatore in campo scuro, al preparato inducendovi la radiazione fluorescente, per la cui osservazione deve essere introdotto davanti all'oculare un filtro regolato sulla lunghezza d'onda della luce fluorescente stessa. Questo filtro, detto *filtro di sbarramento*, lascia passare soltanto la luce fluorescente e blocca, assorbendo o riflettendo, la radiazione che disturba l'osservazione. Con questo metodo le parti fluorescenti appaiono colorate su di un fondo scuro. (*Per gentile concessione della Leitz; illustrazione modificata dalla redazione*).

tro è opaco a queste radiazioni, il microscopio a ultravioletto possiede un sistema ottico in quarzo. Essendo le radiazioni U.V. invisibili, l'occhio è stato sostituito con le emulsioni fotografiche. Il vantaggio che si ottiene con questo microscopio sul potere di risoluzione è relativamente lieve; se però si applica un adatto monocromatore, con questo microscopio si possono studiare l'assorbimento o l'effetto delle differenti porzioni monocromatiche dello spettro. Questo metodo ha acquistato grande valore in istochimica (ad es., per la localizzazione degli acidi nucleici).

V. anche: ISTOCHIMICA; ISTOFISICA.

Microscopio a fluorescenza

Traendo profitto dal fatto che certe sostanze illuminate con radiazioni U.V. emettono una radiazione caratteristica visibile, detta di *fluorescenza* (v.), si è costruito il *microscopio a fluorescenza*, che consta di un comune microscopio molto luminoso, in cui il preparato è illuminato mediante una lampada di quarzo a vapori di mercurio, schermata per mezzo di un *filtro di Wood* (vetro al nichel), che intercetta tutta la radiazione visibile e lascia passare una larga banda nell'ultravioletto. Il preparato diviene così fluorescente nelle parti che presentano tale effetto e che quindi all'osservatore appaiono luminose su sfondo scuro.

La microscopia a fluorescenza può essere realizzata sia in luce trasmessa (in questo caso si preferisce adottare il condensatore per campo scuro [fig. 17] che offre molti vantaggi rispetto al condensatore per campo chiaro), sia in luce incidente (luce riflessa [fig. 18]). La microscopia a fluorescenza non richiede obiettivi speciali se non nel senso che debbono essere per quanto possibile privi di fenomeni di autofluorescenza.

La fluorescenza può essere indotta, inoltre, in molte strutture mediante l'uso di sostanze fluorescenti.

Questo metodo è stato largamente impiegato con grande successo in ricerche istochimiche (v. ISTOCHIMICA; ISTOFISICA) e immunologiche (v. IMMUNOFLUORESCENZA).

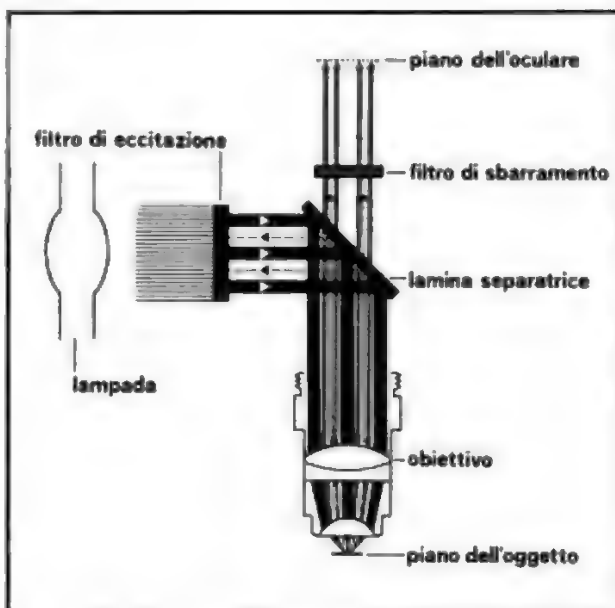



Fig. 18. Caratteristiche dell'illuminazione della microscopia a fluorescenza a luce riflessa. La lampada ovviamente è posta in alto, sia inserendola negli appositi attacchi a baionetta degli stativi già predisposti all'impiego della luce incidente; sia collegandola con appositi illuminatori per fluorescenza a luce incidente inseriti tra la parte superiore dello stativo e il tubo di osservazione con gli oculari. Nel caso descritto, la frangia verde del mercurio a 546 nm viene isolata dallo spettro del mercurio mediante il filtro di eccitazione; viene quindi riflessa dalla lamina separatrice; giunge poi all'obiettivo (che funge anche da condensatore) e illumina verticalmente dall'alto l'oggetto dove eccita il fluorocromo (isotiocianato di tetrametilrodamina) che emette la fluorescenza rossa. Questa riattraversa l'obiettivo e, poiché presenta una lunghezza d'onda maggiore della luce d'eccitazione, può attraversare la lamina separatrice e il filtro di sbarramento; questo ultimo trattiene le parti di luce e di eccitazione non desiderate. (*Per gentile concessione della Leitz; illustrazione modificata dalla redazione*).

Microscopio polarizzatore

È stato costruito per applicare ai preparati microscopici l'analisi in radiazione polarizzata, che permette di ottenere utili indicazioni circa la struttura molecolare delle sostanze anisotrope e birifrangenti. Differisce da un comune microscopio per il fatto che vi sono inseriti un *polarizzatore* e un *analizzatore*. Fino a poco tempo fa questi erano costituiti da *prismi di Nicol*: il polarizzatore era posto prima del condensatore e l'analizzatore, di solito, dopo l'oculare. Oggi si è semplificata molto la costruzione mediante l'impiego del *polaroid*.

Per l'osservazione si dispongono l'analizzatore e il polarizzatore in modo che siano *incrociati*: così la radiazione che ha attraversato quest'ultimo viene estinta completamente dal primo, in assenza del preparato. Introducendo questo sul tavolino dello strumento, l'osservatore vede apparire del chiarore in corrispondenza di quelle parti del preparato che presentano sensibile birifrangenza. Con questo mezzo si sono compiute importanti indagini mineralogiche, specialmente sui complessi microcristallini. Utilizzando i fenomeni di polarizzazione cromatica è stato possibile ottenere anche dati quantitativi (v. anche: POLARIMETRIA).

Ultramicroscopio

Con questo nome si indica un potente microscopio, munito di un particolare condensatore per l'*osservazione su fondo scuro* (cosiddetto condensatore *cardioide*) utilizzato non tanto per risolvere particolari di preparati estesi, quanto per rivelare la presenza di particelle minutissime, di dimensioni inferiori a quelle dei particolari minimi risolubili per via ottica. Tali particelle, quali, ad es., si trovano in soluzioni colloidali o in nuvole di fumo, essendo fortemente illuminate dal condensatore, brillano come stelline in cielo notturno e come tali sono percepibili; ma per quanto si sforzi l'ingrandimento, la loro forma non può essere conosciuta, perché sono rese impercettibili dalla diffrazione. A ogni particella, nel campo, corrisponde una *centrica*, con la sua forma caratteristica. Dalla sua intensità si può trarre qualche indicazione circa le dimensioni della particella corrispondente. Con questo procedimento è stato possibile osservare i *moti browniani* di piccolissimi complessi molecolari.

Microscopio a contrasto di fase

In questi ultimi lustri ha avuto un certo sviluppo la microscopia *a contrasto di fase*, proposta dall'olandese F. Zernike nel 1941; con questa tecnica si possono eseguire buone osservazioni senza ricorrere alla colorazione del preparato; il microscopio a contrasto di fase è quindi particolarmente utile nell'osservazione dei preparati a fresco.

Un preparato a fresco, infatti, pur essendo uniformemente trasparente, non ha una struttura chimica uniforme e quindi le sue varie parti hanno una rifrangenza diversa. Basta questa, se ha una distribuzione reticolare, a produrre le onde diffratte; però la fase di queste è così combinata che alla fine, sul piano immagine, il totale di tutte le interferenze dà luogo a una distribuzione uniforme, o quasi, di intensità. Se invece, per mezzo di una *lamina di fase*, si inverte la fase di alcune onde dirette rispetto alle onde diffratte, la distribuzione di intensità sul piano immagine viene modificata e la figura presenta dei chiaroscuri corrispondenti alla diversa rifrangenza delle parti del preparato (fig. 19).

Questo metodo ha subito una rapida evoluzione e, mentre nei primi tempi, per eseguire le osservazioni in contrasto di fase, occorrevano microscopi appositi, oggi si è raggiunta una notevole semplificazione mediante l'impiego di particolari dispositivi che si applicano su tutti i normali stativi di più recente costruzione. Necessita però di obiettivi particolari, i quali presentano una *lamina di fase* incorporata in vicinanza del loro piano focale. Il condensatore, infine, è fornito di un *revolver* che comprende una serie di diaframmi anulari che sono perfettamente sovrapponibili alla corrispondente lamina di fase dell'obiettivo.

Il microscopio a contrasto di fase fornisce utili applicazioni in vasti campi di ricerche, soprattutto in biologia; è stato però in parte superato dal microscopio a interferenza.

Fig. 19. Schema ottico del microscopio a contrasto di fase secondo Zernike. Il diaframma anulare (1) del condensatore (2) dirige un cono di luce cavo attraverso il preparato (3). Sul preparato parte della luce viene diffratta, parte rimane diretta e presenterà una leggera differenza di fase dell'ordine di 1/4 di λ: le luci diffratte e dirette raggiungono l'obiettivo (4), dove la *lamina* o *anello di fase* (5) (cioè un anello che deve venir abbinato, a seconda degli ingrandimenti, al corrispondente diaframma anulare presente nel condensatore) determina una ulteriore differenza di fase di 1/4 di λ, tanto che lo sfasamento tra onde luminose dirette e diffratte diventa dell'ordine di 1/2 λ; la luce diffratta, invece, non risulta influenzata dalla lamina di fase. Quando i due tipi di onde luminose arrivano a ricongiungersi, esse daranno immagini con sensibile aumento o diminuzione dell'intensità luminosa con forte effetto di contrasto.

È stato anche realizzato un sistema combinato, contrasto di fase-fluorescenza, che assomma i vantaggi della microscopia a contrasto di fase con quelli della microscopia a fluorescenza. In esso all'immagine fluorescente viene sovrapposta l'immagine in contrasto di fase cosicché le due immagini — generalmente differenziate fra loro cromaticamente — risultano visibili contem-

poraneamente nel microscopio. Per realizzare questa combinazione è necessario che nel dispositivo di illuminazione del microscopio vi sia una mescolanza della radiazione ultravioletta con quella ad incandescenza.

Microscopio a interferenza

La microscopia a interferenza è una tecnica che ha avuto grande sviluppo in tempi recenti e sfrutta le differenze di fase provocate da oggetto (ad es. cellule) e campo circostante o da parti diverse di uno stesso oggetto. Essa ha il pregio di consentire un'analisi molto precisa del campione in esame, capace di ovviare agli svantaggi messi in risalto con la tecnica del contrasto di fase e dell'illuminazione in campo scuro, capace quindi di mettere in evidenza molti dettagli del preparato. Gli svantaggi sono rappresentati dalla limitata apertura dell'apparato di illuminazione, ovviata in gran parte con le modifiche apportate da Nomarski, dalla possibile non esatta corrispondenza tra l'oggetto reale e l'impressione di rilievo offerta dall'immagine.

Ogni microscopio interferenziale dispone essenzialmente di un *microinterferometro*, cioè di un dispositivo capace di dare due onde luminose coerenti tra loro, il cui rapporto di fase, cioè, sia costante nel tempo per ogni coppia di punti corrispondenti sulle due onde. Delle due onde luminose, una attraversa il campo del preparato e viene perturbata dal preparato stesso, nel senso che la

Fig. 20. Schema ottico del microscopio a interferenza secondo Nomarski. (*Da Carl Zeiss, modificata e ridisegnata*).

sua fase non è più costante, a seconda del punto attraversato; l'altra onda rimane imperturbata: quando le due onde arrivano a ricombinarsi e interferiscono se ne potrà ricavare un'immagine contenente l'informazione sul preparato con l'ottenimento di un contrasto rilevante.

Generalmente il microinterferometro è di tipo a birifrangenza o di Wollaston, costituito da due prismi di quarzo uniti fra loro. Il microscopio a interferenza a luce trasmessa non ha bisogno di obiettivi speciali; prevede invece un condensatore particolare (contenente, dal basso, un polarizzatore, il 1° prisma di Wollaston, e il condensatore propriamente detto) e un tubo intermedio posto dopo gli obiettivi e prima degli oculari contenente l'apparecchiatura modificata da Nomarski, compreso il 2° prisma di Wollaston. Nei più moderni microscopi, condensatori speciali consentono il passaggio dalla microscopia a interferenza alla microscopia a contrasto di fase e alla microscopia in campo chiaro, senza cioè dover cambiare condensatore: tali condensatori posseggono un disco girevole a *revolver* sul quale sono montati i diversi dispositivi ottici destinati alla microscopia a fondo chiaro, a contrasto di fase, a contrasto interferenziale.

Nella fig. 20 è descritto lo schema ottico di un microscopio interferenziale in luce trasmessa, secondo la modificazione apportata da Nomarski.

La luce viene polarizzata linearmente per poi incidere sul primo dei due prismi di Wollaston, posto sotto il piano focale inferiore del condensatore. I due raggi, ottenuti dallo sdoppiamento del raggio principale incidente, escono divergenti dal prisma e vengono resi paralleli dal condensatore; in questo modo attraversano il preparato. L'obiettivo riunisce i due raggi sul suo piano focale posteriore; successivamente i due raggi raggiungono il 2° prisma di Wollaston (che da Nomarski è stato appunto spostato ad una certa distanza dall'obiettivo), per mezzo del quale i due raggi vengono ricombinati. Spostando lateralmente il 1° o il 2° prisma di Wollaston, è possibile far variare la fase relativa dei due raggi e regolare il contrasto dell'immagine.

Recenti progressi nella costruzione di altri microscopi speciali

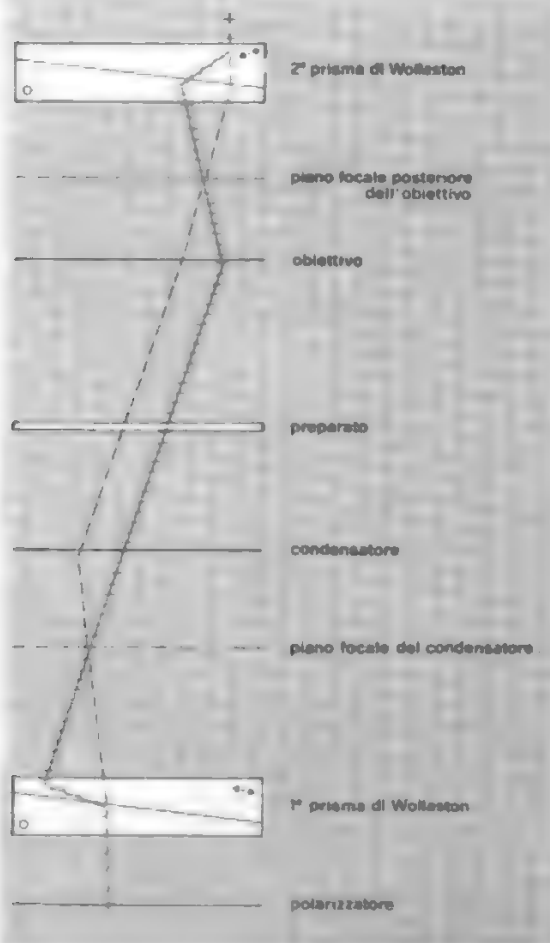
Oltre ai tipi di microscopio citati, che rappresentano gli apparecchi di più largo uso, numerosi altri strumenti sono stati studiati e alcuni hanno anche fornito risultati lusinghieri. Ci limiteremo a citarne i principali, rinviando per i dettagli ai testi di Barer e di Southworth, e alle pubblicazioni di Maugh e di Quate, etc.

Nel tentativo di raggiungere l'eliminazione dell'aberrazione cromatica è stata studiata l'applicazione di un sistema di *microscopi a riflessione*, che sfrutta alcuni principi simili a quelli del telescopio a riflessione, in uso da molti anni. Uno di questi modelli consente di lavorare sia nell'ultravioletto che nell'infrarosso. In questo modo la spettromicrofotografia nell'infrarosso permette un ulteriore sviluppo in un campo di grande attualità nella ricerca sulle sostanze biologiche.

Recentemente, per lo studio dei tessuti viventi e dei materiali organici, è stata applicata una tecnica di microscopia nell'infrarosso che utilizza solo una parte dello spettro dell'infrarosso e che viene indicata come NIR (*near-infrared*); v. anche sotto, col. 1272.

Infine citiamo il *microscopio acustico* che utilizza, per la formazione di immagini, le onde sonore (o meglio, vibrazionali) a frequenze elevatissime, ultrasoniche, dell'ordine di gigahertz (10^9 cpsec).

Per il *microscopio polarizzatore*, v. sotto, col. 1271.

Per il microscopio elettronico, v. MICROSCOPIA ELETTRONICA.

Per l'applicazione della fotografia alla microscopia, v. MICROFOTOGRAFIA.

Bibliografia

Barer R., *Microscopy*, in Bourne G. H., *Cytology and Cell Physiology*, 1951, Clarendon, Oxford.
Beck C., *The Microscope*, 1938, Beck, London.
Beutner E. H. ed., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1971, **177**, 1.
Beyer H., *Theorie und Praxis des Phasenkontrastverfahrens*, 1965, Akademische Verlags, Leipzig.
Bouwers A., *Achievements in Optics*, 1946, Elsevier, New York.
Burch, *Proc. Phys. Soc.*, 1947, **59**, 41; 47.
De Robertis E. D. P., *Biologia della cellula*, 1972, Zanichelli, Bologna.
Ellinger P., *Biol. Rev.*, 1940, **15**, 323.
Francon M., *Progress in Microscopy*, 1961, Harper, New York.
Hall C. E., *Am. Ann. Photogr.*, 1947, **61**, 19.
Holborow E. J. ed., *Standardization in Immunofluorescence*, 1970, Blackwell, Oxford.
Martin L. C., *The Theory of the Microscope*, 1966, Elsevier, New York.
Maugh Th. H., *Science*, 1979, **206**, 918.
Merton, *Proc. R. Soc.*, 1947, **191**, 1.
Quate C. F., *Le Scienze*, 1979, **23**, 38.
Ronchi V., *Sul contributo di Giovan Battista Amici al progresso della microscopia ottica*, 1969, Atti Fondazione G. Ronchi, vol. 24, p. 200.
Southworth H. N., *Introduction to Modern Microscopy*, 1975, Wykeham, London.
Spinicci R., *Microscopia*, in *Enciclopedia della chimica*, VII, 1978, USES, Firenze.
Zernike F., *Physica*, 1942, **9**, 689; 974.

VASCO RONCHI

Uso del microscopio in biologia e in patologia

Generalità

Per la struttura e il principio funzionale del microscopio ottico si rinvia alla parte precedente. Qui ci si limita a esporre le manualità più semplici riguardanti l'uso di questo strumento fondamentale per il biologo.

Bisogna però ricordare, prima di tutto, le modalità dell'osservazione microscopica ottica e quindi le varianti dello strumento.

La grandissima maggioranza delle osservazioni microscopiche sono fatte *a luce rifratta*, riguardano cioè oggetti di per sé trasparenti o resi tali. Anche nella microscopia elettronica (v.) l'oggetto deve essere variamente «trasparente» al flusso elettronico, altrimenti, se è opaco, non è in alcun modo analizzabile (se non per i suoi contorni). Ma esiste anche la possibilità di osservare microscopicamente oggetti opachi (ad es. superfici di metalli, di cristalli, di gusci, di animali, di piante, etc.) o comunque interessanti per le loro strutture superficiali e non interne: questi si esaminano *a luce riflessa*, cioè illuminandoli lateralmente o dalla stessa parte del microscopio e dell'osservatore, e osservandoli per la luce da essi riflessa, la quale ne modula i particolari strutturali superficiali.

Nel primo caso lo strumento è il comune e ben noto microscopio a rifrazione; nel secondo caso è il microscopio da dissezione, quando si tratti di piccoli o medi ingrandimenti, oppure il *sistema ultropak* in cui la luce illuminante è proiettata dallo stesso obiettivo, persino ad immersione; il campo qui deve rimanere scuro, mentre nel caso del comune microscopio a rifrazione il campo è ovviamente chiaro, come sempre quando si guarda un oggetto per trasparenza.

Nel caso del microscopio comune per rifrazione la luce proveniente da un'opportuna sorgente (il cielo sereno o, come ora quasi sempre, una lampada al tungsteno) viene convogliata da un'apposita lente (o sistema di lenti) verso il condensatore del microscopio, che appunto la concentra sull'oggetto da osservare, posto su un vetrino; tale vetrino si chiama *portaoggetti*. Ora apparirà chiaro che, per osservare la struttura di un oggetto attraversandolo con un fascio di luce, occorre che questo oggetto sia trasparente. Molti degli oggetti della biologia sono infatti trasparenti: cellule isolate, velamenti sottili, protozoi, etc. Tali oggetti possono dunque essere osservati senza alcuna preparazione e persino viventi, nel modo che ora diremo. Ma per le altre strutture biologiche più complesse, multicellulari, come tessuti e organi, il microscopio non servirebbe a niente se non rendessimo trasparente almeno una porzione della loro compagine. Ciò si ottiene con la tecnica di preparazione istologica dei tessuti animali e vegetali, la quale consiste nel tagliare — dopo averli fissati nel modo più opportuno e inclusi in un mezzo omogeneo — sezioni sottilissime di essi (da 4 a 10 μm, di solito) e, dopo aver imbevuto queste sezioni in un mezzo resinoso che ha lo stesso indice di rifrazione del vetro del portaoggetti, nel coprirle con un sottilissimo vetrino detto coprioggetti. Il sistema allora è del tutto trasparente come se la regione tessutale fosse tutt'uno col vetro, immedesimata nel vetro.

Ma sorge subito il problema fondamentale della microscopia ottica di questo tipo: una sezione di tessuto, o anche cellule isolate rese del tutto trasparenti, come il vetro per definizione, quasi scompaiono alla visione e soprattutto scompaiono i loro particolari strutturali; un oggetto completamente trasparente può allora essere studiato solo se è colorato e presenta colorazioni diverse delle strutture che lo compongono. Questo in natura è quasi sempre impossibile, ed ecco che la tecnica citomorfologica prevede non solo la sezione e la diafanizzazione del campione di tessuto da esaminare al microscopio, ma anche, a tempo debito, e cioè in genere dopo la fissazione, una sua artificiale e studiata colorazione o varie colorazioni che ne mettano in risalto le strutture, e talora anche le funzioni biochimiche (v. anche: COLORAZIONE; ISTOCHIMICA; ISTOLOGIA).

Cellule isolate (per es. del sangue, per non parlare dei batteri) hanno uno spessore sufficientemente piccolo da essere ben trasparenti per il microscopio ottico e possono allora essere osservate nel loro mezzo naturale, che per lo più è acquoso. Non essendo in genere spontaneamente colorate (salvo i globuli rossi, per es.) esse possono essere individuate e studiate nei particolari con il microscopio a rifrazione solo se e nella misura in cui vi sia sensibile differenza di indice di rifrazione tra l'acqua e quelle cellule e quelle strutture. Purtroppo questo accade molto di rado, poiché i citoplasmi (un po' meno i nuclei) sono molto acquosi e quindi rischiano di apparire evanescenti nel mezzo acquoso.

Questa difficoltà è stata risolta dal *microscopio a contrasto di fase* e da quello *a interferenza* (v. sopra), che sono abbastanza simili. Si ricorda che nel primo tipo di microscopio il fascio di luce viene suddiviso in due parti, quella diretta come nei comuni microscopi e quella diffratta da appositi schermi anulari interposti, cambiando così di fase; oppure usando direttamente due sorgenti di luce spostate di fase, come nel caso del microscopio a interferenza. Con questo accorgimento, il contrasto o l'interferenza fra le fasi a livello delle strutture cellulari che hanno indice di rifrazione anche di poco diverso dall'ambiente circostante, entro la cellula, o della cellula rispetto al mezzo in cui essa si trova, vengono a spiccare nettamente, anzi tanto più nettamente quanto più sono minute e quasi invisibili, perché in tal caso non si ha sovrapposizione di diversi piani a interferenza diversa. Talora, siccome le differenze di fase ottenibili sono diverse a seconda della frequenza dei vari fotoni, si possono realizzare immagini persino colorate di quelle strutture.

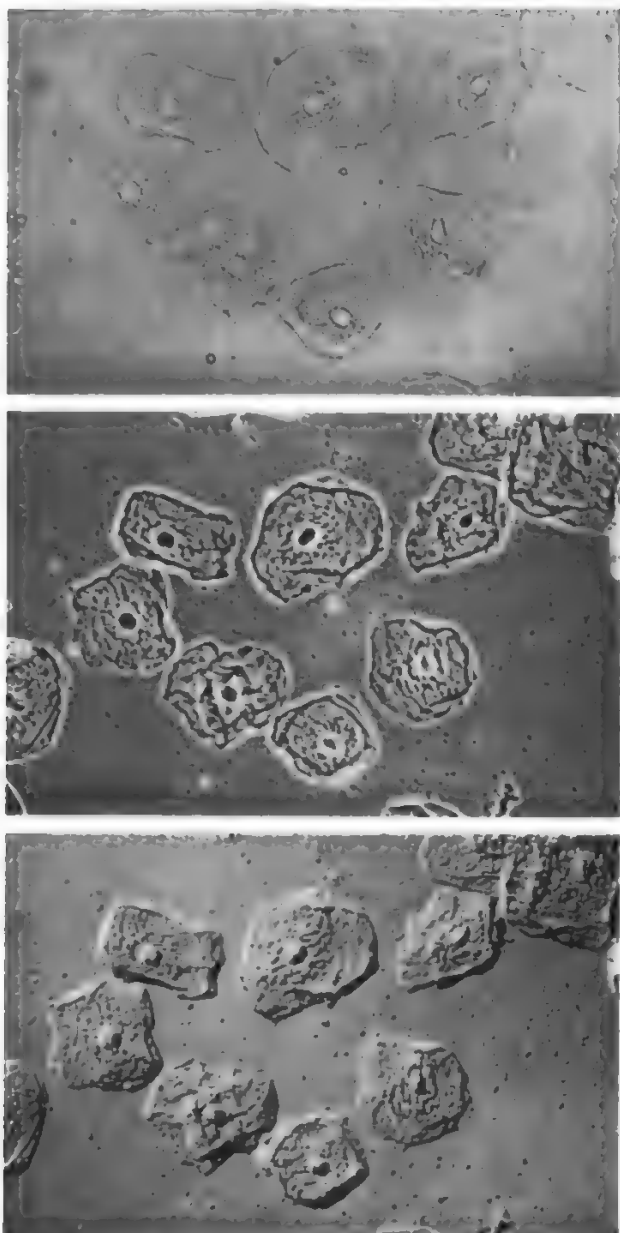



Fig. 21. Cellule epiteliali della mucosa buccale. *In alto*: esame a fondo chiaro; *al centro*: esame in contrasto di fase; *in basso*: esame in interferenza (220 ×). (*Per gentile concessione della Carl Zeiss*).

Tra i due, il microscopio a interferenza è migliore (fig. 21), perché permette anche misure quantitative e perché evita di evidenziare aloni intorno alle cellule immerse in un liquido acquoso.

Il microscopio può anche essere usato in *fluorescenza*, cioè utilizzando luce U.V. filtrata (campo scuro) che rende luminosi gli oggetti spontaneamente fluorescenti (per es. pigmenti), oppure quando siano colorati con colori fluorescenti (fig. 22).

Infine, il microscopio può essere reso *polarizzatore* ponendo un nicol, o filtro polarizzante, nel condensatore e un nicol, o filtro analizzante, sopra l'obiettivo: in campo scuro, cioè quando i piani di polarizzazione dei due nicol sono in opposizione, gli oggetti birifrangenti o con strutture comunque birifrangenti appaiono luminosi. Anche qui, con opportuni compensatori, essi possono anche apparire colorati con i cosiddetti colori di Newton. Il tavolino del microscopio, in questo caso, è girevole perché si possa porre l'oggetto nella giusta posizione rispetto al piano di polarizzazione del nicol polarizzante e per poter valutare il segno della rotazione subita dal piano di vibrazione della luce polarizzata passando per il corpo birifrangente. Con opportuni compensatori si possono fare anche osservazioni quantitative: per es. cristalli, granuli di amido, fibre muscolari e collagene, strutture proteiche e lipidiche, etc. In questi casi, orientato l'oggetto secondo l'asse della sua maggiore birifrangenza, si ruota il compensatore fino a estinzione della medesima: l'entità di questa rotazione è proporzionale all'attività ottica dell'oggetto, cioè alla sua capacità di mutare il piano di vibrazione della luce polarizzata. Naturalmente, anche qui, per avere dati comparativi, occorre riportare i valori di lettura a uno spessore unitario dell'oggetto.

Del tutto recente è l'applicazione nello studio dei tessuti viventi e di altri materiali organici di una particolare *microscopia nell'infrarosso*, la quale utilizza solo una parte dello spettro dell'infrarosso, indicata dagli AA. di lingua inglese come *near-infrared* (NIR). Nella luce NIR si ha un contrasto maggiore, per cui i preparati possono essere osservati senza ricorrere alla colorazione (v. sopra); inoltre, i fotoni NIR hanno una bassa energia, che non danneggia le cellule viventi e non attiva i sistemi cellulari fotosensibili, che possono pertanto essere studiati in stato di riposo.

Cominciano ora ad apparire in commercio microscopi appositamente costruiti, che hanno, su quelli ottici «adattati» al NIR, il vantaggio di una maggiore risoluzione.

Alcune delle ricerche fatte con la microscopia NIR ne illustrano le possibilità di sviluppo. È stata studiata, ad es., la deposizione di minerali nell'osso (sezioni di osso fino a 1,5 cm di spessore sono trasparenti alla luce NIR) attorno a protesi plastiche e metalliche, per verificare l'effetto di queste sull'osso sano. Particolarmente promettente appare l'applicazione nel campo delle cellule fotosensibili; è stata studiata, ad es., la degenerazione retinica dell'occhio, mediante l'osservazione delle cellule pigmentate della coroide; queste cellule, come è noto, sono situate al di sotto dello strato delle cellule neurali; queste ultime sono insensibili alla luce NIR, per cui le cellule pigmentate possono essere studiate nell'occhio intatto; le lesioni oculari da

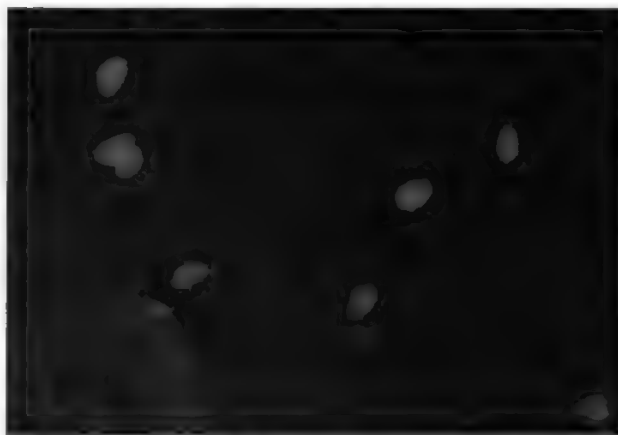



Fig. 22. Test indiretto di immunofluorescenza su striscio di toxoplasmi: l'intensa colorazione dei protozoi denota la presenza, nel siero in esame, di anticorpi anti-toxoplasmi. (*Osservazione C. Masala*).

deficienza di Vit. E sono risultate più evidenti nella luce NIR che non nel visibile.

Infine, il *microscopio acustico* utilizza, per la formazione di immagini, le onde sonore (o meglio, vibrazionali) a frequenze elevatissime, ultrasoniche, dell'ordine del gigahertz (10^9 cpsec). È difficile illustrare in poche parole il funzionamento di un tale microscopio; diremo solo che si tratta dello stesso principio utilizzato, a livello macroscopico, per l'ecografia (v.).

Le applicazioni in campo biologico sono appena agli inizi; è stato visto che è possibile ottenere immagini a elevato contrasto di vari tessuti senza colorazione, e ciò schiude un'ulteriore prospettiva a studi su materiale biologico vivente. Non è escluso, inoltre, che questo mezzo di indagine finisca col rilevare proprietà finora sconosciute delle strutture dei viventi.

Osservazione dei preparati a fresco

Oggetti di vario spessore, animaletti di piccole dimensioni, cristalli, etc., possono essere osservati a luce incidente (cioè per riflessione) con un microscopio (preferibilmente binoculare) relativamente semplice, quale è quello detto da dissezione perché sotto l'obiettivo possono essere eseguite manipolazioni (con o senza micromanipolatore) atte a liberare e isolare opportunamente l'oggetto o il particolare da studiare. In genere queste osservazioni si fanno in soluzione fisiologica, o anche in acqua semplice se il preparato è già stato fissato, o nel liquido fissatore. Occorre, in alcuni casi, avere un fondo scuro e tenere abbastanza fermo l'oggetto: si raggiungono le due condizioni fissando l'oggetto con spilli contro uno strato di cera nera di sufficiente spessore, posto al fondo della vaschetta di osservazione.

Volendo salire a notevoli ingrandimenti, occorre usare il sistema *ultropak*, che permette comunque l'arrivo della luce sopra l'oggetto, anche quando la distanza focale è minima. Con questo si può arrivare anche all'immersione. In ogni caso l'angolazione della luce incidente è molto importante per mettere in evidenza determinati particolari e determinati rilievi stereoscopici e ciò può essere realizzato variando l'angolatura del fascio luminoso (o dei fasci luminosi).

Osservazione a fresco di sangue, sedimenti urinari, sperma, campioni di feci

Il sangue va naturalmente molto diluito, altrimenti (indipendentemente dalla coagulazione che comunque potrebbe essere evitata) la massa enorme degli eritrociti non permetterebbe alcuna utile osservazione. Uno strato molto sottile di sangue diluito viene così a frapporsi tra un portaoggetti e un coprioggetti, e può essere bene osservato a fresco anche col microscopio ordinario a rifrazione. Facendo questa operazione con un portaoggetti opportunamente quadrettato, in modo da facilitare la conta, si possono anche contare le cellule rosse (e anche bianche, dopo distruzione delle prime, ma allora occorre una minima colorazione) in una determinata area, dopo di che, conoscendo lo spessore dello strato (distanza standardizzata tra copri- e portaoggetti) e la diluizione praticata, si può risalire alla concentrazione originale delle cellule.

Analogamente, un sedimento urinario, anche senza colorazione, può essere esaminato a fresco, perché: *a*) molto spesso si rintracciano cristalli i quali per loro natura sono molto rifrangenti (assai meno acquosi, con un indice di rifrazione ben diverso da quello dell'acqua); *b*) le cellule e i prodotti degenerativi (cilindri renali) che ci si aspetta di vedere sono facilmente rintracciabili se presenti, non necessitando però alcuna indagine minuta o studio morfologico originale. Invece la flora microbica urinaria, quando è presente, come accade spesso, nel sedimento, è meglio osservabile a contrasto di fase.

Lo stesso dicasi per lo sperma, che pure va diluito. Con gli spermi e con le cellule ematiche è possibile seguire a fresco anche i processi di agglutinazione, aggiungendo i relativi anticorpi o fluidi che li contengono.

I campioni di feci, la cui osservazione a fresco, con o senza fissazione e colorazione, è molto importante nell'esame delle parassitosi intestinali (protozoi; uova di vermi), debbono essere opportunamente prescelti e diluiti. Oltre a un preparato a fresco tra due vetrini (copri- e portaoggetti) se ne eseguono altri, cui si aggiunge una soluzione di Lugol (tintura iodio-iodurata), col che si fissano i protozoi (e allora non si possono però fare osservazioni sui loro movimenti) e si mettono in evidenza molti particolari utili.

Con i preparati a fresco e se non si usa il contrasto di fase, la luce deve in genere essere diaframmata (diaframma a iride del microscopio), altrimenti è persino difficile mettere a fuoco l'oggetto da osservare.

Osservazione delle sezioni istologiche

In questo caso, di regola, i preparati sono fissati, e anche colorati per le ragioni dette in principio (v. anche: ISTOLOGIA; COLORAZIONE). Di passaggio si deve notare che, salvo eccezioni, le cellule e i tessuti vivi non sono colorabili (le membrane integre non lasciano passare se non alcuni colori, detti appunto «vitali»). I preparati sono anche resi trasparenti (diafanizzati) e inclusi tra portaoggetti e coprioggetti, imbevuti di una resina che ha lo stesso indice di rifrazione del vetro, e quindi tutto il sistema è come «un vetro istoriato e colorato dal preparato istologico».

Posto il microscopio nelle condizioni adatte all'osservazione quanto a sorgente di luce (intensità e qualità), si regola la concentrazione di questa al livello del piano del tavolino del microscopio regolando la posizione del condensatore: quanto più questo è in alto, tanto maggiore è la concentrazione della luce; una forte concentrazione serve per i forti ingrandimenti (per es. con l'immersione; v. sotto), mentre per le osservazioni a piccoli ingrandimenti la luce rimane sufficientemente intensa anche se il condensatore è abbassato; questa posizione è d'altra parte necessaria per avere una buona visione, particolari più netti e uniformità di illuminazione.

Molti microscopi sono provvisti di tavolino traslatore, cioè di un tavolino che può essere spostato ortogonalmente (avanti, indietro e lateralmente rispetto all'osservatore) in modo da consentire il passaggio sotto la lente dell'obiettivo delle varie parti del preparato, quando questo sia, come è molto spesso, più esteso (come sezione) della lente frontale dell'obiettivo.

Inoltre, specie quando l'aberrazione di sfericità non è del tutto compensata, lo spostamento dell'oggetto è necessario per mettere al centro, e quindi nelle migliori condizioni di fuoco, il particolare che interessa.

Occorre sempre iniziare l'osservazione con i piccoli (e anche piccolissimi) ingrandimenti, per poi passare a quelli maggiori. Nei buoni microscopi questo passaggio è molto facilitato dal fatto che gli obiettivi, posti uno dopo l'altro sul *revolver* del microscopio, sono calcolati come lunghezza e posizione di lenti in modo tale da mantenere l'oggetto a fuoco nel passaggio da un obiettivo ad un altro, salvo piccoli aggiustamenti con la vite micrometrica. Quando ciò non sia (vecchi microscopi o utilizzazione di

obiettivi di marche diverse), prima di girare il *revolver* per passare da un ingrandimento ad un altro superiore (ove l'obiettivo è quasi sempre più lungo) occorre abbassare il tavolino (o innalzare il *revolver*) con la vite macrometrica, per evitare l'impatto del nuovo obiettivo col preparato e il danneggiamento di ambedue. La nuova messa a fuoco si opera allora agendo sulla vite macrometrica a cominciare dalla massima vicinanza dell'obiettivo sull'oggetto e innalzandolo lentamente, mantenendo l'occhio sull'oculare; quando il campo comincia a presentare i lineamenti del tessuto o comunque dell'oggetto in osservazione si lascia la vite macrometrica e si prosegue con la micrometrica fino a fuoco esatto.

Gli oculari vanno cambiati di rado e prevalentemente quando si voglia un effetto proiettivo dell'immagine microscopica: microproiettori, microfotografia, etc. Si ricorda infatti che l'oculare maggiore non aumenta il potere risolutivo del sistema ottico, ma solo ingrandisce di più l'immagine raccolta dall'obiettivo.

I forti ingrandimenti si ottengono con obiettivi speciali detti a immersione. La lente frontale di questi, data la sua curvatura, è molto piccola, per cui prende un campo assai ristretto del preparato e quindi anche pochissima luce (l'apertura numerica degli obiettivi a immersione è proporzionalmente notevole nei migliori campioni, ma tuttavia sempre bassa). Si ottiene però un'immagine bene analizzabile (e fotografabile) estendendo il sistema di diffrazione tipo vetro dal preparato (tra i due vetrini, con la resina vitrosa) allo stesso obiettivo. Ciò si realizza interponendo una goccia di un olio a indice di rifrazione simile a quello del vetro sopra il coprioggetti, nella goccia s'immerge poi l'obiettivo. Sempre per aumentare la luce, in taluni microscopi si pone un mezzo oleoso anche tra lente frontale del condensatore e superficie inferiore del portaoggetti.

Terminato l'esame, l'olio da immersione deve essere asportato dall'obiettivo con un panno asciutto, e l'obiettivo stesso deve essere pulito con una pezzuola inumidita di xilolo o benzina (si ricorda di non impiegare mai alcol!).

In zoologia e in botanica (ma talora anche in medicina) si usano obiettivi a immersione ad acqua quando l'oggetto è fresco ed è da cercarsi in un mezzo acquoso.

Osservazione di strisci di sangue, di midollo osseo, di essudati

Cellule non organizzate in vero e proprio tessuto, ma sospese in un fluido, come le cellule del sangue nel plasma o gli spermi nel liquido spermatico o le cellule essudatizie negli essudati, possono essere esaminate in strati sottilissimi senza bisogno di ricorrere alla sezione: basta strisciare una goccia del fluido (anche non diluito), nel quale esse sono contenute, lungo la superficie del portaoggetti (ben pulito), lasciare asciugare rapidamente, fissare, colorare e poi osservare al microscopio senza interposizione di coprioggetti, ma di regola ad immersione, di modo che la diafanizzazione è operata dallo stesso olio che si usa per questo tipo di osservazione.

Occorre che lo striscio sia omogeneo, il che è facilmente ottenibile dopo un po' di pratica; occorre inoltre, quasi necessariamente, che il tavolino del microscopio sia traslatore, se si vuole scorrere lo striscio con sistematicità in modo da rintracciare determinati elementi cellulari o batterici. Per le sospensioni batteriche derivate da colture non si fa di regola lo striscio, ma si stempera una minuscola quantità di sospensione in una grossa goccia di soluzione fisiologica, allargando questa sul portaoggetti; la si fa evaporare per essiccarla, si fissa e si colora. L'osservazione, a maggior ragione, è qui sempre per immersione.

Anche la polpa del midollo osseo, e quella dei linfogangli o della milza, possono essere strisciate su un portaoggetti, fissate e colorate, come se fossero sangue. Naturalmente si ottengono immagini non omogenee, zone di affastellamento non utilizzabili, etc. Un altro metodo, che rovina meno le cellule, è quello delle «impronte»: frammenti di midollo o di altri tessuti polposi possono essere ripetutamente appoggiati sopra e lungo la superficie di un portaoggetti; essi lasciano così varie impronte, fatte in gran parte delle cellule che affioravano alla superficie del frammento di polpa. Si procede poi come se fossero strisci.

Qualche altra volta si procede col metodo detto della «goccia spessa», per es. nella ricerca di parassiti malarici o d'altro tipo nel sangue, se si sospetta che essi siano molto rari: allora sul portaoggetti si pone una grossa goccia di sangue, ma non la si striscia. Quando è essiccata e fissata, si opera in modo da dissolvere i globuli rossi, si colorano allora solo i parassiti, che vengono così artificialmente collezionati in una piccola superficie, tutta analizzabile al microscopio.

Anche gli essudati possono essere manipolati per l'osservazione: per es. per dimostrare ife e spore fungine nella tricofizia, fibre elastiche in un escreato polmonare (la presenza di queste è indice di distruzione del parenchima e quindi, se abbondano i leucociti, di ascesso), etc. Si adoperano prima dell'osservazione al microscopio reagenti alcalini in sufficiente concentrazione da distruggere le parti preponderanti del materiale e lasciare quelle resistenti al trattamento e specifiche anche per questa loro resistenza.

Bibliografia

Hartridge H., *The Optimal Condition for Visual Microscopy*, in *J. Quekett Microsc. Club*, 1954, **44**, 57.
Holborow E. J. ed., *Standardization in Immunofluorescence*, 1970, Blackwell, Oxford.
Maugh Th. H., *Science*, 1979, **206**, 918.
Needham G. H., *The Practical Use of the Microscope*, 1958, Thomas, Springfield.
Osterberg H., *Phase and Interference Microscopy*, in Osler G., Pollister A. W. eds., *Physical Techniques in Biological Research*, I, 1955, Academic Press, New York.
Quate C. F., *Le Scienze*, 1979, **23**, 38.

MASSIMO ALOISI

MICROSPORIE

F. *microspories*. - I. *microsporias*. - T. *Mikrosporien*. - S. *microsporias*.

Le infezioni superficiali della pelle, dei peli e delle unghie dovute a miceti sono genericamente definite con il termine dermatofitosi. Gli agenti patogeni responsabili di queste infezioni sono compresi nei generi *Trichophyton*, *Epidermophyton* e *Microsporum*, che determinano rispettivamente le tricofizie (v.), le epidermofizie (v.) e le microsporie.

Le m. sono affezioni facilmente trasmissibili, caratterizzate da un alto indice di contagiosità: colpiscono più frequentemente i bambini, si localizzano soprattutto al cuoio capelluto (tigna microsporica del capillizio, v. TIGNA), ma possono interessare anche altre regioni cutanee (tigna microsporica della cute glabra, v. TIGNA). Più raramente sono colpite le unghie.

Etiologia

Microsporum audouini, *Microsporum canis* e *Microsporum gypseum* sono le tre specie più frequentemente re-

sponsabili delle m. umane. Molto più raramente dalle lesioni cutanee è possibile isolare altri miceti: *Microsporum distortum, Microsporum coockeii, Microsporum ferrugineum* o *Microsporum vanbreuseghenii.*

Il termine *Microsporum* è stato coniato per le caratteristiche piccole dimensioni delle spore di questi miceti. Tali formazioni sporulari sono osservabili all'esame diretto dei capelli parassitati, disposte a guaina lungo la loro superficie esterna (*ectothrix*); nelle m. le spore all'interno del capello parassitato (*endothrix*) sono sempre molto scarse.

Le colture di *Microsporum* sono vellutate, cotonose, di colore bianco-aranciato, e presentano caratteristici macroconidi a forma di fuso e a parete spinulosa.

Alla luce di Wood i peli parassitati da *M. audouini* e da *M. canis* presentano un'intensa fluorescenza verde-brillante; *M. gypseum* non dà invece fluorescenza. Tale caratteristica è ben sfruttabile in clinica dermatologica per la diagnosi e per poter seguire la regressione della malattia durante la terapia antimicotica.

Epidemiologia

Dal punto di vista epidemiologico si può affermare — sulla scorta di quanto osservato recentemente in Italia da numerosi micologi — che: 1) la grandissima maggioranza dei casi di *tinea capitis* è provocata da *M. canis*, il quale colpisce soprattutto bambini. Tale dato ha ribaltato completamente la situazione epidemiologica esistente prima della II guerra mondiale, quando solo il 2,4% delle tigne del capillizio erano provocate da dermatofiti zoofili, mentre oggi questi rappresentano il 93,4% degli agenti di malattia; 2) anche nelle m. della cute glabra (*tinea corporis*), il *M. canis* è il dermatofita più frequentemente isolato; 3) mentre in passato, almeno in Italia, le tricofizie prevalevano sulle m., oggi si rileva una situazione diametralmente opposta; 4) frequente fonte di contagio sono soprattutto i piccoli animali (cani e gatti), anche in assenza di lesioni evidenti a carico della cute o del mantello peloso (portatori asintomatici).

Bibliografia

Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1979, 3 ed., Blackwell, Oxford.

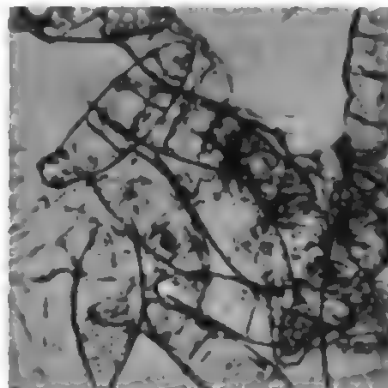
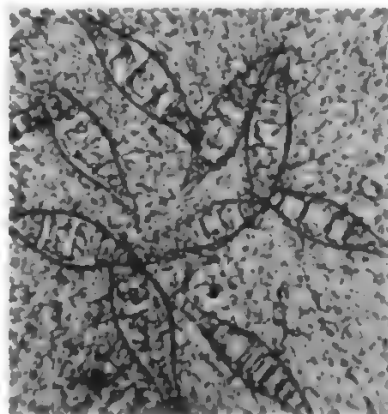
RAFFAELE ARGENTIERI

MICROSPORUM GENERE

Si tratta della forma imperfetta, asessuata, del genere *Nannizzia*, ascomicete della famiglia *Gymnascaceae*. L'individuazione della forma sessuata è relativamente recente, e il genere *Microsporum* Gruby (1843) figura ancora come tale sui trattati di micologia e di dermatologia clinica. Il suo interesse per il medico è dovuto al fatto che specie di questo genere sono tra gli agenti responsabili delle infezioni micotiche umane della pelle e delle appendici cutanee (v. TIGNA).

Il g. *M.* presenta, in coltura pura, numerosi macroconidi allungati, plurisettati, a forma fusata, con pareti spesse. In Italia sono state individuate tre specie patogene per l'uomo: *M. audouini*, *M. canis* e *M. gypseum*, distinguibili tra loro sulla base della morfologia e del colore delle colonie in coltura pura e per l'aspetto dei conidi (fig. 1); questi caratteri si utilizzano anche per la differenziazione dal genere *Epidermophyton*, responsabile dell'epidermofizie (v.).

M. audouini è parassita esclusivo della specie umana e si trasmette solo per contagio interumano, diretto o indiretto.

Fig. 1. Macroconidi. *In alto*: *M. audouini* (550 ×); *al centro*: *M. canis* (650 ×); *in basso*: *M. gypseum* (550 ×). (*Da Moss e McQuown*).

M. canis si ritrova abitualmente nel cane e, soprattutto, nel gatto, che ne rappresentano il serbatoio naturale; nella grande maggioranza dei casi, l'uomo contrae l'infezione in seguito al contatto con un animale infetto; il contagio interumano è limitato.

M. gypseum (*sin.*: *Achorion gypseum*) è una specie geofila, cioè saprofita abituale del suolo; l'uomo e gli animali contraggono l'infezione direttamente dal suolo, ma è possibile anche il contagio interumano e interanimale.

Bibliografia

Freeman B. A. ed., *Burrows Textbook of Microbiology*, 1979, 21 ed., Saunders, Philadelphia.
Moss E. S., McQuown A. L., *Atlas of Medical Mycology*, 1969, 3 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1979, 3 ed., Blackwell, Oxford.

RED.

MICROTUBULI: v. CELLULA (III, 1355; 1396); EMBRIOLOGIA (V, 1239).

MIDOLLARE APLASIA: v. MIELOPATIE INVOLUTIVE.

MIDOLLO ALLUNGATO: v. TRONCO ENCEFALICO.

MIDOLLO OSSEO

F. *moelle osseuse.* - I. *bone marrow.* - T. *Knochenmark*; *Medulla ossium.* - S. *médula osea.*

SOMMARIO

ANATOMIA

Il midollo osseo è il solo organo emopoietico fisiologico dell'adulto. Esso è costituito da un particolare tessuto lassamente reticolare, gelatinoso o semifluido, che occupa sia il canale delle ossa lunghe, sia gli spazi intertrabecolari delle epifisi e delle ossa piatte. A seconda dell'età, il m. o. presenta colorito diverso. Mentre negli ultimi mesi della vita embrionale e nei primi tempi della vita extrauterina il midollo è rosso-vivo in tutte le ossa, con il progredire degli anni il midollo rosso è riscontrabile in zone sempre più limitate, per cui, nel vecchio, esso rimane circoscritto alla sola porzione epifisaria delle ossa lunghe e al tessuto spugnoso di alcune ossa piatte (sterno, costole, corpi vertebrali, etc.). Nelle rimanenti zone esso appare di colorito giallo per sostituzione del tessuto emopoietico con tessuto adiposo, per cui, nel vecchio, le aree grassose giallastre superano quelle rosse emopoietiche.

Nell'adulto il m. o. rappresenta ca. il 3,5-6% del peso corporeo (ca. 2,4-4 kg), cioè il suo peso è maggiore di quello del fegato e della milza presi insieme. In quest'epoca della vita il numero complessivo delle cellule emopoietiche presenti nel m. o., calcolato mediante studi sulla localizzazione del ferro radioattivo nelle cellule eritropoietiche midollari (tenendo conto del rapporto cellule eritropoietiche/cellule non eritropoietiche), è di 18×10^9 cellule nucleate/kg di midollo.

La corrente sanguigna verso il midollo è rapida: nel femore del coniglio essa è stata calcolata pari a 0,5 ml/g di tessuto midollare/min. Le arterie nutrizionali, poste centralmente, attraversando le cavità midollari inviano ramificazioni che terminano in letti capillari all'interno dell'osso o, meno frequentemente, alla periferia dello spazio midollare. Alcuni dei capillari o delle venule postcapillari rientrano nella cavità midollare e si fondono a formare larghi seni venosi in cui la corrente, diretta verso il centro della cavità, è molto rallentata.

La produzione di cellule emopoietiche sembra seguire quasi esattamente la disposizione vascolare. Parenchima emopoietico attivo e tessuto adiposo riempiono gli spazi tra i sinusoidi. Mediante la microscopia ottica ed elettronica si è potuto stabilire che la emopoiesi ha origine al di fuori, piuttosto che all'interno dei sinusoidi midollari.

La parete dei sinusoidi venosi del midollo è essenzialmente composta da una rete costituita da un singolo strato di cellule endoteliali. Per contro altri sinusoidi, come quelli della milza, presentano di solito due componenti addizionali della parete sinusoidale: la membrana basale e lo strato delle cellule avventiziali. Nei sinusoidi del midollo queste componenti sono riscontrabili intermittentemente, ma esse sono così discontinue, che l'unica componente costitutiva della parete vasale è lo strato endoteliale.

Sono state descritte fenestrature e aree di discontinuità del rivestimento endoteliale. Secondo alcuni AA., tale strato endoteliale sarebbe continuo, e fenestrature nella cellula endoteliale si aprirebbero soltanto per permettere la fuoriuscita di cellule del sangue.

Il meccanismo attraverso il quale le cellule midollari vengono immesse in circolo non è ancora completamente chiarito. Infatti, mentre è noto che i granulociti, grazie alla loro mobilità, che cresce nelle successive fasi di maturazione, sono in grado di migrare direttamente nei sinusoidi, meno definito è il meccanismo di liberazione degli eritrociti che non sono dotati di mobilità. Per questi elementi la via della penetrazione nel torrente circolatorio sarebbe rappresentata dalle fenestrature nell'endotelio sinusoidale. D'altra parte, a conferma dell'esistenza di queste fenestrature, è anche il fatto che quando si ha un aumento dell'immissione in circolo di eritrociti, si ha contemporaneamente anche una maggiore immissione in circolo di granulociti e di trombociti. Per contro, quando esiste aumentata immissione di leucociti o di trombociti, tale fenomeno non si accompagna a un contemporaneo maggiore passaggio in circolo di altri elementi.

TECNICHE PER LO STUDIO DEL MIDOLLO OSSEO

Normalmente il m. o., *in vivo*, è tenero e semifluido; di conseguenza è relativamente facile prelevarne, per aspirazione, campioni bioptici.

L'aspirazione del m. o. fu proposta per primo da Arinkin nel 1929, e da allora questo procedimento, attraverso miglioramenti tecnici, è stato adottato e largamente preferito alla trapanazione. Infatti l'aspirazione del m. o. può venire ripetuta anche frequentemente e non comporta le complicazioni e il costo di un intervento in camera operatoria, come, invece, è il caso della trapanazione.

Per l'aspirazione del midollo si possono impiegare diversi tipi di aghi (fig. 1) e varie sono le sedi che possono essere usate per la puntura midollare. Lo sterno è un'ottima sede: particolarmente adatta è la parte superiore dell'osso, fra la II e la III costola, perché è meno probabile che essa ceda o si pieghi. Il terzo inferiore dello sterno non è una sede adatta, a causa delle frequenti anomalie congenite di questa regione ossea. Altre sedi adeguate per la puntura midollare comprendono la cresta iliaca a livello della spina iliaca anteriore superiore e la spina iliaca posteriore superiore, i processi spinosi delle vertebre, le costole e, nei bambini oltre i 2 anni di età, l'epifisi della tibia. Dalla nascita fino ai 2 anni, la sede più adatta per l'aspirazione del midollo è la cresta iliaca posteriore superiore, oppure l'area triangolare piatta della parte prossimale della superficie mediale

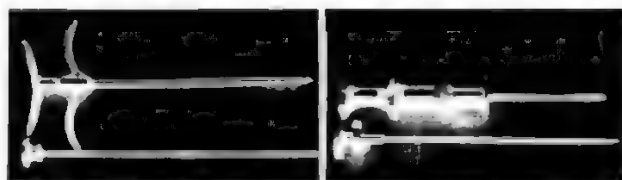



Fig. 1. *A sinistra*: ago di Jamshidi per biopsia osteomidollare. *A destra*: ago di Klima per sternopuntura e mieloaspirazione.

della tibia, proprio sotto il tubercolo e medialmente alla tuberosità tibiale.

Qualunque sia la sede scelta per l'aspirazione midollare si procede all'anestesia locale, iniettando sottocute e sul periostio pochi ml di procaina al 10% o simili. Dopo qualche minuto, con l'ago da mielopuntura, si attraversa la teca esterna dell'osso prescelto e quando l'ago è penetrato nella spugnosa o nella cavità ossea, si estrae il mandrino dal cilindro dell'ago e su quest'ultimo si inserisce una siringa da 10 ml con pistone a tenuta perfetta. Quindi, tirando il pistone con movimenti leggeri ma decisi, si aspira fino alla comparsa delle prime gocce di sangue midollare, che in genere è misto a numerosi frustoli. Il paziente avverte, di solito, un dolore momentaneo quando si aspira, sempre che l'ago sia in cavità midollare. Il materiale così ottenuto viene posto in un vetrino da orologio contenente una piccola quantità di anticoagulante (citrato di sodio tamponato, EDTA, o eparina), che viene mescolato con il sangue midollare aspirato per prevenirne la coagulazione.

Si ottengono così numerosi frustoli di colorito grigio-roseo, in genere grigiastro nelle leucemie, rosso nei midolli fortemente eritroblastici (postemorragici, postemolitici, megaloblastici, etc.), che si utilizzano per allestire numerosi preparati per striscio e/o per apposizione su comuni vetrini portaoggetto.

Gli strisci così ottenuti possono essere poi trattati con fissazioni-colorazioni diverse a seconda delle esigenze dell'analisi (Romanovsky, reazioni citotopochimiche e citoenzimatiche, etc.) (v. COLORAZIONE, IV, 691; SANGUE).

Nel caso che l'aspirazione del midollo fornisca una quantità di materiale insufficiente («puntura asciutta»), è necessario ricorrere alla biopsia osteomidollare con aghi con i quali si ottengono frammenti di dimensioni sufficienti per un'accurata valutazione del m. o. (ad es. l'ago di Jamshidi; fig. 1, *a sinistra*). In questo modo è possibile allestire sia preparati per striscio/apposizione, sia preparati istologici previa fissazione e inclusione del cilindro di midollo aspirato (fig. 2). Questa tecnica è particolarmente utile nei casi di mielosclerosi (v. MIELOFIBROSI E OSTEOMIELOSCLEROSI), trattandosi di una situazione patologica che è caratterizzata da fibrosi del parenchima midollare.

L'esame microscopico dei preparati citologici deve fornire informazioni sulla cellularità del m. o. e sui dettagli strutturali dei vari componenti. L'eventuale presenza di cellule abnormi, o di cellule neoplastiche estranee alle linee emolinfopoietiche midollari va sempre attentamente valutata. Si procederà pertanto ad esaminare i vari preparati, dapprima a piccolo e medio ingrandimento, quindi, con l'obiettivo a immersione, a forte ingrandimento. Si approfondiranno così, sia la composizione generale dello striscio midollare, sia le caratteristiche delle singole cellule, esaminandone attentamente i caratteri morfologici e tintoriali. Spesso si dovrà anche stabilire l'eventuale positività al paS, alle reazioni per la perossidasi, per la fosfatasi alcalina, per il ferro, per la terminaltransferasi, etc. Per particolari esigenze, le cellule midollari potranno essere sottoposte anche alle varie indagini per la ricerca di antigeni, di recettori immunologici o di sostanze chimiche, etc.

Fig. 2. Preparato istologico di m. o. umano normale ottenuto mediante biopsia osteomidollare.

TAB. I. COMPOSIZIONE CITOLOGICA DEL MIDOLLO OSSEO DELL'ADULTO NORMALE
(casistica personale)

Tipo cellulare	Valori medi (‰)	Deviazioni standard
Emocitoblasti	1,6	0,20
Mieloblasti	15,8	3,09
Promielociti neutrofili	31,8	6,10
Promielociti eosinofili	1,5	0,25
Mielociti neutrofili	131,3	14,35
Mielociti eosinofili	31,6	2,92
Metamielociti neutrofili	99,7	8,63
Metamielociti eosinofili	7,6	2,66
Granulociti giovani neutrofili	131,1	18,53
Granulociti giovani eosinofili	4,8	1,63
Polinucleati neutrofili	178,0	28,28
Polinucleati eosinofili	30,6	9,23
Polinucleati basofili	0,9	0,37
Proeritroblasti	4,0	0,35
Eritroblasti basofili	30,2	2,61
Eritroblasti policromatofili	115,5	10,93
Eritroblasti ortocromatici	92,0	6,10
Istiociti	14,5	2,75
Plasmacellule	10,2	2,16
Megacariociti	0,5	0,25
Linfociti	42,8	10,97
Monociti	22,0	10,29
Rapporto leuco/eritroblastico	1,9	0,09

Per quanto, nella pratica corrente, l'esperta valutazione globale della composizione citologica di un preparato midollare fornisca, a volte, dati più fedeli di quanto non esprimano i valori numerici, è tuttavia spesso opportuno determinare anche il cosiddetto *mielogramma*. Con l'obiettivo a immersione a forte ingrandimento si classificano 1000-5000 cellule, utilizzando 2-3 preparati diversi ed esplorando zone distanti l'una dall'altra sullo stesso vetrino per ridurre le conseguenze delle possibili variazioni di distribuzione cellulare. Si determina così il tasso percentuale degli elementi appartenenti alle varie serie cellulari: la granulocitica, l'eritrocitica (distinguendo i normoblasti dai macroblasti e dai megaloblasti), la linfocitica, la plasmacellulare, distinte nelle varie fasi maturative e possibilmente rilevando anche il tasso degli elementi in mitosi. Il numero dei megacariociti viene rilevato con obiettivo a piccolo ingrandimento, date le grosse dimensioni di tali cellule. Si devono infine conteggiare gli emocitoblasti, i monociti, le cellule reticolari, gli osteoblasti e gli osteoclasti, come pure le eventuali cellule patologiche ed abnormi.

Nella tab. I sono riportate le medie e le deviazioni standard dei tassi percentuali dei vari tipi cellulari, ricavati dall'esame del midollo sternale di 12 adulti normali. Tali valori devono ritenersi soltanto indicativi: infatti esistono variazioni anche in rapporto all'età, soprattutto nell'infanzia. Nella tab. II riportiamo i dati riferiti in proposito da Pearson nel trattato di W. E. Nelson.

TAB. II. COMPOSIZIONE CITOLOGICA DEL MIDOLLO OSSEO IN RAPPORTO ALL'ETÀ
(secondo Howard A. Pearson)

Età	Blasti (%)	Promielociti (%)	Mielociti e metamielociti (%)	Granulociti non segmentati e segmentati (%)	Eosinofili (%)	Linfociti (%)	Eritroblasti (%)	Rapporto granulo/eritroblastico
alla nascita	1	2	5	40	1	10	40	1,2/1
a 7 giorni	1	2	10	40	1	20	25	2,1/1
da 6 mesi a 2 anni	0,5	0,5	8	30	1	40	20	2,0/1
a 6 anni	1	2	15	35	1	25	20	2,7/1
a 12 anni	1	2	20	40	1	15	20	3,2/1
adulto	2	2	22	42	2	10	20	3,5/1

Nelle due tabelle suddette non sono riportate le frequenze delle cellule staminali, poiché esse non sono ancora morfologicamente riconoscibili. Non possiamo tuttavia trascurare di considerare almeno alcuni degli aspetti più importanti di questo compartimento di cellule, che costituiscono la matrice fondamentale dell'emolinfopoiesi. Successivamente considereremo brevemente le varie linee delle cellule midollari morfologicamente riconoscibili, avendo comunque presente che il tessuto emopoietico è costituito da un mosaico di elementi che interagiscono fra loro in un gioco complicato di stimolazione e di inibizione, nel quale, per ogni serie cellulare considerata, sono implicati elementi con caratteristiche metaboliche e funzionali diverse, strettamente collegati fra loro attraverso segni biochimici ancora in massima parte sconosciuti.

EMATOPOIESI MIDOLLARE

Cellule staminali

L'antica controversia generata dalle varie teorie (monofiletica e polifiletiche) nei riguardi della emolinfopoiesi, basata su criteri morfologici insufficienti e impropri, ha trovato la sua soluzione nei risultati di ricerche che hanno affrontato il problema con criteri più propriamente basati sulle attività funzionali delle cellule staminali. Tali studi hanno dimostrato l'esistenza di una cellula staminale pluripotente, capace sia di autoreplicarsi, sia di differenziarsi lungo le diverse linee emopoietiche e linfopoietiche e la cui funzione corrisponde, quindi, a quella dell'emoistioblasto di Ferrata. Essa, tuttavia, non è una cellula fissa in un tessuto solido; o per lo meno non è sempre fissa, come si riteneva allora, ma può sottostare al traffico circolatorio, per cui circola anche nel sangue periferico. Date le sue molteplici possibilità differenziative, noi l'abbiamo ridenominata con il termine di *pancitoblasto*.

Furono per primi Till e McCulloch a dimostrare la possibilità di ripopolare il sistema emopoietico di topi sottoposti a irradiazione totale del corpo a dosi letali mediante la somministrazione di sospensioni di cellule midollari omologhe. Nella milza di animali così trattati compaiono infatti delle colonie di cellule emopoietiche in rapida crescita composte dalle varie serie cellulari del sistema. L'analisi di tali colonie spleniche, in particolare gli studi cariotipici, hanno permesso di stabilire che ogni colonia prende origine dallo sviluppo clonale di una sola cellula, denominata *Myeloid/Lymphoid Colony Forming Unit-Spleen* (My/Ly CFU-S), cioè *Unità formatrice di colonie mielo/linfoidi spleniche*. Essa è considerata la cellula staminale pluripotente, o una cellula a questa strettamente vicina, che si troverebbe già in orientamento emolinfopoietico. Per denominare tale cellula a funzione poliblastica, nessun termine ci sembra più espressivamente e funzionalmente adatto di quello di «emocitoblasto» secondo Ferrata.

Studi con cromosomi marcati nell'animale da esperimento hanno messo in evidenza che una comune cellula staminale pluripotente (il *poliblasto*) può fornire sia tutti i tipi di cellule mieloidi (eritroblasti, granuloblasti, monoblasti, megacarioblasti), sia tutti i tipi di cellule linfoidi, quindi tanto i linfociti B quanto i linfociti T. Con l'ausilio di *markers* cromosomici ottenuti con l'irradiazione, è stato anche possibile identificare nel topo fasi successive al poliblasto, cioè cellule staminali «indirizzate» (*committed*) per la sola differenziazione mieloide, o per la differenziazione in linfociti B, o per la differenziazione in linfociti T.

Da quanto esposto deriva che, in condizioni di omeostasi fisiologica, ogni cellula del sangue deve essere rifornita dal compartimento delle cellule staminali, e che, tuttavia, tale compartimento deve rimanere stabile nelle sue dimensioni. Ciò, ovviamente, non significa che da ogni singola cellula staminale derivi una sola cellula emica o linfatica: ogni cellula staminale, dapprima differenziandosi e poi maturando, direttamente e/o attraverso la propria progenie, va incontro a numerose susseguenti divisioni mitotiche. Ne consegue che il numero delle cellule figlie mature che originano da una singola cellula staminale è sempre assai elevato.

Dal momento che il compartimento delle cellule staminali deve conservare costante la sua ampiezza e nel contempo fornire cellule per la differenziazione, si ha che per ogni singola cellula che lascia tale compartimento per processi di differenziazione, un'altra cellula staminale indifferenziata deve aggiungersi al compartimento per processi di proliferazione. Tale condizione si può realizzare secondo diverse modalità, separatamente o congiuntamente:

a) il compartimento si mantiene stabile grazie ad un tipo di divisione cellulare che dà origine, da un lato a una cellula che lascia il compartimento per la differenziazione, dall'altro a una cellula che rimane nel compartimento, mantenendo così inalterato il numero delle cellule staminali (fig. 3, *A*): in tal caso si tratterebbe di una divisione asimmetrica, del tipo $\alpha \rightarrow n\alpha$;

b) il compartimento si mantiene stabile in quanto, per ogni cellula che si differenzia, e quindi lascia il compartimento staminale, un'altra cellula staminale va incontro a divisione del tipo $\alpha \rightarrow 2\alpha$ (fig. 3, *B*).

In senso stretto, per «differenziazione» s'intende la decisione irrevocabile o l'impegno da parte della cellula a seguire un particolare programma genetico, mentre il termine «maturazione» (o «sviluppo») indica la realizza-

zione di questa scelta. In modelli sperimentali come quelli della differenziazione degli eritroblasti, delle cellule epiteliali della mammella, etc., sembra che la «decisione» di sintetizzare sostanze geneticamente scelte (per es. l'emoglobina, la gamma-lattoalbumina, etc.) venga presa nella cellula madre, anche se la sintesi effettiva della sostanza inizia solo nelle cellule figlie. Le opinioni correnti sulla maturazione cellulare dei precursori emopoietici sono in buon accordo con queste interpretazioni.

La cellula staminale emolinfopoietica (*uncommitted*), cioè il poliblasto (o il suo diretto precursore), ha ancora più di una opzione da effettuare. A parte le replicazione 2α, essa può differenziarsi verso precursori a diverso impegno emolinfopoietico (*committed*), cui seguiranno le diverse linee cellulari morfologicamente riconoscibili: la granulocitica, la monocitica, la eritrocitica, la megacariocitica, le linfocitiche (B e T) (fig. 4).

Le conoscenze attuali sulle cellule staminali ad impegno emopoietico, singolarmente impegnate a differenziarsi e maturare lungo l'una o l'altra delle varie linee cellulari emiche, devono molto agli studi eseguiti nel corso di quest'ultimo decennio, mediante la tecnica della coltura *in vitro*. Su terreno semisolido, che può variare a seconda del caso (agar, metilcellulosa, etc.) e che deve essere arricchito del fattore o dei fattori solubili specifici (*Colony Stimulating Factor*: CSF; Eritropoietina: Ep; etc.), la semina di *pools* cellulari (del midollo, del sangue del cordone ombelicale, del sangue periferico, etc.) contenenti le varie cellule staminali impegnate, conduce allo sviluppo clonale di aggregati eritrocitari, megacariocitari, granulocitari o monocitari puri, ma anche granulomonocitari misti. Ciò sta a comprovare l'esistenza di cellule staminali impegnate per la serie eritrocitaria, di altre impegnate per la serie megacariocitaria, e di altre, infine,

Fig. 3. Possibili conseguenze della richiesta di cellule differenziate al compartimento staminale. Poiché per una cellula che esce dal compartimento staminale un'altra la sostituisce, le possibilità sono che: *A*) una cellula staminale entri in mitosi e delle due cellule figlie, l'una si differenzi e l'altra rimanga identica alla genitrice (α → nα); *B*) in conseguenza del passaggio di una cellula dal compartimento staminale al compartimento maturativo, un'altra cellula staminale entri in mitosi dando due cellule figlie identiche alla genitrice (α → 2α).

TAB. III. SIGLE E NOMI PER ESTESO DELLE CELLULE CAPACI DI FORMARE COLONIE

Sigla	Nome
My/Ly CFU-S	*Myeloid/Lymphoid Colony Forming Unit-Spleen* Cellula Staminale Pluripotente: poliblasto = emocitoblasto, che nello splene dell'animale panirradiato dà origine a colonie mieloidi, linfocitiche, miste
E BFU-C	*Erythroid Burst Forming Unit-Culture* Progenitore che in coltura dà origine a macrocolonie eritrocitiche
E CFU-C	*Erythroid Colony Forming Unit-Culture* Progenitore che in coltura dà origine a colonie eritrocitiche
G/M CFU-C	*Undefined Granulocytic/Monocytic Colony Forming Unit-Culture* Progenitore bidirezionale della granulo/monocitopoiesi
M CFU-C	*Monocytic Colony Forming Unit-Culture* Progenitore unidirezionale che in coltura dà origine a colonie monocitiche
G CFU-C	*Granulocytic Colony Forming Unit-Culture* Progenitore unidirezionale che in coltura dà origine a colonie di granulociti (che a volte possono essere neutrofili, a volte eosinofili: N CFU-C, EO CFU-C)
N CFU-C	*Neutrophilic Colony Forming Unit-Culture* Progenitore (o precursore?) che in coltura dà origine a colonie di granulociti neutrofili
EO CFU-C	*Eosinophilic Colony Forming Unit-Culture* Progenitore (o precursore?) che in coltura dà origine a colonie di granulociti eosinofili
MEG CFU-C	*Megakaryocytic Colony Forming Unit-Culture* Progenitore della trombocitopoiesi, che in coltura dà origine a colonie di megacariociti

con impegno comune per le serie granulocitica e monocitica.

A seconda delle loro caratteristiche e del numero di cellule che li compongono, gli aggregati colturali suddetti vengono indicati con i termini di *Burst*, di *Cluster*, di *Colony*. Anche per questi aggregati in coltura, come nel caso descritto in precedenza delle colonie spleniche da sviluppo di CFU-S nell'animale da esperimento sottoposto a irradiazione totale, le analisi di ordine genetico hanno dimostrato che ognuno di essi deriva da una singola cellula. A seconda del tipo cellulare delle colonie, sarà stata questa o quella cellula staminale impegnata a dare questa o quella colonia, cioè a proliferare e a maturare lungo questa o quella linea ematica: la megacariocitica, l'eritrocitica, la granulomonocitica. La crescita di colonie granulomonocitiche da un'unica cellula induce, infatti, ad ammettere che granulociti e monociti abbiano — o possano avere — un progenitore comune.

Le varie cellule staminali impegnate sono quindi anch'esse unità formatrici di colonia (in coltura); pertanto, esse vengono indicate con il termine di *Colony* (o *Cluster*, o *Burst*) *Forming Unit*, con sigla rispettivamente di CFU (*Colony Forming Unit*), di ClFU (*Cluster Forming Unit*), di BFU (*Burst Forming Unit*) a seconda dell'aspetto e della dimensione che l'agglomerato cellulare presenta. Si passa infatti dall'agglomerato di poche cellule (meno di 50) indicato come *Cluster*, a quello di oltre 50 elementi definito *Colony*, fino ai macroaggregati di colonie nel caso del *Burst*.

Le sigle suddette devono essere sempre completate dal suffisso «C» o «D», per indicare il sistema di coltura usato (C = *Culture*; D = *Diffusion Chamber*), o dal

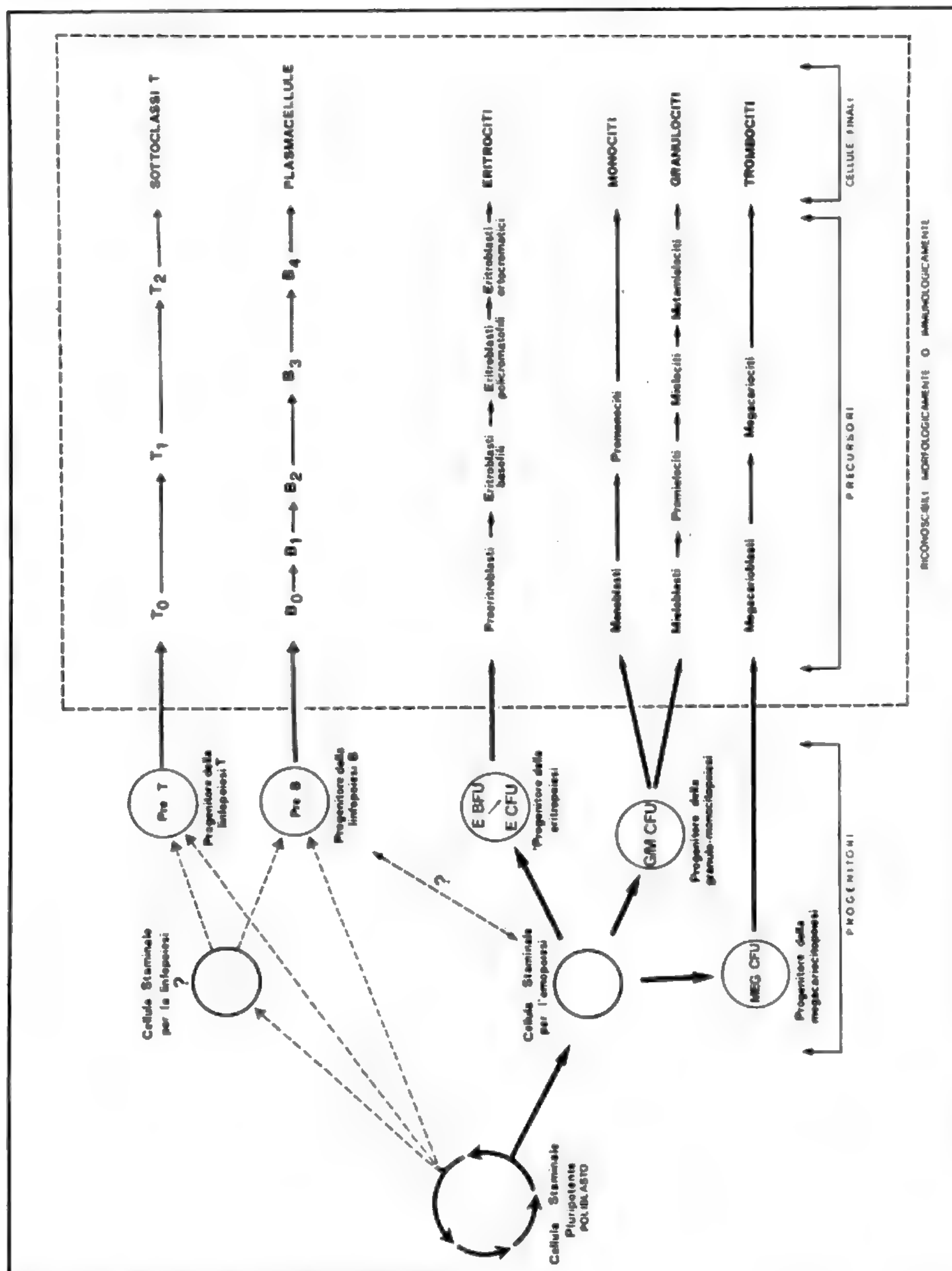



Fig. 4. Schema riassuntivo della ontogenesi emolinfopoietica.

suffisso «S» nel caso di colonie ottenute *in vivo*, nello splene dell'animale da esperimento. Infine, a tali sigle si deve far sempre precedere il prefisso che indichi chiaramente il tipo del progenitore dal quale l'aggregato cellulare è derivato, cioè la natura della linea cellulare che si è sviluppata: E = Eritrocitica; MEG = Megacariocitica; G = Granulocitica; M = Monocitica; G/M = Granulocitica/Monocitica; etc. Ciò è importante non solo per la caratterizzazione della linea cellulare ottenuta, ma anche per contrassegnare la natura emolinfopoietica del sistema cellulare in studio, distinguendola così dalla natura delle colonie formate da sistemi cellulari non emopoietici. Nella tab. III riportiamo le sigle delle varie cellule, la cui capacità di formare colonie è ormai accertata sperimentalmente, con il loro nome per esteso ed il possibile riferimento nella ematologia generale.

Gli studi di citogenetica compiuti sulle cellule della leucemia granulocitica cronica hanno dimostrato che l'alterazione cromosomica caratteristica di questa leucemia, vale a dire il cosiddetto cromosoma Philadelphia (Ph_1) nel quale si ha delezione parziale (e/o traslocazione) del braccio lungo di uno dei cromosomi 22 del gruppo G (9q +; 22q —), è presente non soltanto nelle mitosi delle cellule della serie granulocitica e monocitica, ma anche negli eritroblasti e nei megacariociti, e non nei linfociti. Questo comportamento dimostra che esiste una fase precoce della differenziazione emica posta a valle della cellula staminale pluripotente, cioè oltre il poliblasto (My/Ly CFU-S), in altri termini al di sotto del punto critico della «biforcazione» linfoide-mieloide, ma ancora a monte delle singole cellule staminali impegnate per le diverse linee emiche. Anche le più recenti ricerche con la tecnica della coltura *in vitro* sembrano fornire evidenza all'esistenza di una cellula staminale già impegnata in direzione emica, ma ancora capace, a seconda dello stimolo che riceverà, di impegnarsi più specificamente e quindi di differenziarsi verso l'uno o l'altro dei progenitori unipotenti delle tre serie emopoietiche: la eritroblastica, la granuloblastica-monoblastica, la megacarioblastica (cioè la E BFU-C e la E CFU-C; la G/M CFU-C; la G CFU-C e la M CFU-C; la MEG CFU-C).

L'identificazione morfologica della CFU-S e delle diverse CFU-C è stata in vario modo tentata in quest'ultimo decennio, senza che, per altro, si giungesse a risultati conclusivi (Yoffey, Lajtha, Van Bekkum e Dicke, etc.). Allo scopo di meglio studiare elementi cellulari dalle caratteristiche morfologiche sconosciute, cellule di m. o. sono state centrifugate su gradiente di albumina a densità discontinua e sono state così ottenute frazioni cellulari assai ricche in CFU, fino a costituire il 10-20% del totale cellulare di una data frazione. Osservazioni condotte su midolli di topo, di scimmia ed umani hanno indicato, come possibili candidati per le CFU-S, cellule linfocitosimili, ma con struttura e ultrastruttura differenziabili da quelle dei linfociti immunocompetenti. Si tratterebbe di cellule a dimensioni un po' maggiori di quelle dei linfociti (10-11 μm nei primati, 8-10 μm nel topo), prive di reticolo endoplasmatico, con nucleo nucleolato e reticolo cromatinico più fine di quello dei linfociti. Quanto alla G/M CFU-C, in base anche a osservazioni citoautoradiografiche, essa è stata descritta come una cellula mononucleata, del diametro di 9-11 μm, leggermente basofila e priva di granuli nel citoplasma (Moore, Williams e Metcalf).

Oltre alla My/Ly CFU-S e alle varie CFU-C che da essa derivano, nel m. o. esistono altre cellule staminali impegnate, quali i progenitori dei linfociti B (*cellule pre-B*) e dei linfociti T (*cellule pre-T*). A questo proposito non è stato ancora chiarito se le *cellule pre-B* e *pre-T* derivino direttamente dal poliblasto, oppure debbano anch'esse dapprima attraversare una fase intermedia comune, quella del linfoblasto.

Ricerche recenti di citoimmunologia e citochimica hanno condotto a importanti acquisizioni per riconoscere le cellule bersaglio della crescita abnorme in diverse emolinfopatie maligne, nonché a ulteriori informazioni sull'ontogenesi delle cellule emiche e linfatiche, e sulle caratteristiche delle popolazioni e sottopopolazioni di queste ultime. Infatti la presenza nelle cellule maligne leucemiche degli stessi antigeni di membrana connessi con la differenziazione cellulare e sintetizzati dalle cellule normali nei corrispettivi stati di sviluppo, ha permesso di utilizzare metodi immunologici per il riconoscimento dei precursori cellulari negli stadi più precoci dello sviluppo. Molte leucemie, infatti, presentano sviluppo clonale di precursori emopoietici che sono «bloccati», di norma, in fase precoce del loro sviluppo: antisieri ottenuti con queste cellule possono mettere in evidenza antigeni di membrana comuni ai precursori emopoietici normali.

Questo tipo di studi va fornendo informazioni atte a definire sempre meglio il fenotipo delle diverse cellule staminali indifferenziate e variamente impegnate, e alla luce di tali acquisizioni, pur con la provvisorietà e le riserve che ancora l'argomento richiede, abbiamo cercato di schematizzare l'ontogenesi emolinfatica nel grafico della fig. 4.

In conclusione, per varie cellule staminali non possediamo ancora facili, e soprattutto sicuri, criteri per la loro identificazione morfologica. Tuttavia, le loro diverse caratteristiche antigeniche, recettoriali, enzimatiche e in special modo funzionali — proprietà di clonare e di maturare nell'animale da esperimento o nella coltura *in vitro* — ci permettono oggi di intravvedere i loro diversi fenotipi. Le cellule staminali impegnate (*progenitori*), che tra l'altro sono dotate di intensa attività proliferativa, maturando, danno origine a progenie di cellule blastiche (*precursori*) che, nei preparati sottoposti a colorazione Romanovsky, sono di facile riconoscimento morfologico anche al microscopio ottico (proeritroblasti ed eritroblasti, mieloblasti e granuloblasti, monoblasti e monociti, megacarioblasti e megacariociti). Durante la loro evoluzione maturativa, queste cellule blastiche sottostanno anche ad attività proliferativa, la cui intensità decresce progressivamente con il procedere della maturazione, fino al suo esaurimento. Passiamo quindi a considerare le varie serie delle cellule midollari morfologicamente riconoscibili.

La serie eritroblastica

Le cellule emiche differiscono da quelle degli altri tessuti per il fatto che gli elementi maturi funzionanti sono separati e lontani dai loro precursori. Per gli eritrociti si è ritenuto utile considerare i precursori e le cellule mature come componenti di un singolo — anche se discontinuo — organo, cui è stato dato il nome di *eritrone*. Questo concetto sottolinea l'unità funzionale dei globuli rossi e dei loro precursori, e contribuisce a meglio comprendere le alterazioni patologiche degli eritrociti.

I precursori nucleati degli eritrociti sono gli eritroblasti, dei quali si riconoscono due categorie: una serie normale, quella dei normoblasti (fig. 5) e una serie patologica, presente nell'anemia perniciosa, quella dei megaloblasti (fig. 6), che tuttavia sono normalmente presenti nella prima eritropoiesi fetale. Il precursore più immaturo degli eritrociti, identificabile morfologicamente con certezza, è il pronormoblasto. Le cellule caratteristiche delle successive tappe di sviluppo sono: il normoblasto baso-

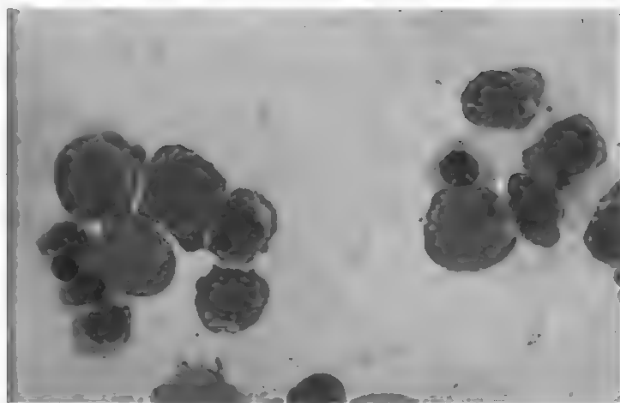



Fig. 5. Normoblasti nelle varie fasi di maturazione. Preparato per striscio di m. o. umano normale fissato e colorato con May Grünwald-Giemsa. (*Osservazione Astaldi*).

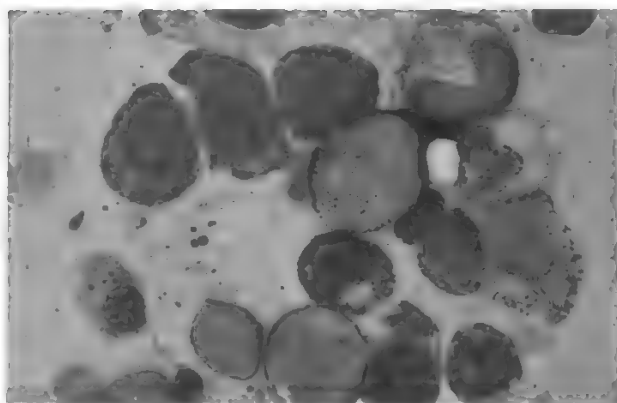



Fig. 6. Megaloblasti di anemia perniciosa. Preparato per striscio di m. o. umano fissato e colorato con May Grünwald-Giemsa. (*Osservazione Astaldi*).

filo, il normoblasto policromatofilo e quello ortocromatico; quindi vengono i reticolociti e gli eritrociti maturi.

Nell'eritrone, la cui massa globale è maggiore di quella del fegato, proliferazione e maturazione cellulare coesistono. Tuttti i precursori degli eritrociti riconoscibili morfologicamente sono quindi destinati alla maturazione, per cui non sono capaci di automantenimento. Presumibilmente, si hanno da 3 a 5 divisioni cellulari durante la maturazione dal pronormoblasto al normoblasto ortocromatico, il quale non è più capace di divisione: ne deriva che, da un pronormoblasto, possono originare da 8 a 32 eritrociti. Il mantenimento dell'eritrone a una data ampiezza, o il suo aumento a seguito di richiesta, sono, dunque, funzioni del compartimento staminale (incluse le cellule staminali «indirizzate» [*committed*], cioè i progenitori), che si trovano sotto il controllo ormonale.

La disponibilità di ossigeno per il metabolismo cellulare è stata da tempo riconosciuta come il fattore principale per la regolazione dell'eritropoiesi. Esiste nel rene una zona (zona iuxtaglomerulare) che agisce da sensore dell'ossigeno e controlla l'eritropoiesi modulando la produzione di eritrogenina, fattore renale che, a contatto con una proteina del siero, dà origine all'eritropoietina funzionante: una glicoproteina del p. m. di ca. 60.000. Studi sulla cinetica del sistema eritrogenina-siero hanno suggerito che l'eritrogenina è un enzima che converte un substrato del siero (eritropoietinogeno) nella forma attiva eritropoietina.

Nell'uomo e in altri mammiferi è stato osservato che esistono altre fonti, oltre ai reni, di eritrogenina e quindi di eritropoietina. Durante la vita fetale, il fegato è la maggior sorgente di eritropoietina. Nell'adulto, la componente epatica di eritropoietina è minima, ma i macrofagi epatici (cellule di Kupffer) producono sia CSF (*Colony Stimulating Factor*), sia eritropoietina. È possibile che durante l'eritropoiesi epatica del feto, le cellule suddette rappresentino una fonte locale di eritropoietina.

Oltre all'eritropoietina, sono stati di recente identificati altri fattori che regolano l'eritropoiesi. Colture di m. o. irradiato di topo in terreno condizionato da cellule spleniche stimolate da lectina contengono un fattore (BPA: *Burst Promoting Activity*), diverso dall'eritropoietina, che è capace di promuovere *in vitro* la formazione di accumuli (*bursts*) eritroidi. È infatti apparso che in colture *in vitro* al cui terreno siano state aggiunte scarse quantità di siero di feto di vitello, la BPA da sola, anche in assenza di eritropoietina, permette la sopravvivenza delle E BFU-C (*Erythroid Burst Forming Unit-Culture*); mentre, in presenza di entrambe, BPA ed eritropoietina, si ha la formazione degli accumuli eritrocitari.

Un altro fattore capace di influenzare l'eritropoiesi è prodotto dai linfociti immunocompetenti. Nel terreno di coltura di linee cellulari di T-linfociti umani è stata osservata la presenza di un fattore che stimola la formazione di *bursts* eritroidi. Questo stimolo è dose-dipendente ed è capace non solo di aumentare anche più di 3-4 volte il numero degli accumuli eritroidi (*bursts*) di una coltura, ma anche di indurre la formazione di accumuli di dimensioni più grandi e una migliore emoglobinizzazione delle cellule che lo compongono. Osservazioni recenti, effettuate mediante anticorpi monoclonali ottenuti da ibridomi cellulari, avrebbero dimostrato che i T-linfociti che stimolano la differenziazione delle cellule staminali verso i progenitori emopoietici sono cellule $OKT4^+$ (v. MONOCLONALI ANTICORPI).

Abbiamo già accennato sopra che l'azione della BPA e quella dell'eritropoietina non sono sovrapponibili. Nei mammiferi, sono stati identificati 2 diversi progenitori impegnati per l'eritropoiesi, che si trovano a livelli differenziativi diversi l'uno dall'altro: l'E BFU-C (*Erythroid Burst Forming Unit-Culture*) e l'E CFU-C (*Erythroid Colony Forming Unit-Culture*). Il primo di questi due progenitori è più indifferenziato del secondo, cioè esso è più vicino alla cellula staminale pluripotente di quanto non sia il secondo, che, invece, è più vicino al proeritroblasto. In coltura, l'E BFU-C dà origine ai grossi accumuli eritroidi (*bursts*) e, per la sua sopravvivenza, necessita della BPA, mentre l'E CFU-C dà origine a piccole colonie eritroidi e questo processo è eritropoietina-dipendente. In termini di fattori regolatori, sembra, dunque, che la BPA moduli la proliferazione e la differenziazione dei progenitori eritroidi primitivi (E BFU-C) e questo, non solo *in vitro*, ma probabilmente anche *in vivo*: è ancora incerto, tuttavia, se l'eritropoietina abbia un ruolo regolatore addizionale su tali progenitori eritroidi primitivi. Al contrario, a livello dei progenitori eritroidi più avanzati (E CFU-C), l'influenza della BPA diventa progressivamente meno evidente, mentre quella dell'eritropoietina diventa sempre più pronunciata.

Per quanto riguarda il punto di attacco dell'eritropoietina sui progenitori eritroidi nelle varie fasi del ciclo mitotico, secondo Lajtha tale fattore eritropoietico porterebbe alla differenziazione i progenitori che si trovano nella fase G_0 del ciclo cellulare, mentre le cellule già in

ciclo rigenerativo non si presterebbero per la differenziazione. L'omeostasi si manterrebbe col passaggio in ciclo di un certo numero di progenitori in fase G_0. Stohlman, in esperimenti in cui aveva bloccato con l'idrossiurea le cellule nella fase di sintesi del ciclo generativo (fase S), osservò che l'eritropoietina agisce sulle cellule nella fase S del ciclo generativo. Anche se il meccanismo per il quale l'eritropoietina trasforma i progenitori in pronormoblasti è ancora oggetto di controversia, si può, tuttavia, ipotizzare che l'inizio della differenziazione sia intimamente correlato con la capacità di sintetizzare l'eme. A livello molecolare, l'eritropoietina agirebbe attraverso: *a*) l'interazione con un presunto recettore proteico di membrana; *b*) l'attivazione di un fattore citoplasmatico, che trasferisce il messaggio ormonale al genoma; *c*) la trascrizione di specifiche molecole RNA; *d*) la specializzazione di proteine (sintesi di Hb, antigeni di membrana, etc.).

Il tempo di transito di ogni cellula attraverso il compartimento eritroblastico non è ancora definitivamente accertato. I valori a esso riferiti variano a seconda che si ammetta che da una mitosi originino due cellule figlie morfologicamente distinguibili dalla cellula madre — che avvenga, cioè, una divisione eteromorfogenetica, per cui le due cellule figlie risultano più mature del precursore — o che le due figlie non siano distinguibili dalla cellula madre, cioè che, durante la proliferazione, non avvenga maturazione. A seconda che si verifichi l'una o l'altra di queste due modalità di divisione, il tempo necessario a un pronormoblasto per diventare reticolocito midollare va da 70 a 180 h; 48-72 h sono poi necessarie per passare dal midollo al sangue.

Due fatti possono ridurre la produzione teorica di cellule da un capostipite. L'una è la morte della cellula, prima o subito dopo aver lasciato il midollo (eritropoiesi inefficace). L'altra è il salto di una divisione cellulare, un fenomeno che porta alla produzione di un eritrocito grande, povero di emoglobina. Questi episodi sono rari in condizioni normali, ma essi possono aumentare, anche di molto, in condizioni patologiche.

L'elemento maturo della serie eritroblastica, l'eritrocito, non è ormai più una cellula nel senso completo del termine. Nell'uomo, infatti, esso è privo dei soliti organuli cellulari quali il nucleo, i mitocondri, i ribosomi. Per raggiungere il massimo della sua specializzazione funzionale, l'eritrocito umano si è ridotto a una membrana o sacca a forma di disco biconcavo, del diametro medio di 7,2-7,9 μm, con un'area centrale più chiara. Tale sacca racchiude una soluzione di elettroliti e proteine, rappresentate per più del 95% da emoglobine (v. EMOGLOBINE; SANGUE).

La serie granuloblastica

I granulociti neutrofili, eosinofili e basofili e i loro precursori costituiscono la serie mieloide o granulocitica. Si pensa che queste tre linee cellulari presentino modalità affini di differenziazione, proliferazione, maturazione, deposito nel m. o. e di immissione nel sangue, per quanto forme intermedie tra il promielocito ed il granulocito basofilo non siano chiaramente riconoscibili. Notizie dettagliate sui processi sopra citati si hanno soprattutto per i granulociti neutrofili.

Il ciclo vitale dei neutrofili si svolge in tre sedi: m. o., sangue e tessuti (fig. 7). Tuttavia, la produzione dei granulociti neutrofili nell'adulto normale avviene solamente nel m. o.

Le prime tre susseguenti fasi maturative dei granuloblasti neutrofili, morfologicamente riconoscibili, sono date dal mieloblasto, dal promielocito e dal mielocito. Queste cellule sono capaci di replicarsi mitoticamente, mentre le cellule delle due fasi seguenti, quelle del metamielocito e del granulocito, non vanno più incontro a duplicazione, ma soltanto a maturazione, con conseguente svolgimento di attività funzionali specifiche.

La capacità di divisione cellulare del mieloblasto, del promielocito e del mielocito è comprovata non soltanto dal facile riscontro in essi di figure mitotiche, ma anche dal fatto che sono in grado di incorporare timidina triziata nel loro DNA nucleare. Questi elementi costituiscono, pertanto, il compartimento mitotico della serie granuloblastica. Dato che, nell'ordine, i mieloblasti, i promielociti ed i mielociti rappresentano lo 0,9, il 3,3 e il 12,7% delle cellule midollari, è stato calcolato che, nel sistema, devono verificarsi 4-5 divisioni mitotiche. Studi sulle curve di radioattività dei neutrofili del sangue dopo iniezione di ^{32}P nell'uomo hanno mostrato che almeno 3 divisioni mitotiche si verificano allo stadio mielocitico.

I segni morfologici della maturazione progressiva sono dati dall'attenuazione della basofilia citoplasmatica dal mieloblasto al promielocito, fino all'acidofilia del citoplasma nel mielocito, nonché dal cambiamento della tingibilità della granulazione che è azzurrofila nel mielobla-

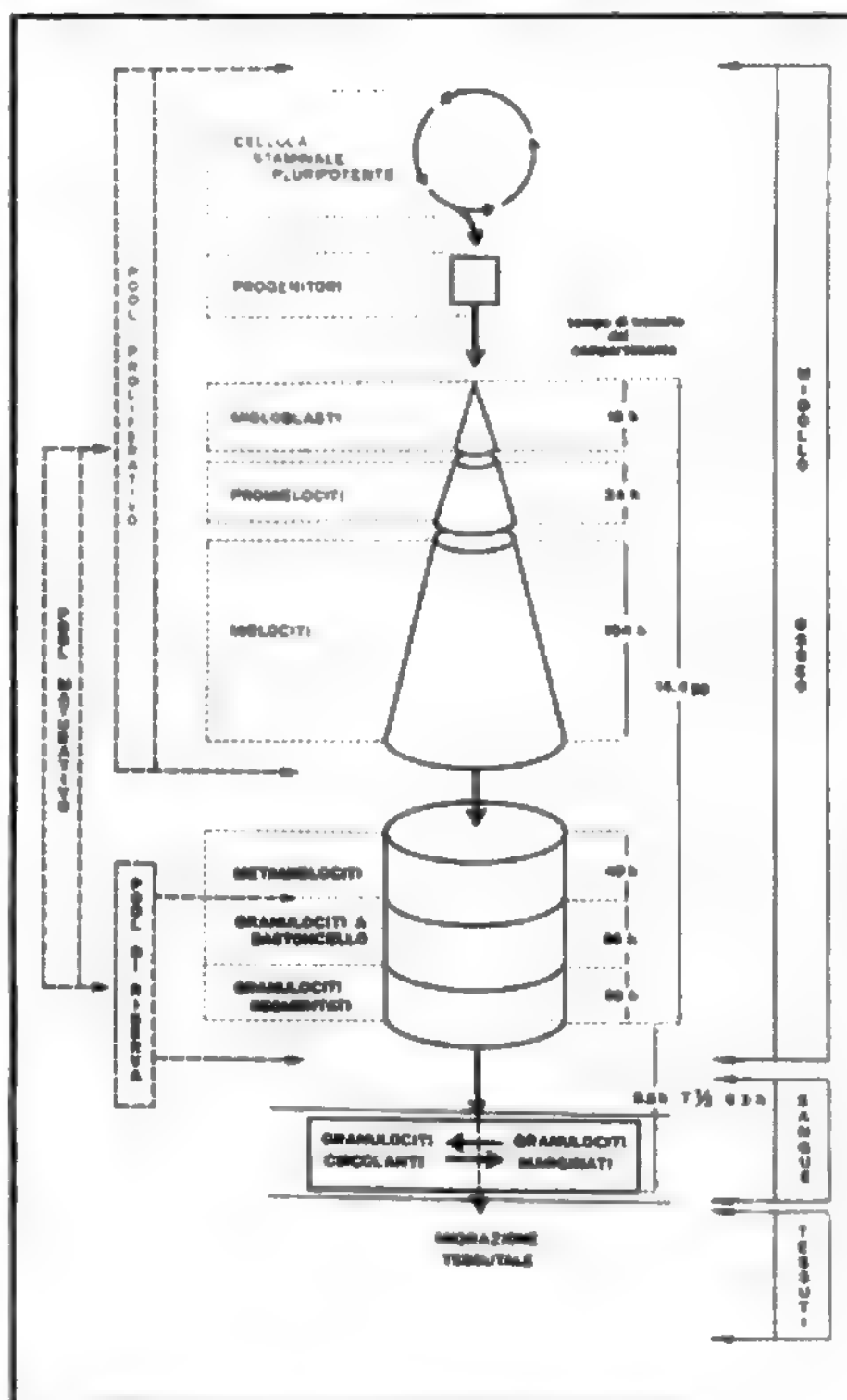



Fig. 7. Schema riassuntivo delle granulocitopoiesi.

sto, mista nel promielocito e neutrofila o eosinofila nel mielocito.

Come abbiamo già detto, le forme più vicine a maturazione, o già mature, di questa serie, il metamielocito (con nucleo reniforme), il granulocito a bastoncello e il granulocito polimorfosegmentato non vanno più incontro a divisione mitotica, per cui essi costituiscono il «compartimento maturativo». Il tempo necessario affinché si compia il processo maturativo dal mieloblasto al mielocito è stato valutato in ca. 3 giorni, mentre quello dall'ultima divisione del mielocito al granulocito maturo in ca. 5 giorni. Il tempo di rigenerazione, studiato con citoautoradiografia dopo marcatura con timidina tritiata, calcolando il tempo di dimezzamento del numero dei granuli nelle cellule marcate all'inizio, è stato valutato a: 1,3 giorni per il mieloblasto, 1-2,5 giorni per il grande mielocito ed infine a 2,4 per il piccolo mielocito.

Dal «compartimento maturativo» i granulociti entrano nel sangue, dove si distribuiscono in un *pool* di granulociti circolanti (PGC) ed in un *pool* di granulociti marginati (PGM), cioè aderenti alle pareti delle vene postcapillari. Questi due ultimi compartimenti hanno grandezza pressoché uguale, ma, considerati insieme, essi costituiscono un *pool* di grandezza inferiore al compartimento di deposito nel m. o. Infatti, ricerche compiute su 70 soggetti ematologicamente normali mediante la reinfusione di granulociti autologhi marcati *in vitro* con il diisopropilfluorofosfato (DFP 32), avrebbero dimostrato che il *pool* dei granulociti circolanti è di cellule 31,7 $\times$ 10^7/kg; che il *pool* dei granulociti marginati è di 33,3 $\times$ 10^7/kg; infine, che il compartimento totale del sangue periferico è di 65 $\times$ 10^7/kg.

È inoltre apparso che i granulociti reinfusi scompaiono in modo esponenziale, e che il tempo necessario affinché il 50% dei leucociti reinfusi sparisca dalla circolazione ($T^1/_2$) è di 6,6 h. Questo significa che il ricambio dei leucociti per unità di tempo sarebbe uguale a 179,9 $\times$ 10^7/kg/giorno, cioè ca. 3 volte il *pool* totale dei leucociti del sangue. Per contro, il compartimento proliferativo midollare sarebbe costituito da 2,6 $\times$ 10^9 elementi proliferanti/kg di peso corporeo, e da 8,8 $\times$ 10^9 cellule non più in grado di proliferare: esse costituiscono il compartimento di deposito.

La regolazione della granulocitopoiesi è molto complessa, e non del tutto chiarite sono le modalità con cui essa viene attuata. Teoricamente, è difficile accettare uno schema in cui il solo numero dei granulociti del sangue periferico regoli o controlli i livelli di sostanze granulocitopoietiche (granulopoietina) con un sistema a *feedback* negativo. Se un simile sistema fosse operativo, ci si dovrebbe aspettare che i fattori che regolano la produzione e la maturazione dei granulociti siano ai livelli più alti quando il tasso dei granulociti nel sangue periferico è basso, e ai livelli più bassi quando il tasso dei granulociti periferici è alto. Per contro, nelle infezioni batteriche, quando la quantità dei granulociti nel sangue è elevata, la loro produzione aumenta per rimpiazzarne le perdite, e non diminuisce, come ci si dovrebbe aspettare se fosse in atto un semplice sistema di inibizione a *feedback* negativo diretto. Contro tale interpretazione è anche il fatto che, insieme ad elevati livelli di granulociti circolanti che occorrono in casi d'infezioni, come pure in altre condizioni, coesiste aumento del tasso dei progenitori e dei precursori granulocitari nel m. o. Se, per lo stimolo dell'attività granulocitopoietica, si deve pensare alla possibilità che esso sia dovuto a fattori prodotti da altri tipi cellulari che non siano i granulociti stessi, è invece prospettabile che l'accumulo di granulociti maturi, che si verifica nel m. o. quando l'infezione è controllata e la richiesta di granulociti nel sangue periferico diminuita, possa, di per sé, attenuare l'attività granulocitopoietica del midollo stesso, vuoi attraverso meccanismi di contatto, vuoi attraverso la liberazione di fattore/i di tipo calonico.

L'ematologia sperimentale, e in particolare la coltura *in vitro* di progenitori granulocitopoietici del m. o., non soltanto degli animali da esperimento, ma anche dell'uomo, ha infatti apportato evidenza all'interpretazione che la crescita (proliferazione), e la stessa maturazione, dei suddetti progenitori granulocitari vengano attivate da fattori solubili prodotti dai monociti, sia circolanti che dei tessuti (*Colony Stimulating Factor*: in breve, CSF). Per contro, i granulociti maturi producono un fattore solubile inibente la granulocitopoiesi, detto calone granulocitico. Risulta dunque che uno stesso progenitore, a volte capace di produrre sia granulociti che monociti (*Granulocytic/Monocytic Colony Forming Unit-Culture*: in breve, G/M CFU-C) può generare: da un lato, una progenie di cellule (granulociti) produttrici di un fattore (calone) che inibisce il suddetto progenitore nelle sue attività di crescita e di maturazione; dall'altro lato, una progenie di cellule (monociti) produttrici di un fattore (CSF) che lo stimola.

Si deve, tuttavia, considerare che a carico dei progenitori granulocito-monocitari esiste una certa eterogeneità. Innanzitutto, sia nell'animale da esperimento (topo) che nell'uomo si è dimostrato che esistono, sia progenitori di tipo bipotenziale, capaci, cioè, di formare nelle colture in agar colonie granulocito-monocitiche (G/M CFU-C), sia progenitori unipotenziali, che danno solo colonie di granulociti (G CFU-C) o solo colonie di cellule monocitarie (M CFU-C). Inoltre, sono state individuate due diverse popolazioni di G CFU-C, dotate di diversa velocità di sedimentazione, di dimensione differente, di responsività al CSF dissimile l'una dall'altra. In particolare, l'una di tali popolazioni entra in ciclo dietro stimolo di una maggiore quantità di CSF, o di una particolare frazione di esso, mentre l'altra popolazione risulta sensibile a un'altra frazione e, nel complesso, a minori quantità di CSF. Tali differenze potrebbero essere dovute al fatto che il primo progenitore, che per entrare in ciclo necessita di maggiori quantità di CSF, è meno differenziato rispetto al secondo: in altri termini, il primo si troverebbe più vicino alla cellula staminale pluripotente di quanto non lo sia il secondo. Un'altra interpretazione è che le differenze sopra menzionate derivino da un'eterogeneità genetica delle G CFU-C, rispetto al tipo e alla quantità di CSF necessaria per farle entrare in ciclo. *In vivo*, quando nel corso di malattie infettive la concentrazione del CSF aumenta, anche quei progenitori granulocitari (G CFU-C) che necessitano di maggiori quantità di CSF possono entrare in ciclo, e s'instaura una più intensa granulocitopoiesi. L'effetto del CSF è, infatti, assai rapido, in quanto la sintesi dell'RNA delle cellule bersaglio aumenta entro pochi minuti e le G CFU-C che si trovano in G_0 (o in G_1 prolungato) entrano in ciclo in sole 3 h.

La serie trombocitopoietica

I trombociti del sangue prendono origine dalla frammentazione del citoplasma dei megacariociti maturi, cellule giganti del m. o. aventi diametro che, sugli strisci o apposizioni fissate, può raggiungere i 160 μm. Tali megacariociti midollari derivano da un progenitore non morfologicamente riconoscibile, da cui originano poi i megacariociti morfologicamente riconoscibili, che sulla stessa base morfologica sono distinguibili in 3 diverse fasi maturative: la prima è costituita da cellule immature, aventi

TAB. IV. BASI CELLULARI DELLA TROMBOCITOPOIESI

La cellula staminale pluripotente dà origine al progenitore megacariocitico (sensibile alla trombopoietina), che provvede a rinnovare il compartimento maturativo e ad accrescerlo in caso di stimolazione prolungata. Ogni classe ploide 8 N, 16 N, 32 N produce trombociti.

MIDOLLO OSSEO

SANGUE CIRCOLANTE

COMPARTIMENTO MATURATIVO

COMPARTIMENTO PROLIFERATIVO

cellula staminale pluripotente

progenitore megacariocitico

precursori

fasi maturative dei megacariociti

I II III

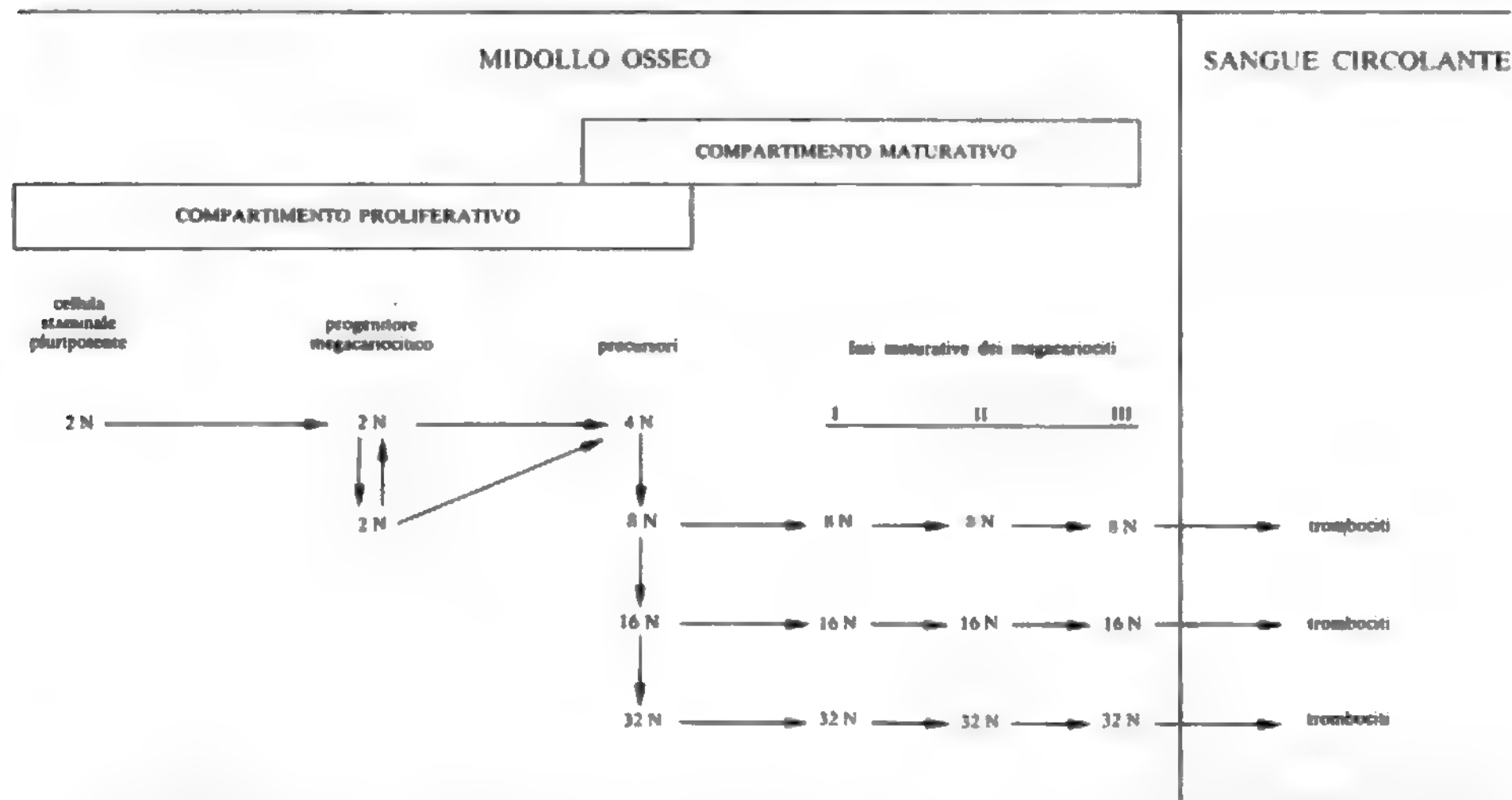
2 N → 2 N → 4 N

2 N ⇅ 2 N → 4 N

4 N → 8 N

8 N → 8 N → 8 N → 8 N → trombociti

16 N → 16 N → 16 N → 16 N → trombociti

32 N → 32 N → 32 N → 32 N → trombociti

citoplasma basofilo non granulare e nucleo con cromatina uniformemente granulosa (megacarioblasti); la terza è costituita da elementi più grandi, dotati di citoplasma abbondante contenente numerosi granuli azzurrofili, con nucleo a cromatina densa, a zolle, distribuita non regolarmente e con rapporto citoplasma/nucleo assai elevato (megacariociti); la seconda comprende le cellule dalle caratteristiche intermedie tra quelle del primo e quelle del terzo gruppo (promegacariociti). La distribuzione percentuale dei megacariociti nelle 3 fasi suddette è la seguente: il 17% appartiene alla prima, il 22% alla seconda e il 61% alla terza.

Gli studi di microspettrofotometria hanno permesso di rilevare che la duplicazione del DNA nei megacariociti avviene in modo sincrono e non per *sets* diploidi di cromosomi. Con tale metodo è stato visto che i megacariociti possono distribuirsi in diverse classi, con i seguenti valori ploidi: 2N, 4N, 16N, 32N, 64N. Lo sviluppo della poliploidia, conseguente alla replicazione del DNA, avviene nelle cellule «immature», morfologicamente non ancora riconoscibili, dato che solo questi progenitori incorporano la timidina tritiata e presentano divisioni nucleari (endomitosi): quindi la sintesi del DNA si arresta, e le cellule continuano la loro evoluzione verso il megacariocito maturo, che produrrà trombociti.

È stato osservato che la sintesi del DNA, in ogni singola cellula, può fermarsi a livello di ploidia 4, 8, 16, 32 N. In proposito, è apparsa la seguente distribuzione percentuale dei megacariociti nelle varie classi poliploidi: 1,6% 4N; 10,3% 8N; 71,0% 16N; 17,0% 32N; 0,1% 64N. Ognuna di tali cellule, indipendentemente dall'entità del suo proprio corredo ploide, raggiungerà la maturazione citoplasmatica, con l'implicazione che la produzione di trombociti può avvenire a ognuno dei suddetti livelli di ploidia, anche se i relativi trombociti potrebbero esplicare specializzazioni funzionali diverse, a seconda della caratteristica ploide del megacariocito da cui derivano. Infatti, anche gli studi ultrastrutturali hanno messo in evidenza che i megacariociti, in qualsiasi delle classi ploidi si trovino, presentano sia i segni della maturazione del citoplasma (granuli lisosomali simili ai granuli dei trombociti circolanti), sia il sistema della membrana di demarcazione identici alla membrana di superficie dei trombociti. In breve, i risultati degli studi utilizzanti l'indice di marcatura, associati ai reperti riguardanti la distribuzione dei megacariociti nelle varie classi ploidi e nelle diverse fasi maturative, hanno suggerito lo schema di maturazione raffigurato nella tab. IV.

Esperimenti in animali resi trombocitopenici per mezzo di siero antipiastrine hanno permesso di osservare che l'aumento del numero dei megacariociti midollari si verifica ca. 24 h dopo la somministrazione del siero, indicando che un fattore umorale messo in circolo a seguito della trombocitopenia ha stimolato i progenitori megacariocitari a produrre più megacariociti. Tale fattore umorale, regolatore della megacariocitopoiesi (trombopoietina), agisce sul compartimento moltiplicativo dei progenitori megacariocitari (2N), e di conseguenza produce un aumento numerico dei megacariociti. La regolazione della trombocitopoiesi è quindi affidata a un meccanismo a *feedback* mediato da un fattore umorale (trombopoietina). È risultato che il ciclo di generazione cellulare dei megacariociti è di 9,3 h: sarebbero, quindi, necessarie 20 h per passare da un progenitore 2N, morfologicamente non riconoscibile, a un elemento 8N, essendo questo il tempo necessario all'aumento del tasso dei megacariociti dopo la trombocitopenia indotta.

La possibilità di stimolare la megacariocitopoiesi mediante la deplezione piastrinica anche negli animali irradiati, indica che la trombopoietina agisce su cellule ra-

dioresistenti, che dovrebbero essere in fase G_0 (o G_1 prolungata). Se la trombopoietina agisse su cellule «progenitrici», questo vorrebbe dire che un certo numero di megacariociti 2N del compartimento moltiplicato si troverebbe in fase G_0 (o G_1 prolungata).

Raggiunta la maturazione citoplasmatica, i megacariociti rilasciano i trombociti. È stato messo in evidenza, sia nell'uomo, sia in animali da esperimento (cani, conigli), che i megacariociti che dal m. o. entrano nel torrente circolatorio, a causa delle loro dimensioni restano intrappolati nei capillari dei setti alveolari dei polmoni, dove rilasciano i trombociti, che da lì passano nel torrente circolatorio. È stato visto, infatti, che il sangue refluo dai polmoni è più ricco di trombociti rispetto al sangue che entra in essi, e che megacariociti intatti o nuclei nudi di queste cellule si trovano nei polmoni, soprattutto in casi in cui si è avuta una stimolazione della trombocitopoiesi. È stato, inoltre, osservato, in pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco, che il numero dei megacariociti è molto più elevato nell'atrio destro rispetto all'atrio sinistro, dove giunge sangue che nei polmoni è stato «filtrato» dei megacariociti.

La serie monocitica

Nell'ultimo decennio, grazie agli studi sulla trasformazione di cellule midollari allogeniche in topi irradiati, si è potuto stabilire con certezza che la sede di origine dei monociti e dei macrofagi è il m. o. La trasfusione in ratti di cellule midollari singeniche marcate con la timidina tritiata ha confermato tali risultati. Dopo 24 h di incubazione con il marcatore, ca. 1/3 dei fagociti mononucleati del m. o. presenta marcatura, in confronto con il 2,2% dei macrofagi peritoneali e con l'assenza di marcatura per i monociti del sangue periferico. I linfociti del dotto toracico e le sospensioni cellulari di linfonodi non servono come fonte di monociti e di macrofagi. Questi dati suggeriscono che il m. o. contiene una popolazione proliferante, che fornisce i monociti al sangue: questi elementi entrano poi nei tessuti e diventano macrofagi.

Non è stato ancora identificato morfologicamente il progenitore del promonocito. Tuttavia, come abbiamo già riferito in precedenza, la capacità di una sola cellula staminale impegnata, la G/M CFU-C, di dare origine a colonie granulocitiche e monocitiche pure, o addirittura a colonie miste granulocitico-monocitiche, convalida l'interpretazione che un progenitore comune può differenziarsi e maturare, sia lungo la linea monocitica, sia lungo quella granulocitica.

I linfociti del midollo osseo

Il m. o. è sede di attività linfocitopoietica. Mediante studi citoautoradiografici nei roditori è stato visto che, in condizioni di stabilità, pressoché tutti i linfociti presenti nel midollo si formano *in situ* e che tutta la popolazione linfocitaria nel midollo si rinnova in ca. 3 giorni. La linfocitopoiesi midollare è simile a quella che si attua negli organi linfatici centrali (timo e borsa di Fabrizio), nel senso che essa è caratterizzata da un elevato *turnover*, che è indipendente dai mutamenti del sistema linfoide periferico, quale la deplezione dei linfociti ricircolanti.

Nei primati adulti il m. o. è anzi l'organo centrale per eccellenza della linfopoiesi. In esso infatti, direttamente dal poliblasto oppure attraverso una fase linfoblastica (pre-T/B), originano entrambi i progenitori delle due popolazioni linfocitarie, il progenitore dei linfociti preposti all'anticorpopoiesi, cioè la cellula pre-B, e il progenitore dei linfociti che presiedono alle reazioni di immunità cellulare o ritardata, cioè la cellula pre-T. Quest'ultima migra dal midollo al timo, dove diventa linfocito T immaturo (T_0): il linfocito T_0, per l'effetto del o dei fattori solubili secreti dalle cellule epiteliali del timo, matura alla fase T_1, cui, per lo stimolo degli antigeni specifici, segue la fase T_2. Per quanto si riferisce alla cellula pre-B, negli uccelli essa migra dal midollo alla borsa di Fabrizio, dove, sotto lo stimolo della bursopoietina, matura a linfocito B, mentre nei primati adulti sembra che la controparte della borsa sia lo stesso m. o.

Le capacità funzionali del midollo osseo

Uno spiccato incremento della produzione di tutte le cellule midollari, o singolarmente dei componenti delle varie serie di cellule midollari, può essere provocato non soltanto da alcune situazioni patologiche, quali, ad es., la policitemia vera, le reazioni leucemoidi, la leucemia, etc., ma anche dalla perdita abnorme di cellule emiche, come risposta a una più intensa domanda. Tale è, ad es., il caso dell'emorragia, con incremento della produzione di tutte le serie emopoietiche, e di eventi (o stati) emolitici, per la serie eritroblastica; di granulocitolisi, per la serie granuloblastica; di porpora trombocitopenica idiopatica, per la serie megacariocitica. Aumenti della domanda per una più intensa produzione di cellule emiche possono verificarsi anche in casi in cui non si verifica maggior perdita di queste ultime: ad es., la più intensa eritropoiesi in alta montagna, o in condizioni di ipossia per difetti cardiocircolatori o altro; la più intensa granulocitopoiesi nel caso di sepsi acute o croniche; etc.

L'incremento della produzione cellulare del m. o. può verificarsi, sia con l'aumento della cellularità del parenchima e contemporanea riduzione del tessuto adiposo nel midollo stesso, sia con trasformazione delle aree di midollo adiposo in midollo emopoietico. Alla base dell'incremento cellulare del m. o. possono concorrere, separatamente o concomitantemente: una più intensa differenziazione delle cellule del compartimento staminale; una più intensa attività proliferativa dei progenitori, o cellule staminali impegnate, e delle cellule già in fase maturativa, ma ancora capaci di attività mitotica (precursori); un accorciamento del tempo di maturazione.

In generale, l'aumento della produzione è più elevato nelle risposte a stimoli cronici, piuttosto che a stimoli acuti. Nell'anemia sferocitica, la produzione degli eritrociti può aumentare di 6-12 volte la norma. La produzione dei trombociti può aumentare di 8 volte nei casi di porpora trombocitopenica idiopatica. La produzione dei granulociti può aumentare di ca. 4 volte nelle infezioni croniche.

L'aumentata produzione di una linea cellulare non si effettua a spese delle altre serie, eccetto che in particolari situazioni sperimentali, come nei casi di riduzione del *pool* di cellule staminali a seguito di irradiazione. In queste situazioni, la richiesta di eritrociti conseguente a salasso viene soddisfatta a spese della produzione dei granulociti. Con un *pool* normale di cellule staminali, la richiesta di aumento di produzione di più linee cellulari può venire soddisfatta contemporaneamente: infatti, il salasso di animali normali è seguito da aumento contemporaneo della produzione degli eritrociti, dei granulociti e dei trombociti.

CENNI DI PATOLOGIA DEL MIDOLLO OSSEO

Oltre alle modificazioni sopraccennate, conseguenti ad aumentata produzione nel midollo di uno o più tipi cellulari, e dovuta a un'aumentata richiesta periferica per

perdita o accelerata distruzione, il m. o. può presentare profonde alterazioni patologiche, che possono essere riunite patogeneticamente in 3 gruppi: *a*) alterazioni da carenza; *b*) alterazioni da insufficienza del m. o.; *c*) alterazioni neoplastiche.

Alterazioni da carenza

Fra le alterazioni patologiche da carenza di fattori indispensabili per l'emopoiesi sono da ricordare soprattutto le anemie megaloblastiche, dovute a carenza di Vit. B_{12} e/o di ac. folico. In queste anemie, il m. o. mostra una profonda alterazione quantitativa e qualitativa, da un lato con notevole incremento di midollo rosso che riempie anche le aree grassose, dall'altro con la sostituzione degli eritroblasti del tipo normoblastico con quelli di tipo megaloblastico, a cui si accompagnano anche alterazioni morfologico-funzionali degli elementi della serie granuloblastica e dei trombociti.

Un altro importante gruppo di alterazioni midollari da carenze di fattori indispensabili per l'emopoiesi, è dato dalle anemie da carenza di ferro.

Alterazioni da insufficienza

Nel gruppo delle alterazioni midollari caratterizzate da deficienza o insufficienza del m. o. conseguente a processi degenerativo-involutivi, sono comprese: l'anemia aplastica, la mielofibrosi, la pancitopenia congenita (sindrome di Fanconi), trombocitopenie e granulocitopenie, l'aplasia eritrocitaria pura (v. MIELOPATIE INVOLUTIVE).

Studi sulla ricostituzione del m. o. in cavità ossee svuotate meccanicamente, o in ossa irradiate, hanno messo in evidenza l'importanza che hanno lo stroma vascolare e gli elementi mesenchimali presenti nei canali haversiani sulla ricostituzione del m. o. danneggiato. Negli animali irradiati, la ripopolazione del m. o. con la ripresa di una normale emopoiesi avviene in ca. 2 settimane, se la struttura vascolare sinusoidale dello stroma è stata risparmiata; nel caso, invece, dello svuotamento meccanico della cavità midollare, il processo rigenerativo prende origine dalle cellule mesenchimali del connettivo dei canali haversiani. La fibrosi del m. o. è un'evenienza quasi obbligata dopo l'irradiazione delle ossa; al contrario, essa si verifica di rado nel caso dell'asportazione meccanica del midollo. A seguito di queste osservazioni, è stata avanzata l'ipotesi che la mielofibrosi «idiopatica» possa avere una etiologia connessa con alterazioni delle cellule mesenchimali delle ossa e delle cellule del connettivo perivasale.

La dipendenza dell'eritropoiesi dall'architettura sinusoidale del midollo indica che l'anemia aplastica può svilupparsi in due modi: per inadeguatezza delle cellule emopoietiche, o per inadeguatezza della microcircolazione sinusoidale. Clinicamente esistono casi di anemia aplastica che possono essere inquadrati nell'uno o nell'altro tipo. Gli agenti mielosoppressori (mostarde azotate, etc.) distruggono le cellule emopoietiche e causano anemia aplastica. Anche nella pancitopenia congenita di Fanconi, o nell'anemia aplastica da idiosincrasia al cloramfenicolo, il difetto risiede nelle cellule emopoietiche. Viceversa, un'alterazione dell'avventizia del m. o. e della microcircolazione è probabilmente alla base dell'involuzione fisiologica, per la quale un midollo emopoietico diventa midollo grasso (aplastico). Questa è una situazione reversibile, dato che, in caso di necessità, il midollo grasso può ritornare funzionante. Anche nel midollo di pazienti con aplasia midollare si possono trovare piccole aree di attiva emopoiesi, accanto ad aree completamente aplastiche: elementi normali lavorano attivamente in quelle aree emopoietiche, mentre nelle aree aplastiche non vi è alcuna attività. La spiegazione più semplice dovrebbe essere che nelle aree aplastiche la microcircolazione è inadeguata a mantenere l'emopoiesi.

Le trombocitopenie rappresentano la conseguenza di una mancata produzione piastrinica, che può avere come causa un'anomala «funzione» del citoplasma dei megacariociti, in molti casi dovuta alla presenza di autoanticorpi antipiastrine, oppure una riduzione del numero dei megacariociti conseguente all'azione di sostanze che danneggiano il midollo, o a malattie neoplastiche (leucemie, etc.) che ne hanno alterato la struttura.

Alterazioni neoplastiche

Le alterazioni neoplastiche comprendono: le leucemie, le eritremie, il plasmocitoma, la macroglobulinemia di Waldenström, la malattia delle catene pesanti e altre malattie del sistema immunitario che si accompagnano a produzione di immunoglobuline monoclonali (malattia delle catene alfa, etc.). L'alterazione fondamentale che porta all'instaurarsi di un processo leucemico (neoplastico in senso lato) consiste nella perdita da parte della cellula della capacità di differenziarsi e di maturare. La perdita della capacità o potenzialità differenziativa presuppone un'alterazione del corredo genetico (DNA), nel quale sono contenute le informazioni ed il programma del destino di ogni cellula. L'alterazione del corredo genetico può verificarsi per cause biologiche (virus: modifiche del DNA cellulare per «invasione» del DNA virale nella cellula e per alterazione dell'RNA messaggero da parte del virus), per cause fisiche (radiazioni ionizzanti) e per cause chimiche (fenilbutazone, benzolo, catrame, amine aromatiche, etc.).

In conseguenza dell'alterazione del corredo genetico, la cellula perde la capacità di differenziarsi fino alla maturazione completa e trasmette alle cellule figlie tale difetto differenziativo, dando origine, così, a un clone di cellule abnormi (leucemiche) che man mano vanno invadendo lo spazio midollare deputato all'emopoiesi normale. Quest'ultima risulterà progressivamente ridotta: quindi le cellule abnormi colonizzano anche in sedi extramidollari (milza, fegato, linfonodi, sistema nervoso centrale, etc.). A seconda del momento, nella via della differenziazione, in cui avviene l'espansione clonale, si potranno avere cloni leucemici con differenti caratteristiche biologiche e morfologiche, sulle quali si basa la classificazione delle leucemie. Si distinguono, così, i grossi gruppi delle leucemie linfocitiche e delle leucemie granulocitiche (mieloidi), e per entrambi i gruppi esistono forme acute e forme croniche, in rapporto al decorso clinico e al tipo cellulare espanso.

Per le forme acute si sono proposte sottoclassificazioni, sia per le leucemie linfocitiche, sia per quelle mieloidi (granulocitiche), basate sulle caratteristiche morfologiche e/o sulla presenza di particolari *markers* cellulari. La leucemia linfocitica acuta è distinta, sul piano morfologico, in 3 tipi (L1, L2, L3) e, sul piano biologico, in leucemia acuta a cellule T, a cellule B e a cellule non B-non T (*common* secondo Greaves *et al.*, e a cellule staminali secondo gli scriventi). A queste si deve aggiungere la leucemia a «prolinfociti», che presenta un decorso simile a quello delle leucemie acute. La distinzione in leucemia a linfociti T e leucemia a linfociti B esiste anche per le forme croniche di leucemia linfocitica.

Le leucemie mieloidi acute sono state distinte in 7 sottogruppi, indicati con sigle (M0, M1, M2, M3, M4,

M5, M6) secondo un certo ordine crescente di differenziazione della cellula blastica, in cui M3 corrisponde alla leucemia promielocitica, M5 alla leucemia acuta monocitica e M6 all'eritroleucemia. La forma cronica di questo tipo di leucemia è rappresentata dalla leucemia granulocitica cronica, la quale si accompagna quasi sempre alla presenza di cellule corredate di un *marker* cromosomico: il cromosoma Philadelphia (Ph_1). In questa malattia, è stato osservato che i precursori della serie granulocitica (promielociti e mielociti) non mostrano grosse differenze rispetto alle corrispondenti cellule normali per quanto riguarda l'attività proliferativa; al contrario, i mieloblasti si comportano come quelli della leucemia mieloide acuta, facendo intravedere la possibilità che i mieloblasti della leucemia cronica rappresentino una popolazione non omogenea di cloni cellulari, aventi diversi gradi di «leucemicità».

L'insorgenza clinica della leucemia acuta avviene quasi sempre in maniera rapida. Tuttavia, in questi ultimi anni, si vanno intensificando le osservazioni di svariate condizioni che risultano essere dei veri «stati preleucemici». Queste condizioni, indicate anche con il termine di sindromi mielodisplastiche (quali: l'anemia refrattaria, l'anemia aplastica, l'aplasia pura della serie eritroide, etc.), percorrono diverse fasi (aplasia, iperdisplasia eritroide, iperdisplasia granulocitica) prima di sfociare in una leucemia acuta manifesta, evento che si verifica in un'elevata percentuale dei casi (oltre il 70%).

Quando l'alterazione «leucemica» conduce all'espansione clonale di plasmociti, o di linfociti B che si trovano in una fase evolutiva precedente a quella di plasmacellula, crescerà un clone leucemico costituito da plasmacellule (plasmocitoma), o da elementi linfatici intermedi tra il B-linfocito e la plasmacellula (malattia di Waldenström, malattie delle catene pesanti, etc.).

Quanto sopra riportato costituisce solo un breve cenno di alcuni dei principali capitoli della patologia del m. o. per la cui trattazione *in extenso* si rimanda alle singole voci.

Bibliografia

Astaldi G., Mauri C., *Sang*, 1950, **21**, 378.
Astaldi G., Özger Topuz Ü. *et al.*, *Boll. Ist. Sieroter. Milan.*, 1980, **59**, 4.
Bessis M., *Cellules du sang. Normale et pathologique*, 1972, Masson, Paris.
Boggs D. R., *Ann. Rev. Physiol.*, 1966, **28**, 39.
Committed Stem Cells and Their Clinical Implications, in *Blood Cells*, 1979, vol. 5, n. 3.
Cronkite E. P., Vincent P. C., *Granulocytopoiesis*, in Stohlman F. ed., *Hemopoietic Cellular Proliferation*, 1970, Grune & Stratton, New York, p. 211.
Crosby W. H., *Experience with Injured and Inplanted Bone Marrow: Relation of Function to Structure*, in Stohlman F. ed., *Hemopoietic Cellular Proliferation*, 1970, Grune & Stratton, New York, p. 87.
Ebbe S., Phalen E., *Blood Cells*, 1979, **5**, 123.
Ferrata A., Storti E., *Le malattie del sangue*, 1958, Vallardi, Milano.
Fieschi A., Astaldi G., *La coltura in vitro del midollo osseo: problemi di fisiopatologia ematologica studiata con la tecnica della coltura dei tessuti*, 1946, Tipografia del Libro, Pavia.
Gavosto F., Bagnara G. P. *et al.*, *Hemolymphopoiesis: Normal and Pathological Cell Differentiation, 4° Italian Meeting for Experimental Hematology*, 1981, Esculapio, Bologna.
Hellriegel K. P., Schmalzl F., *Preleukemia: Definition and Classification*, in Schmalzl F., Hellriegel K. P., *Preleukemia*, 1979, Springer, Berlin, p. 1.
Kaufman R. M., Airò R. *et al.*, *Blood*, 1965, **26**, 720.
Lajtha L. G., *Clin. Haematol.*, 1979, **8**, 2.
Levin J., Evatt B., *Blood Cells*, 1979, **5**, 105.
Megacaryocyte Differentiation, in *Blood Cells*, 1979, **1**.
Nelson W. E., *Textbook of Pediatrics*, 1979, Saunders, Philadelphia.
Odell T. T. jr., Jackson C. W., Reiter R. S., *Acta Haematol.*, 1967, **27**, 171.
Penington D., *Blood Cells*, 1979, **5**, 5.
Peschle C., *Rev. Med.*, 1980, **31**, 303.
Pluripotent Stem Cells and Their Clinical Implications, in *Blood Cells*, 1979, vol. 5, n. 2.
Price G. B., McCulloch E. A., *Semin. Hematol.*, 1978, **15**, 283.
Quesenberry P., Levitt L., *Hematopoietic Stem Cells*, in *N. Engl. J. Med.*, I part: 1979, **14**, 755; II part: 1979, **15**, 819; III part: 1979, **16**, 868.
Red Cell Differentiation, in *Blood Cells*, 1978, vol. 4, n. 1-2.
Robinson W. A., Mangalik A., *Semin. Hematol.*, 1975, **12**, 7.
Stohlman F. jr., Quesenberry P., Tyler W. S., *Prog. Hematol.*, 1973, **8**, 259.
Till J. E., McCulloch E. A., *Radiat. Res.*, 1961, **14**, 213.
Wintrobe M. M., *Textbook of Haematology*, 1975, Lea & Febiger, Philadelphia.

GIOVANNI ASTALDI E ROMANO AIRÒ

TRAPIANTI DI MIDOLLO OSSEO

Definizione

Si definisce innesto o trapianto di m. o. l'infusione endovenosa o intrarteriosa o endoperitoneale di una sospensione di cellule midollari in un organismo nel quale esse possano attivamente riprodursi dando origine ad elementi ematici maturi.

Fondamenti biologici

Nel 1951 Lorenz e coll. dimostravano che la morte di topi trattati con dosi letali di radiazioni poteva essere evitata mediante la somministrazione di sospensione di m. o. di topo. Tale osservazione costituì il punto di partenza di un gran numero di ricerche compiute in numerosi laboratori sul meccanismo mediante il quale il tessuto midollare esplica la sua azione protettiva contro il danno da radiazioni.

In un primo tempo essa veniva attribuita, analogamente a quanto si faceva per l'azione degli omogenati di milza, alla presenza, nel materiale iniettato, di un fattore umorale, capace di evocare o stimolare la rigenerazione del m. o. (Jacobson).

Congdon e Lorenz stessi, infatti, ritenevano «altamente improbabile» che le cellule midollari iniettate ripopolassero il m. o. del topo e si trasformassero in cellule che ripopolavano i linfonodi, i noduli splenici e il timo del topo.

Nel 1954 Barnes e Loutit comunicavano, però, alcune osservazioni tendenti a dimostrare che l'ipotesi dell'attecchimento delle cellule iniettate e della ripopolazione da parte di esse del m. o. doveva essere rivalutata, e ben presto una vasta serie di esperienze provava che tale ipotesi era sostanzialmente giusta.

Lindsley e coll., iniettando a ratti irradiati m. o. di ratti di una varietà i cui eritrociti differivano antigenicamente, trovarono che la maggior parte degli eritrociti apparteneva al tipo del donatore. Makinodan, iniettando m. o. di ratto in topi irradiati trovò che gli eritrociti circolanti erano di ratto.

Ancora più suggestivi appaiono gli accorgimenti adottati per l'identificazione dei leucociti.

Ford e coll. iniettarono a topi irradiati m. o. di topi di un ceppo caratterizzato dalla possibilità di identificare, nelle cellule in divisione, un cromosoma di forma e dimensioni particolari, e poterono constatare che, dopo il trapianto, la maggior parte delle cellule in divisione nel m. o. e nella milza apparteneva al tipo del donatore. L'identificazione cromosomica venne da essi usata anche in esperienze di trapianto ratto-topo portando alle medesime conclusioni.

Nowell e coll., invece, si valsero del fatto che i polinucleati del ratto danno un'intensa positività alla reazione istochimica per le fosfatasi alcaline, mentre quelli del

topo sono negativi. Essi, pertanto, iniettando m. o. di ratto a topi irradiati con dosi letali, trovarono che la maggior parte dei polinucleati nel sangue periferico e nel m. o. degli animali iniettati era fosfatasi-positiva. In ulteriori esperienze Smith e coll. potevano dimostrare che, trapiantando m. o. di ratto in topi irradiati, anche le piastrine circolanti risultavano essere di ratto.

Rimaneva così assodato che se si pratica la panirradiazione di un organismo e vi si iniettano cellule midollari di un altro organismo, anche di specie diversa, queste si moltiplicano e sostituiscono nella sua funzione il m. o. distrutto.

Numerosissime indagini hanno cercato di dare una risposta ai vari fondamentali problemi che si presentarono sin dall'inizio ai ricercatori. Un primo quesito riguardava le possibili modalità di innesto del m. o. Delle varie vie di introduzione, la migliore apparve essere quella venosa: infondato risultò infatti il timore che il filtro polmonare arrestasse completamente il materiale iniettato, poiché si poté constatare che le cellule introdotte superavano la barriera del piccolo circolo, e il trapianto risultava ortotopico: le cellule iniettate si insediavano, cioè, nelle sedi normalmente occupate da m. o. emopoietico.

Accanto alla via venosa, pure efficaci, sebbene in grado minore, si rivelarono l'introduzione endoperitoneale, quella intrasplenica e quella endopleurica, ma non quella intramuscolare e sottocutanea.

Un altro problema fondamentale era l'accertamento del tipo o dei tipi cellulari cui deve essere attribuito il trapianto: ricerche e considerazioni di varia natura portano oggi a concludere che nell'innesto midollare entra in gioco l'eccezionale capacità espansiva del *pool* di cellule staminali pluripotenti.

Un terzo problema, assai complesso, venne sollevato dall'affermarsi della teoria del trapianto e conseguente ripopolamento dei tessuti emopoietici, cioè il problema relativo all'andamento dei fenomeni immunitari nell'organismo ricevente.

I problemi immunologici del trapianto midollare

È ormai ben noto che il successo del mielotrapianto è condizionato dalla rimozione di due barriere immunologiche. La prima è simile a quella che si incontra in tutti gli altri trapianti d'organo o tessuto, cioè la resistenza immunologica presentata dal ricevente contro il trapianto estraneo. La seconda barriera deriva dal fatto che il mielotrapianto contiene e può produrre cellule capaci, in particolari situazioni, di avviare una reazione immunologica nei confronti del ricevente, la cosiddetta reazione da trapianto contro ospite — *Graft Versus Host* (GVH) — che è peculiare del trapianto di cellule emopoietiche. Il fatto di dover tener conto di entrambe le reazioni complica spesso l'interpretazione dei risultati dei mielotrapianti allogenici.

Nei rari casi di mielotrapianto isogenico le due barriere sono ovviamente assenti. Nei soggetti con carenza immunologica grave, come nei casi di deficienze immunitarie miste — *Combined Immune Deficiency* (CID) — la prima barriera è assente, e questi pazienti danno la migliore opportunità di ottenere informazioni sui fattori che regolano la gravità del secondo ostacolo immunologico, cioè la malattia GVH, e il suo controllo.

In presenza di differenze immunogenetiche tra donatore e ricevente è necessario attuare in quest'ultimo una qualche forma di immunosoppressione, ad eccezione dei casi di CID. La terapia immunosoppressiva del ricevente si definisce *condizionante*. L'intensità del condizionamento necessario dipende dal grado di differenza immunogenetica con il donatore. In origine, per ottenere il condizionamento si ricorreva all'irradiazione corporea totale. Successivamente sono stati introdotti i farmaci citostatici e il siero o globulina antilinfocitaria (GAL). Altri fattori, oltre all'immunosoppressione, possono influenzare il destino del mielotrapianto, cioè il numero di cellule midollari trapiantate, la presenza di reazioni GVH precoci, e la cosiddetta *formazione di spazio*.

Molto probabilmente questi fattori hanno però un ruolo importante solo se la reattività immunitaria è stata incompletamente eradicata, ciò che avviene spesso per effetto di tutti gli attuali sistemi di condizionamento. Il mezzo adottato per preparare un paziente all'allotrapianto deve avere capacità immunosoppressive e di *formazione di spazio*. Il concetto di capacità di formare spazio viene illustrato con chiarezza dalle esperienze sui roditori.

Il busulfano in dosi letali per il ratto risulta dotato di un'attività immunosoppressiva molto lieve. L'infusione di midollo isogenico, al contrario di quello allogenico, è in grado di evitare la morte dell'animale per aplasia.

D'altro canto la GAL presenta notevole capacità immunosoppressiva, ma non induce aplasia midollare. Si può considerare il busulfano un farmaco utile per *creare spazio*, ma quasi totalmente privo di attività immunosoppressiva mentre la GAL possiede proprietà opposte. Infatti è impossibile effettuare il mielotrapianto allogenico usando ciascun farmaco separatamente, ma vi si riesce con sufficiente costanza usandoli insieme.

1. *Condizionamento con panirradiazione corporea.* — Le radiazioni ionizzanti impiegate sotto forma X o γ hanno marcati effetti sui tessuti emolinfopoietici e soddisfano le richieste di immunosoppressione e di *formazione di spazio* per il mielotrapianto allogenico. La TBI (*Total Body Irradiation*) danneggia però, nell'organismo, anche sistemi diversi da quello emolinfopoietico, e la gravità è in rapporto alla dose.

Classicamente, il tipo di danno provocato è distinto in: sindrome emopoietica o midollare, sindrome gastrointestinale e sindrome cerebrale. Queste sindromi sono meglio distinte nei roditori. Nell'uomo sono state impiegate dosi di 600-1000 rad di TBI con frequenza di 5-6 rad/min.

2. *Condizionamento con citostatici.* — È stata proposta una classificazione di vari immunosoppressori a seconda di come essi modificano la sensibilità della risposta immune indotta dalla stimolazione antigenica.

I farmaci della *classe I* presentano massima efficacia nella soppressione della risposta immunitaria se somministrati subito prima dello stimolo antigenico; essi sono relativamente inefficaci dopo l'immunizzazione. Esempi di questa classe sono le radiazioni ionizzanti e un alchilante, la fenilalanina mostarda.

I farmaci della *classe II* presentano massima efficacia se vengono somministrati 12-48 h dopo la somministrazione dell'antigene. Fanno parte di questo gruppo: metotrexate, 6-mercaptopurina, citosina-arabinoside ed azatioprina (Imuran ®).

Gli agenti della *classe III* sopprimono la risposta immune, sia quando vengono somministrati prima, sia quando vengono somministrati dopo l'induzione di questa. Ne fanno parte la ciclofosfamide e la GAL.

Per quanto concerne il mielotrapianto allogenico, è stato dimostrato da tempo che esso non è possibile se il condizionamento viene effettuato con tioguanina, 6-mercaptopurina o alchilanti come la trietilenmelamina (TEM), il busulfano (Myleran ®) e simili. Un farmaco di sicura efficacia si è invece dimostrata la ciclofosfamide.

Essa è stata quindi impiegata nell'uomo sia in alternativa alla TBI, sulla quale ha diversi vantaggi, sia insieme alla TBI, e con entrambe le forme di condizionamento si impiegano i dosaggi massimi tollerati.

Nel caso della radioterapia il limite superiore della dose è determinato dalla comparsa del danno intestinale a 1000-1200 rad, mentre il dosaggio della ciclofosfamide è limitato principalmente dalla cardiotossicità. La dose totale impiegata si aggira sui 200-250 mg/kg.

3. *Condizionamento con GAL.* – Anche la GAL si è rivelata di una certa efficacia nel condizionamento per il mielotrapianto. Tuttavia, data la difficoltà di ottenere un attecchimento completo con la sola GAL, questa viene usata da sola unicamente in alcune situazioni, quali, come è discusso più avanti, l'aplasia midollare, mentre in altre, quali la leucosi acuta, è usata in associazione ad altre forme di condizionamento.

I trapianti midollari nell'uomo

Tecnica del trapianto

Con il donatore in anestesia totale, o, più spesso, in anestesia spinale, si praticano, in condizioni di sterilità chirurgica, diverse aspirazioni di midollo dalla cresta iliaca (spina iliaca anteriore superiore e spina iliaca posteriore superiore), ognuna di ca. 3 ml, fino a un volume complessivo di 250-900 ml, cioè da 10 a 15 ml di midollo/kg di peso corporeo. La sospensione midollare viene filtrata e iniettata endovena nel ricevente. Non sembrano esservi particolari controindicazioni alla donazione, ed essa, comunque, non arreca alcun danno al donatore.

Applicazioni terapeutiche

1. *Aplasie midollari.* — La dimostrazione che è possibile ottenere la ripresa dell'attività midollare in pazienti aplastici trapiantati con midollo isologo (di gemelli omozigoti) ha portato a considerare con rinnovato interesse la possibilità di trattare le aplasie midollari (v. MIELOPATIE INVOLUTIVE) con trapianto di midollo omologo. Il maggiore ostacolo rimane naturalmente la possibilità che si sviluppi una malattia GVH, cosa che può avvenire sempre anche se il midollo trapiantato è identico per quanto riguarda i *loci* HLA-A, -B e -C, nonché per il *locus* -D (v. HLA; ISTOCOMPATIBILITÀ), che controlla la reattività nelle colture miste linfocitarie (MLC). L'incompatibilità AB0 non rappresenta necessariamente una controindicazione al trapianto.

Rimane pertanto necessario sottoporre il paziente aplastico a trattamento immunosoppressivo, cosa che viene effettuata attualmente con due mezzi principali, TBI e ciclofosfamide.

La percentuale di successi, cioè di pazienti nei quali si è avuta la ripresa completa, o quasi, della mielopoiesi varia nelle casistiche dei diversi AA., ma, in molti casi, raggiunge o supera il 50%.

2. *Leucemie.* – Il trapianto di m. o. nella leucemia è basato sul concetto basilare che la popolazione leucemica può essere distrutta, insieme alle residue cellule mieloidi normali, e la risposta immune dell'organismo inibita, in modo da permettere l'attecchimento di una nuova popolazione midollare. Questi obiettivi impongono una accurata valutazione del tipo di trattamento citoriduttivo e immunosoppressivo da impiegare.

All'inizio delle esperienze in questo settore, inizio che risale ormai a circa venti anni fa, i pazienti presi in considerazione per un eventuale trapianto midollare erano quelli con leucemia acuta, sia linfatica che mieloide, in recidiva ormai resistente alla terapia e in fase terminale.

Dapprima venne usata come regime condizionante la panirradiazione (TBI) con ^{60}Co. La TBI venne in origine scelta per diversi motivi, quali: la sua azione immunosoppressiva ed antitumorale (sulla base di una larga esperienza di trapianti nell'animale); il fatto che costituiva una modalità terapeutica alla quale molti pazienti non erano stati sottoposti; il suo alto indice terapeutico. Occorre anche ricordare che la maggioranza dei pazienti erano ormai refrattari alla chemioterapia al momento del trapianto, e inoltre veniva ipotizzato che il trapianto di midollo fosse in grado di eliminare le cellule leucemiche residue grazie all'azione immunoterapeutica specifica o non specifica (*Graft-Versus-Leukemia*).

Con la sola TBI, tuttavia, la percentuale di ricadute precoci dopo il trapianto risultò molto alta, per cui venne aggiunto un pretrattamento, dapprima con sola ciclofosfamide, poi con quest'ultima preceduta da trattamento polichemioterapico convenzionale. L'esame di diverse casistiche comprendenti ormai alcune centinaia di casi di pazienti affetti da leucemia acuta in recidiva terminale trapiantati con midollo ottenuto da donatori HLA-B-D identici, trattati con TBI con o senza terapia aggiuntiva, permette di trarre alcune conclusioni: 1) la TBI da sola risulta inadeguata nei pazienti con leucemia resistente in quanto sopravvengono recidive (è importante rilevare che le recidive, in alcuni casi, sembrano essere dovute a cellule leucemizzate del donatore); 2) il trattamento con alte dosi di ciclofosfamide e TBI, con o senza polichemioterapia convenzionale, sembra permettere la sopravvivenza a lungo termine senza elementi leucemici rivelabili in ca. il 15% dei pazienti; 3) i tentativi di diminuire la percentuale delle recidive aumentando l'intensità della chemioterapia precedente al trapianto non hanno successo; 4) le principali cause di insuccesso nei pazienti con leucemia acuta trapiantati con midollo allogenico compatibile sono rappresentate dalla morte per polmonite interstiziale e dall'impossibilità di impedire la recidiva del processo leucemico; 5) non è possibile valutare se un'eventuale azione *Graft-Versus-Leukemia* del midollo trapiantato abbia effetto antileucemico a causa dell'elevato grado di mortalità associato alla *Graft-Versus-Host disease* nei pazienti leucemici.

I pazienti nei quali queste esperienze sono state condotte erano sempre in recidiva e in stato molto avanzato della malattia. In essi, quando non vanno incontro a recidive precoci o non soccombono per la GVH, si ha tuttavia il pericolo costante delle infezioni che rappresentano la principale complicanza della lunga fase di deficienza immunologica che accompagna il periodo iniziale del chimerismo.

I risultati in complesso insoddisfacenti ottenuti con il trapianto di midollo allogenico nei leucemici acuti in fase terminale hanno indotto alcuni gruppi di studio a vedere se è possibile migliorare le prospettive di impiego del trapianto di m. o. nella leucemia acuta praticando il trapianto in pazienti in piena remissione clinico-ematologica. Benché i risultati in proposito non possano ancora essere considerati definitivi, i diversi centri in cui queste esperienze sono state condotte sono concordi nel riferire che il trapianto effettuato durante la remissione dà luogo a una sopravvivenza mediana molto superiore a quella ottenibile effettuando il trapianto in recidiva. Ancora più importante è il fatto che confrontando due gruppi di pazienti, uno di leucemia mieloide acuta (LMA) trapiantata in remissione ed uno di LMA mantenuto in trattamento polichemioterapico convenzionale, la durata media della remissione sembra essere molto più prolungata in quello dei pazienti trapiantati. Ciò potrebbe significare che, nei

leucemici per i quali è disponibile un donatore di midollo compatibile, dovrebbe essere possibile considerare il trapianto di midollo come un'effettiva alternativa al trattamento chemioimmunoterapico convenzionale.

Va infine ricordato che il trapianto di midollo è stato preso in considerazione, in tempi molto recenti, per il trattamento della leucemia mieloide cronica (LMC) non in fase blastica. Il trapianto di midollo in soggetti con LMC, usando gemelli monocoriali come donatori, ha permesso di ottenere in questi pazienti una mielopoiesi normale senza alcuna metafase residua con cromosoma Philadelphia. C'è la concreta possibilità che questi pazienti siano effettivamente guariti, anche se in questi casi occorre essere molto cauti nel trarre conclusioni.

V. anche: LEUCEMIE (VIII, 1633).

3. *Deficienze immunitarie miste.* - Nelle gravi insufficienze immunologiche congenite indicate come *Combined Immune Deficiency* (CID), i bambini presentano completa assenza della sintesi di anticorpi e mancano completamente sia di linfociti B che di linfociti T.

I piccoli pazienti soggiacciono a ogni genere di infezioni e la malattia è costantemente fatale. È stato osservato che in questi casi il trapianto di m. o., come sorgente di cellule staminali immunocompetenti, permette la ricostituzione delle capacità immunologiche del paziente. In questi casi occorre tener conto essenzialmente di una sola barriera, quella del trapianto contro l'ospite.

Le esperienze sinora descritte hanno dato nella grande maggioranza esito positivo e le eventuali reazioni GVH sono risultate controllabili. Risultati positivi sono stati anche descritti in queste forme con innesti di cellule di fegato e di timo fetale.

V. anche: IMMUNODEFICIENZE (VII, 1463).

Bibliografia

Barnes D. W. H., Loutit J. F., *Radiobiol. Symp.*, 1954, Butterworths, London, p. 134.
Blume K. G. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1980, **302**, 1041.
Bortin M. M., *Transplantation*, 1970, **9**, 571.
Congdon C. C., Lorenz E., *Am. J. Physiol.*, 1954, **176**, 297.
Fefer A. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1979, **300**, 333.
Ford C. E., Hamerton J. L. *et al.*, *Nature*, 1956, **177**, 452.
Jacobson L. D., *Cancer Res.*, 1952, **12**, 315.
Lindsley D. L., Odell T. T., Tausche F. G., *Proc. Exp. Biol. Med.*, 1955, **90**, 512.
Lorenz E., Uphoff D. *et al.*, *J. Natl. Cancer Res.*, 1951, **12**, 197.
Makinodan T., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1956, **92**, 174.
Nowell P. C., Cole J. L. *et al.*, *Cancer Res.*, 1956, **16**, 258.
Powles R. L., Morgenstern G. *et al.*, *Lancet*, 1980, **I**, 1047.
Sanders J. E., Thomas E. D., *Clin. Haematol.*, 1978, **7**, 295.
Santos G. W., *Adv. Intern. Med.*, 1979, **24**, 157.
Smith L. L. *et al.*, *Cancer Res.*, 1956, **17**, 367.
Speck B., Gluckman E. *et al.*, *Clin. Haematol.*, 1978, **7**, 611.
Storb E., Thomas E. D., *Clin. Haematol.*, 1978, **7**, 597.

UMBERTO TORELLI

MIDOLLO SPINALE

F. *moelle épinière.* - I. *spinal cord.* - T. *Medulla spinalis.* - S. *médula espinal.*

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Anatomia	MIDOLLO SPINALE; MENINGI; EXTRAPIRAMIDALE SISTEMA (VI, 479); MOTORIO SISTEMA; NEUROVEGETATIVO SISTEMA; PIRAMIDALE SISTEMA; SENSITIVO SISTEMA
Angiomi midollari	MIDOLLO SPINALE
Aracnoiditi	MENINGITI; MIDOLLO SPINALE
Ascessi	MIDOLLO SPINALE
Atassia	ATASSIA (II, 1481)
Atrofia muscolare progressiva spinale infantile o giovanile	DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE (V, 464)
Chirurgia	MIDOLLO SPINALE
Citoarchitettonica	MIDOLLO SPINALE
Compressioni midollari	MIDOLLO SPINALE
Defecazione	DEFECAZIONE (IV, 2022)
Disturbi degli sfinteri	INCONTINENZA FECALE (VII, 1713); INCONTINENZA URINARIA (VII, 1720)
Ematomi meningei	MENINGI
Ematomielia	EMATOMIELIA (V, 1149); MIDOLLO SPINALE
Embolia gassosa	SUBACQUEA MEDICINA
Emiplegia	EMIPLEGIA (V, 1313); MIDOLLO SPINALE
Emorragia meningea	MENINGI
Encefalomieliti acute disseminate	ENCEFALITI (V, 1673)
Ependimomi	MIDOLLO SPINALE; NERVOSO TESSUTO, *tumori*
Eredoatassie	EREDOATASSIE (VI, 15)
Ernia del disco	ERNIA DEL DISCO (VI, 120); MIDOLLO SPINALE, *chirurgia*
Fisiologia	MIDOLLO SPINALE; EXTRAPIRAMIDALE SISTEMA (VI, 491); LIQUOR (VIII, 2168); MOTORIO SISTEMA; NERVOSO SISTEMA, *fisiologia*; NEUROVEGETATIVO SISTEMA; PIRAMIDALE SISTEMA; RIFLESSI NERVOSI; SENSITIVO SISTEMA
Flogosi	MIELITI; MENINGITI
Funicoliti	RADICOLITI; MIDOLLO SPINALE
Lamine	MIDOLLO SPINALE, *anatomia*; *fisiologia*
Laminectomia	MIDOLLO SPINALE
Locomozione	LOCOMOZIONE (VIII, 2312)
Malattie demielinizzanti	DEMIELINIZZANTI MALATTIE (IV, 2083); ENCEFALITI (V, 1642)
Malattie vascolari	MIDOLLO SPINALE; EMATOMIELIA (V, 1149)
Malformazioni	COLONNA VERTEBRALE (IV, 613); MIDOLLO SPINALE; MENINGOCELE; SIRINGOBULBIA E SIRINGOMIELIA; SPINA BIFIDA
Malformazioni vascolari	MIDOLLO SPINALE, *chirurgia*
Meningiomi	MENINGIOMI; MIDOLLO SPINALE; NERVOSO TESSUTO, *meningiomi*
Meningi spinali	MENINGI
Meningocele e mielomeningocele	MIDOLLO SPINALE; MENINGOCELE
Mieliti	MIELITI; NEUROSIFILIDE
Mieloarchitettonica	MIDOLLO SPINALE
Mielografia	MIELOGRAFIA
Mieloscintigrafia	SCINTIGRAFIA
Mielosi funicolare	MIELOSI FUNICOLARE
Minzione	MINZIONE
Monoplegia	MONOPLEGIA
Morbo di Pott	COLONNA VERTEBRALE (IV, 661); MIDOLLO SPINALE
Neuromielite ottica	NEUROMIELITE OTTICA
Pachimeningite cervicale ipertrofica	PACHIMENINGITI; MIDOLLO SPINALE
Paralisi	MIDOLLO SPINALE; PARALISI E PARESI
Paralisi ascendente acuta	LANDRY, PARALISI ASCENDENTE DI (VIII, 967)
Paralisi spinale spastica di Erb	PARALISI SPINALE SPASTICA DI ERB

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA

SOMMARIO

Configurazione esterna

Il midollo spinale ha la forma di un cordone approssimativamente cilindrico, con due appiattimenti: l'uno dorsale, più lieve, l'altro ventrale, più pronunciato; nella sua estremità caudale esso si assottiglia a forma conica, formando il cono midollare. Il m. s. è situato nel canale vertebrale (v. COLONNA VERTEBRALE) ed è circondato dalle meningi e dagli spazi da esse delimitati (v. MENINGI); si estende per una lunghezza di 40-45 cm, dallo spazio tra il margine inferiore del foro occipitale e l'atlante fino al disco intervertebrale tra la I e la II vertebra lombare, nell'uomo, e fino a circa la metà della II vertebra lombare nella donna.

Il cono midollare si prolunga nel sottile *filum terminale* (dello spessore di ca. 1 mm e della lunghezza di ca. 24-25 cm) il quale percorre il canale sacrale e si fissa, con un allargamento a forma di spatola, sul periostio della superficie dorsale della II vertebra coccigea.

Il m. s. non ha lo stesso spessore per tutta la sua lunghezza, ma presenta 2 rigonfiamenti: l'*intumescentia cervicalis*, o rigonfiamento cervicale, che va dalla III vertebra cervicale fino alla III vertebra dorsale e comprende gli ultimi 4 mielomeri cervicali e i primi 2 mielomeri dorsali; e l'*intumescentia lumbalis*, o rigonfiamento lombare, che va dalla IX vertebra dorsale fino alla I lombare e comprende i 5 mielomeri sacrali.

Il m. s. è diviso, per tutta la sua lunghezza, in due metà simmetriche, da un solco penetrante in profondità sulla faccia ventrale, *fissura mediana ventralis*, e da un solco più superficiale sulla faccia dorsale, *sulcus medianus dorsalis*; ognuna di queste due metà presenta, lateralmente alla *fissura mediana ventralis*, un solco piatto, fittamente crivellato, dal quale fuoriescono i filamenti radicolari delle radici ventrali, in 2-3 file contigue; lateralmente al *sulcus medianus dorsalis* vi è un altro solco (*sulcus dorsolateralis*) nel quale penetrano, in un'unica serie, i filamenti radicolari delle radici dorsali. Nelle porzioni cervicale e dorsale del m. s., tra il *sulcus medianus dorsalis* e il *sulcus dorsolateralis*, si trova un altro solco (*sulcus intermedius dorsalis*).

A differenza della colonna vertebrale, il m. s. non presenta una suddivisione metamerica, la quale però gli viene ugualmente attribuita, in base alla fuoruscita bilaterale e simmetrica, ad intervalli più o meno regolari, dei nervi spinali (fig. 1).

Nell'uomo vi sono 31 paia di nervi spinali; essi vengono denominati a seconda del forame intervertebrale attraverso il quale fuoriescono dal canale vertebrale. Il primo paio fuoriesce tra l'osso occipitale e l'atlante, l'ultimo paio tra la I e la II vertebra coccigea. I nervi spinali vengono suddivisi in: 8 cervicali, 12 toracici o dorsali, 5 lombari, 5 sacrali e 1 coccigeo. Il numero d'ordine dei nervi cervicali corrisponde a quello della vertebra al di sopra della quale essi fuoriescono dal rachide (ad eccezione dell'VIII, che fuoriesce tra la VII cervicale e la I toracica); i nervi toracici e lombari vengono designati a seconda della vertebra al di sotto della quale essi fuoriescono.

Il m. s. viene suddiviso in 4 porzioni, secondo l'emissione dei nervi spinali (e non secondo la sua posizione nel canale vertebrale): il midollo cervicale (*pars cervicalis*), il midollo toracico (*pars thoracalis*), il midollo lombare (*pars lumbalis*) e il midollo sacrale (*pars sacralis*), corrispondente al cono midollare.

Rapporti topografici del midollo e delle radici spinali con la colonna vertebrale

Poiché il m. s. finisce all'altezza della II vertebra lombare, ne consegue che i punti di emergenza delle radici spinali non si trovano alla stessa altezza dei corrispondenti fori intervertebrali. Mentre le prime fibre radicolari decorrono quasi orizzontalmente, le radici che fuoriescono al di sotto della *intumescentia lumbalis* presentano un decorso verticale, formando così, nel loro complesso, la *cauda equina*.

Per ottenere il numero d'ordine di una data radice, in rapporto all'apofisi spinosa a livello della quale essa emerge dal m. s.

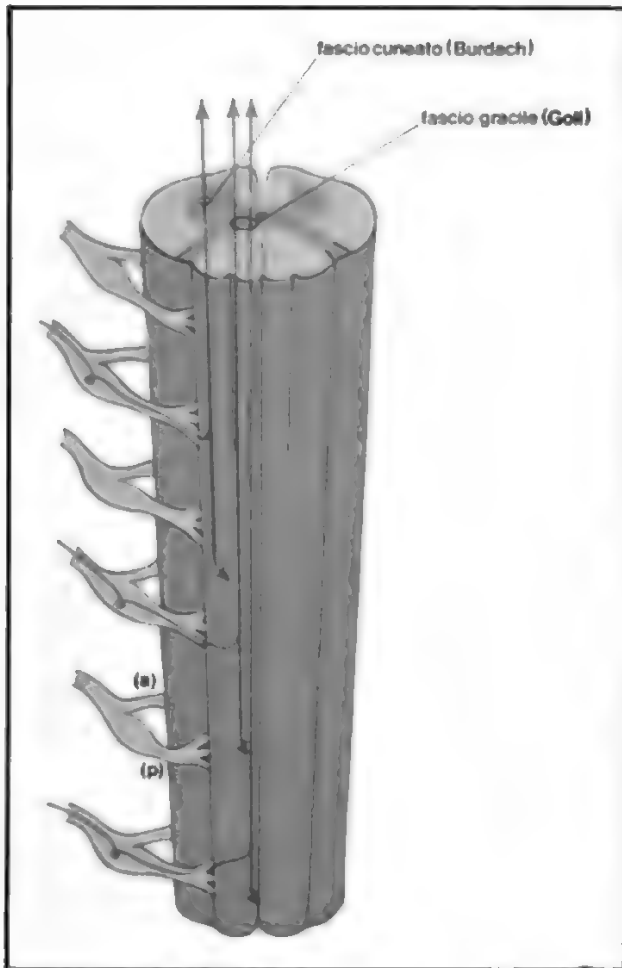



Fig. 1. Veduta schematica del m. s. osservato dalla faccia dorsale. Sono indicate le radici anteriori (a) e posteriori (p) dei nervi spinali. Le frecce indicano alcuni fasci di associazione del cordone posteriore del m. s. (*Da Cavallotti e Amenta*).

sono sufficienti, per esigenze pratiche, le regole di Chipault, secondo le quali bisogna aggiungere, nell'adulto, al numero d'ordine dell'apofisi spinosa, le seguenti cifre: nella porzione cervicale 1, nella parte superiore della colonna dorsale 2, dalla VI alla IX vertebra dorsale 3; il primo segmento lombare trovasi a livello della metà superiore della X vertebra dorsale, gli altri 4 segmenti lombari si trovano a livello della XI e XII vertebra dorsale. I segmenti sacrali sono localizzati a livello della I lombare e il cono midollare termina all'altezza dello spazio tra la I e la II lombare (fig. 2).

Configurazione interna

Una sezione trasversale attraverso il m. s. (fig. 3) permette di distinguere, ad occhio nudo, una zona centrale a forma di H, di colore grigio-bruno (sostanza grigia), circondata da una zona di colore bianco-giallastro (sostanza bianca).

La *fissura ventralis* e il sottile *septum dorsale*, che ha origine dal *sulcus medianus dorsalis*, dividono il midollo in due metà simmetriche che sono collegate, tra loro, da un sottile ponte (*commissura medullae spinalis*). Questa commessura si distingue in una parte bianca, ventrale (*commissura alba*), e una parte grigia, dorsale (*commissura grisea*); la *commissura medullae spinalis* racchiude il canale centrale con la *substantia gelatinosa centralis*.

La sostanza grigia mostra in sezione una certa rassomiglianza con una farfalla ad ali aperte; essa forma in ambedue i lati del midollo un rigonfiamento ventrale (corno ventrale o anteriore) e uno più esile dorsale (corno dorsale o posteriore), mentre la parte interposta tra il corno ventrale e il corno dorsale prende il nome di parte intermedia (fig. 4, *A* e *B*).

Poiché la sostanza grigia percorre il midollo in tutta la sua lunghezza, le varie parti di essa che, in sezione, hanno la forma di corna, hanno longitudinalmente una configurazione che può paragonarsi ai piedi di una colonna scanalata, e prendono pertanto il nome di colonne grigie.

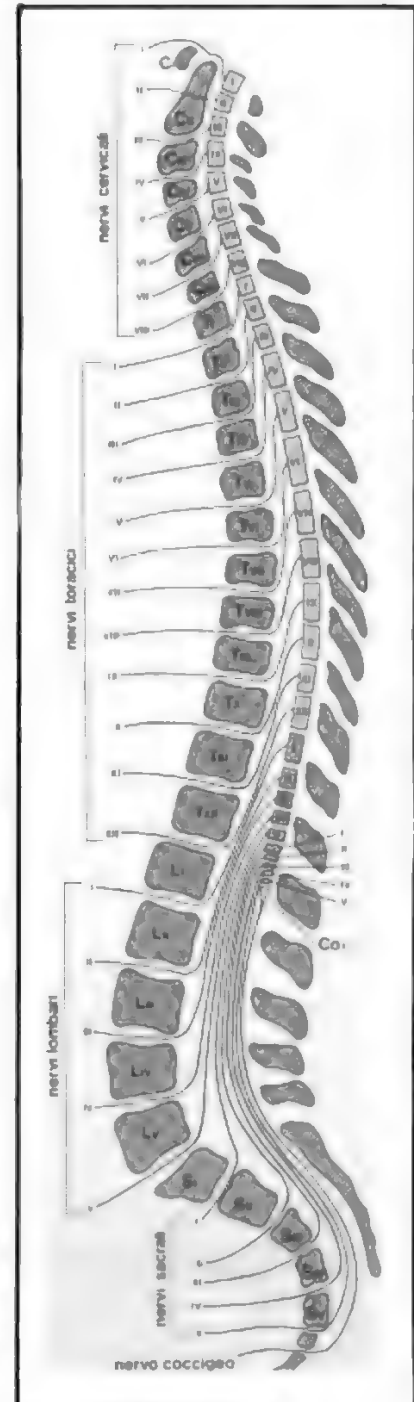



Fig. 2. Schema dei rapporti topografici dei segmenti del m. s. e delle radici dei nervi spinali con la colonna vertebrale (corpi vertebrali ed apofisi spinose).

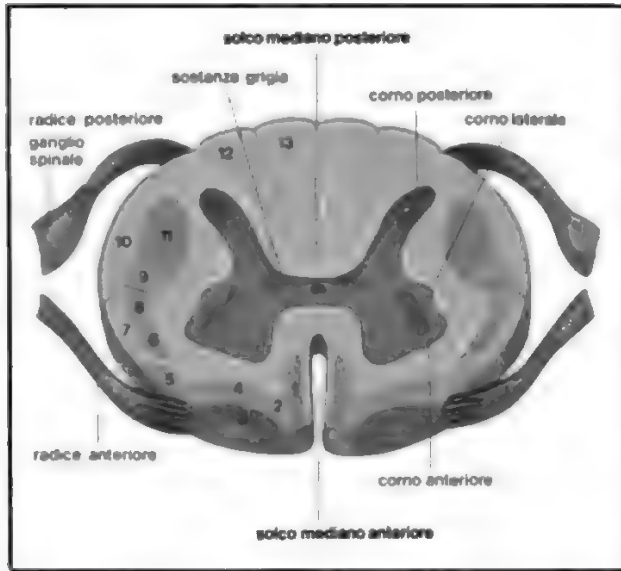



Fig. 3. Topografia dei fasci nervosi del m. s.: 1) via della motilità volontaria (fascio piramidale): contingente anteriore; 2) fascio vestibolospinale; 3) fascio spinotalamico anteriore; 4) fascio tettospinale; 5) fascio olivospinale; 6) fascio spinotettale; 7) fascio spinocerebellare ventrale; 8) fascio spinotalamico laterale; 9) fascio rubrospinale; 10) fascio spinocerebellare dorsale; 11) via della motilità volontaria (fascio piramidale): contingente laterale; 12) fascicolo cuneato; 13) fascicolo gracile. (*Da Cavallotti e Amenta*).

Nel midollo dorsale, tra la colonna ventrale e la colonna dorsale, si trova anche una colonna laterale. Nella parte superiore del midollo dorsale e in tutto il midollo cervicale, la sostanza grigia, situata nell'angolo tra la colonna laterale e la colonna dorsale, si scinde in una rete di trabecole, attraversata da sostanza bianca e designata col nome di *formazione reticolare*.

La colonna anteriore forma un rigonfiamento breve e largo, di differente spessore nei vari segmenti del m. s.; la colonna dorsale differisce da quella ventrale, non solo per la sua forma più esile, ma anche per una speciale configurazione: essa s'inizia con una base piuttosto larga, si assottiglia nella parte detta *isthmus columnae dorsalis*, si rigonfia di nuovo nella parte detta *caput columnae dorsalis*, per assottigliarsi infine in una sottile striscia, diretta verso il *sulcus dorsolateralis* (*crista columnae dorsalis*), la quale giunge fin quasi alla superficie libera del midollo e da questa rimane separata da una zona di sostanza bianca (zona terminale di Lissauer).

La *crista columnae dorsalis* è formata dalla *substantia spongiosa*, mentre il *caput columnae dorsalis*, interno ad essa, è formato essenzialmente dalla *substantia gelatinosa dorsalis* (di Rolando), riconoscibile per il diverso colore e la diversa consistenza. La parte della *columna dorsalis*, contigua alla superficie interna concava della *substantia gelatinosa dorsalis*, presenta i tipici caratteri della sostanza grigia: essa contiene in tutti i segmenti del midollo le fibre longitudinali, che vengono denominate complessivamente *fascio longitudinale della colonna posteriore*.

La sostanza bianca avvolge completamente la sostanza grigia, in modo che questa non raggiunge in alcun punto la superficie libera del midollo. In questo involucro di sostanza bianca si distinguono, in ambedue i lati, 2 *fasciculi*: un *fasciculus ventrolateralis*, situato tra la *fissura mediana ventralis* e il *sulcus dorsolateralis*, e un *fasciculus dorsalis*, situato tra il *sulcus dorsolateralis* e il *sulcus medianus dorsalis*. Nei segmenti craniali del midollo il *fasciculus dorsalis* è diviso dal *sulcus intermedius dorsalis* in una porzione mediale, più piccola (parte mediale del fascicolo dorsale o *fasciculus gracilis* di Goll), e in una porzione laterale, più grande (parte laterale del fascicolo dorsale o *fasciculus cuneatus* di Burdach).

La sostanza bianca è formata essenzialmente da fibre nervose che decorrono per la maggior parte in senso longitudinale e vengono perciò sezionate nei tagli trasversali; soltanto le fibre che penetrano o che fuoriescono dalla sostanza grigia presentano un decorso obliquo, che diviene pressoché orizzontale nella *commissura alba*. Il comportamento in sezione della sostanza grigia varia, per forma e grandezza, rispetto alla sostanza bianca, a seconda dell'altezza della sezione; questo comportamento è così caratteristico che in base ad esso è possibile dire, con sufficiente esattezza, a quale altezza sia praticata una sezione trasversale (fig. 5, *A*, *B*, *C*, *D*).

La sostanza grigia va continuamente aumentando dall'estremità del cono midollare fino alla metà del rigonfiamento lombare, subisce nel midollo dorsale una considerevole diminuzione, aumenta di nuovo notevolmente nel rigonfiamento cervicale, per ridursi ancora nella porzione craniale del midollo cervicale. Si può affermare in senso generale che la sostanza grigia è, nelle sezioni trasversali, tanto più estesa quanto maggiore è il numero delle fibre radicolari che fuoriescono a quella data altezza; pertanto la sostanza grigia presenta il massimo sviluppo in corrispondenza dei due rigonfiamenti dai quali hanno origine i nervi per gli arti. La sostanza bianca presenta un comportamento del tutto diverso: in corrispondenza del cono midollare essa consiste soltanto in un sottile orlo; va quindi costantemente aumentando

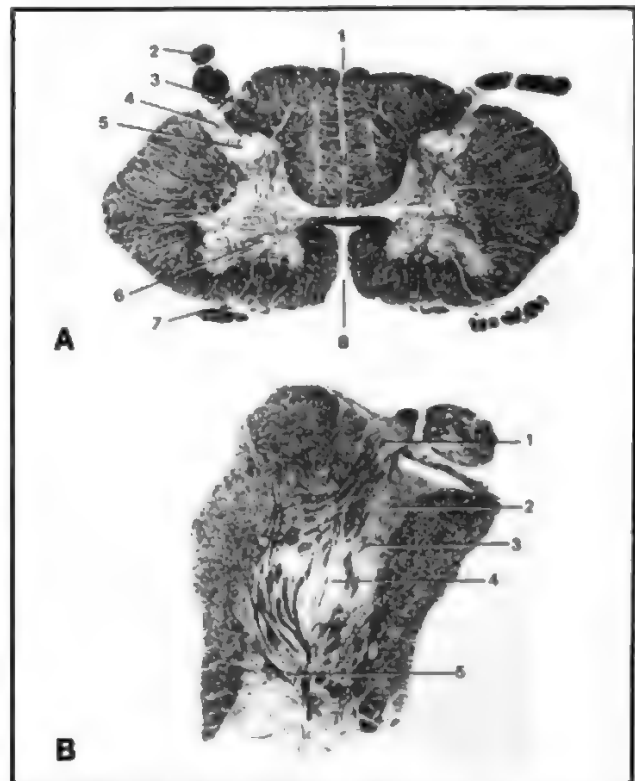



Fig. 4. Sezione del m. s. umano (*pars cervicalis*; colorazione secondo Weigert). *A*) Sezione totale: 1) solco mediano dorsale; 2) radice dorsale; 3) zona d'entrata della radice; 4) zona terminale; 5) sostanza gelatinosa dorsale; 6) colonna ventrale; 7) radice anteriore; 8) fessura mediana anteriore. *B*) Particolare della colonna dorsale: 1) zona d'entrata della radice; 2) zona terminale; 3) sostanza spongiosa dorsale; 4) sostanza gelatinosa dorsale; 5) fascicolo longitudinale della colonna dorsale. (*Da Clara*).

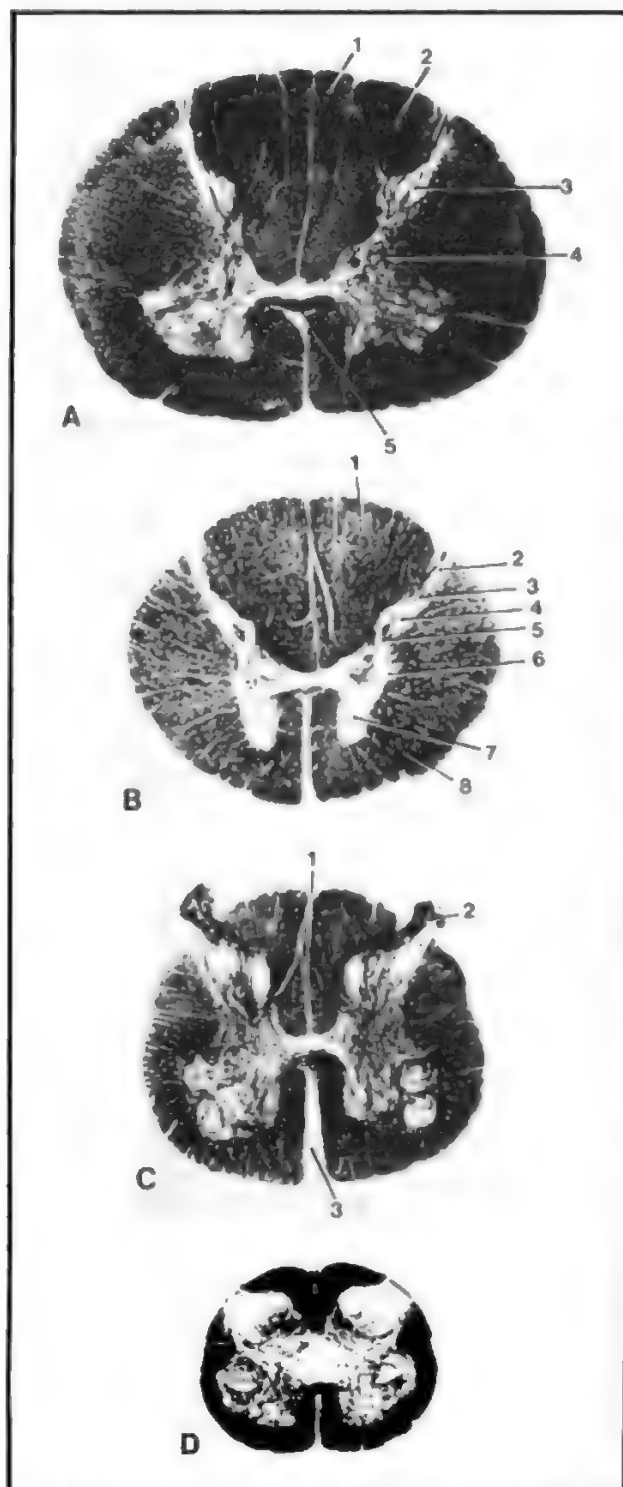



Fig. 5. Sezione di m. s. umano a diversi livelli. *A*) A livello della *intumescentia cervicalis* (Cvii): 1) parte mediale del fascicolo dorsale (Goll); 2) parte laterale del fascicolo dorsale (Burdach); 3) sostanza gelatinosa dorsale; 4) formazione reticolare; 5) commessura bianca anteriore. *B*) A livello della *pars thoracalis* (Txii): 1) fascicolo dorsale; 2) zona terminale; 3) sostanza spongiosa; 4) sostanza gelatinosa dorsale; 5) istmo della colonna dorsale; 6) colonna laterale; 7) colonna ventrale; 8) fascicolo anterolaterale. *C*) A livello della *intumescentia lumbalis* (Liii): 1) solco mediano dorsale; 2) radice dorsale; 3) fessura mediana anteriore. *D*) A livello della *pars sacralis* (Siii). (*Da Clara*).

in senso craniale, subendo una insignificante diminuzione soltanto tra il III nervo lombare e il XII dorsale.

In corrispondenza dell'emergenza del IV nervo lombare, la sostanza grigia e la bianca hanno pressappoco la stessa estensione; più cranialmente la sostanza bianca ha un'estensione maggiore di quella grigia.

Citoarchitettonica della sostanza grigia

Generalità

I metodi di studio delle cellule che costituiscono la sostanza grigia del m. s. sono diversi. Le ricerche fondamentali sulla citoarchitettonica dei neuroni midollari sono state fornite, tra la fine del sec. xix e gli inizi del xx, dalle cosiddette tecniche di neuroistologia classica, e cioè:

a) tecniche per evidenziare i prolungamenti dei neuroni (impregnazione argentica di Golgi);

b) tecniche per evidenziare la sostanza tigroide (cioè il reticolo endoplasmatico delle cellule nervose o sostanza di Nissl);

c) tecniche per l'evidenziazione delle neurofibrille (impregnazione argentica con nitrato di argento o proteinato di argento-protargolo, secondo Cajal o Bodian).

Mediante tecniche di impregnazione argentica (metodo di Del Rio Hortega) o di impregnazione aurica (metodo al cloruro d'oro di Cajal) è stata anche analizzata la disposizione degli elementi gliali nel m. s.

Da un accurato esame della morfologia funzionale della sostanza grigia del m. s. risulta evidente una sua divisione in colonne cellulari o nuclei.

Con la denominazione di *nuclei di sostanza grigia* definiamo gruppi cellulari più o meno delimitati, con caratteristiche citologiche comuni e che partecipano ad una medesima funzione.

Partendo dalle corna posteriori distinguiamo i seguenti nuclei:

1) nuclei sensitivi: occupano le corna posteriori della sostanza grigia del m. s. e intervengono nell'elaborazione di informazioni afferenti o sensitive;

2) nuclei visceromotori: occupano la colonna intermedio-laterale della sostanza grigia del m. s. a livello dei mielomeri Cviii-Lii, nonché una piccola porzione alla base delle corna anteriori a livello dei mielomeri Sii-Siv;

3) nuclei somatomotori: occupano le corna anteriori della sostanza grigia midollare. Le cellule di tali nuclei intervengono nel controllo della muscolatura volontaria dell'organismo.

Nuclei sensitivi

A livello delle corna posteriori della sostanza grigia del m. s. termina la maggior parte delle fibre afferenti il cui corpo cellulare è posto nel ganglio spinale.

Distinguiamo i seguenti nuclei sensitivi.

1. *Sostanza gelatinosa*. – La sostanza gelatinosa di Rolando è posta all'apice del corno posteriore del m. s. È costituita da piccoli neuroni. La sostanza gelatinosa si estende per tutta la lunghezza del m. s. anche se presenta il maggiore sviluppo a livello del rigonfiamento cervicale.

Tra la sostanza gelatinosa e la porzione esterna del m. s. ritroviamo, in senso anteroposteriore, il *nucleo posteromarginale* e il *fascicolo dorsolaterale di Lissauer* (o più semplicemente zona di Lissauer). La zona di Lissauer è un piccolo fascio di fibre nervose, scarsamente mielinizzate, poste lateralmente all'ingresso delle radici dorsali del nervo spinale nel midollo (fig. 6).

La sostanza gelatinosa è costituita soprattutto da neuroni del II tipo di Golgi.

A livello della sostanza gelatinosa e del tratto di Lissauer terminano le fibre nervose che trasportano la sensi-

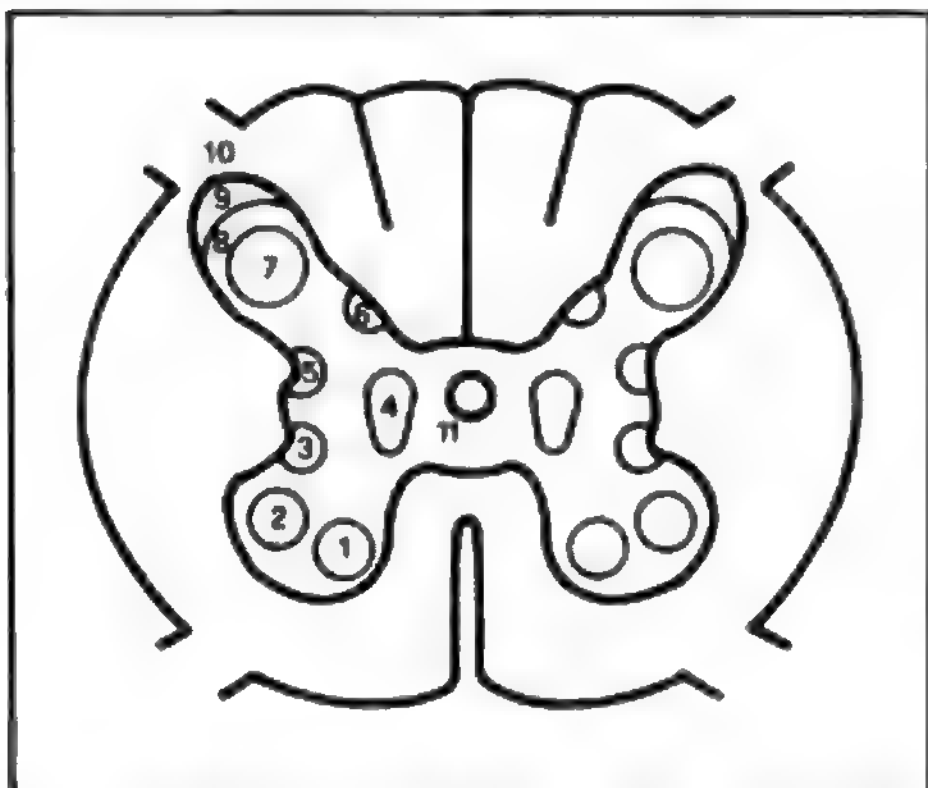



Fig. 6. Rappresentazione schematica delle colonne cellulari presenti nella sostanza grigia del m. s. 1) Nucleo o colonna anterointerno; 2) nucleo o colonna anteroesterno; 3) nucleo o colonna visceromotore; 4) nucleo o colonna viscerale afferente; 5) nucleo o colonna di Bechterew; 6) nucleo o colonna di Clarke; 7) nucleo proprio del corno posteriore; 8) sostanza gelatinosa di Rolando; 9) strato zonale di Waldeyer; 10) zona di Lissauer; 11) canale ependimale. (*Da Cavallotti e Amenta*).

bilità termodolorifica, e che a questo livello contraggono sinapsi con i dendriti delle cellule della sostanza gelatinosa.

Tuttavia la sostanza gelatinosa non deve essere considerata come un semplice nucleo di relè attraverso cui le informazioni termodolorifiche raggiungono i centri superiori. Infatti la sostanza gelatinosa riceverebbe informazioni dai centri superiori (in particolare dalla corteccia cerebrale) che consentirebbero di modulare e modificare la trasmissione sinaptica a livello di essa.

2. *Nucleo proprio.* – Quasi tutta la sostanza grigia del corno posteriore è occupata dal nucleo proprio (o nucleo principale del corno posteriore).

Il nucleo proprio è costituito da cellule nervose di piccola taglia (neuroni con funzioni associative) e da grossi elementi cellulari.

In tale nucleo terminano fibre nervose afferenti i cui corpi cellulari sono localizzati nei gangli spinali, deputate al trasporto della sensibilità tattile cosiddetta mal discriminata e termodolorifica. Tali fibre in parte entrano in contatto con gli elementi di associazione che trasmetteranno informazioni tattili e termodolorifiche ad altre porzioni della sostanza grigia del m. s. (fornendo così la base anatomica d'importanti attività riflesse), in parte terminano in rapporto con neuroni i cui assoni, abbandonata la sostanza grigia del m. s., raggiungeranno altri centri nervosi.

Inoltre al nucleo proprio giungono fibre nervose correlate con la motilità volontaria (fibre del fascio piramidale) che entrano in rapporto sinaptico con i piccoli neuroni del nucleo stesso. Da tali cellule nervose originano assoni che senza abbandonare la sostanza grigia contrarranno sinapsi con i motoneuroni delle corna anteriori.

3. *Nucleo dorsale.* – Il nucleo dorsale (o colonna di Clarke) è un piccolo nucleo posto alla base del corno posteriore del m. s., in posizione mediale. La colonna di Clarke si estende dal mielomero CVIII al mielomero LII-LIII. Presenta la sua maggiore estensione in corrispondenza dei segmenti midollari TXII e LI.

Strutturalmente il nucleo è costituito da grossi neuroni ricchi di sostanza tigroide, col nucleo disposto eccentricamente.

Il nucleo dorsale riceve afferenze di origine gangliare di natura propriocettiva (cioè correlate con il senso dell'equilibrio). Le informazioni che raggiungono il nucleo provengono dai corpuscoli articolari, dai fusi neuromuscolari e dagli organi muscolotendinei di Golgi, posti nella compagine dell'apparato locomotore.

Sebbene la colonna di Clarke sia diffusa solo ai mielomeri CVIII-LII, fibre provenienti da radici nervose non corrispondenti raggiungono ugualmente tale nucleo.

Dai neuroni del nucleo originano fibre nervose che raggiungeranno il cervelletto.

Alcuni AA. hanno ammesso l'esistenza di un nucleo di Bechterew, localizzato alla base del corno posteriore della sostanza grigia del m. s., in posizione laterale, e deputato alla ricezione e alla trasmissione di informazioni di natura propriocettiva. Tale nucleo non viene descritto nella letteratura più recente.

4. *Nucleo viscerale afferente.* – Esiste alla base del corno posteriore del m. s., in posizione laterale, un nucleo localizzato nei mielomeri toracici e nei primi mielomeri lombari, nonché nei mielomeri SII-SIV. Tale nucleo, costituito da elementi cellulari di grossa taglia, viene posto in relazione con la ricezione di impulsi afferenti che, originati dai visceri, raggiungono il S.N.C. Dalle cellule del nucleo viscerale afferente originano fibre nervose dirette ai vicini nuclei motori viscerali (riflessi viscerali) e ai centri superiori del nevrasse.

Nuclei motori

1. *Nuclei visceromotori.* – I nuclei visceromotori presiedono al controllo del funzionamento del sistema nervoso vegetativo. Tali nuclei sono posti nella regione intermedia-anteriore della sostanza grigia del m. s.

I nuclei visceromotori non sono estesi a tutto il m. s., ma sono localizzati unicamente a livello dei mielomeri CVIII-LII o TI-LIII e SII-SIV. Topograficamente i neuroni visceromotori sono localizzati alla base del corno anteriore della sostanza grigia midollare, in posizione laterale. Nei mielomeri in questione i nuclei visceromotori danno luogo alla formazione di una piccola estroflessione della sostanza grigia, il cosiddetto corno laterale.

I neuroni dei nuclei visceromotori ricevono afferenze provenienti dai nuclei viscerosensitivi (circuiti riflessi viscerali) così come afferenze di origine sopraspinale, provenienti dai centri intranevrassiali che regolano l'attività del sistema nervoso vegetativo.

Strutturalmente i neuroni visceromotori sono di piccola taglia. Le cellule poste in corrispondenza dei mielomeri CVIII-LII o TI-LIII sono dette neuroni pregangliari ortosimpatici, quelle dei mielomeri SII-SIV costituiscono il nucleo parasimpatico sacrale.

2. *Nuclei motori somatici.* – La sostanza grigia delle corna anteriori del m. s. contiene i neuroni motori somatici.

Tale tipo di elementi cellulari rappresentano il cosiddetto 2° neurone di moto (il 1° è posto nella corteccia cerebrale) della via della motilità volontaria (cosiddetto sistema piramidale). Tali neuroni, oltre a ricevere impulsi dalle porzioni superiori del nevrasse, ricevono afferenze da neuroni gangliari e da neuroni dei nuclei sensitivi. I rapporti sinaptici tra neuroni afferenti gangliari e neuroni dei nuclei sensitivi costituiscono la base morfologica delle attività riflesse che sono elaborate a livello spinale.

TAB. I. DISPOSIZIONE DEI NUCLEI DELLA SOSTANZA GRIGIA DEL MIDOLLO SPINALE

Nucleo	Mielomeri di estensione	Funzione
Sostanza gelatinosa	Tutto il midollo spinale	Nucleo di arrivo di informazioni termo-dolorifiche. Modifica la trasmissione degli impulsi afferenti.
Nucleo proprio	Tutto il midollo spinale	Contiene neuroni da cui originano vie ascendenti verso il talamo. Contiene neuroni di associazione.
Nucleo dorsale (colonna di Clarke)	C_{VIII}-L_{II} o L_{III}	Nucleo di origine di vie spinocerebellari.
Nucleo afferente viscerale	T_{I}-L_{II} o L_{III} e S_{II}-S_{IV}	Nucleo di arrivo di afferenze viscerali.
Nucleo visceromotore ortosimpatico	C_{VIII}-L_{II}	Nucleo di origine delle fibre nervose pregangliari ortosimpatiche.
Nucleo visceromotore parasimpatico	S_{II}-S_{IV}	Nucleo di origine delle fibre nervose pregangliari parasimpatiche.
Nucleo motore anterointerno (mediale)	Tutto il midollo spinale	Nucleo di origine della innervazione destinata alla muscolatura assiale.
Nucleo motore anteroesterno (laterale)	C_{IV}-T_{I} L_{II}-S_{III}	Nucleo di origine della innervazione destinata ai muscoli degli arti.
Nucleo frenico	C_{III}-C_{V}	Nucleo di origine delle fibre nervose destinate al diaframma.
Nucleo dell'accessorio spinale	C_{I}-C_{VI}	Nucleo di origine delle fibre destinate a costituire l'XI nervo cranico.

Praticamente i neuroni motori ricevono afferenze da varie regioni del sistema nervoso ed elaborano risposte motrici dirette ai muscoli scheletrici, che sono la somma algebrica delle stimolazioni ricevute. Per tali ragioni Sherrington definì felicemente il motoneurone delle corna anteriori del m. s., la «via finale comune» delle efferenze dirette alla muscolatura striata.

Una classificazione dei gruppi di motoneuroni disposti nelle corna anteriori del m. s. è complessa. Generalmente i neuroni della testa del corno anteriore sono raggruppati in due nuclei: un nucleo anterointerno e un nucleo anteroesterno.

a) *Nucleo anterointerno (o nucleo mediale)*. – Il nucleo anterointerno è localizzato per tutta l'estensione del m. s. I motoneuroni di tale nucleo provvedono all'innervazione della muscolatura assiale (muscoli del collo e vertebrali).

b) *Nucleo anteroesterno (o nucleo laterale)*. – Il nucleo anteroesterno provvede all'innervazione dei muscoli della parete toracica e addominale nonché all'innervazione della muscolatura degli arti.

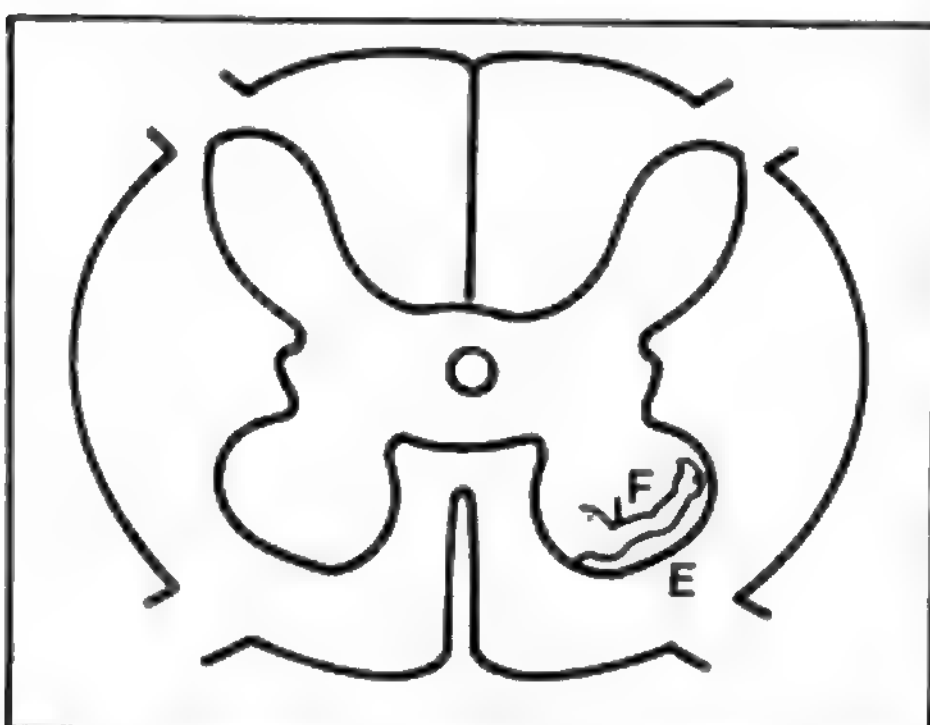



Fig. 7. Rappresentazione schematica di un mielomero cervicale, neuroni motori. I corpi cellulari dei neuroni diretti ai muscoli estensori (E) sono disposti anteriormente rispetto ai corpi cellulari dei neuroni diretti ai muscoli flessori (F). (*Da Cavallotti e Amenta*).

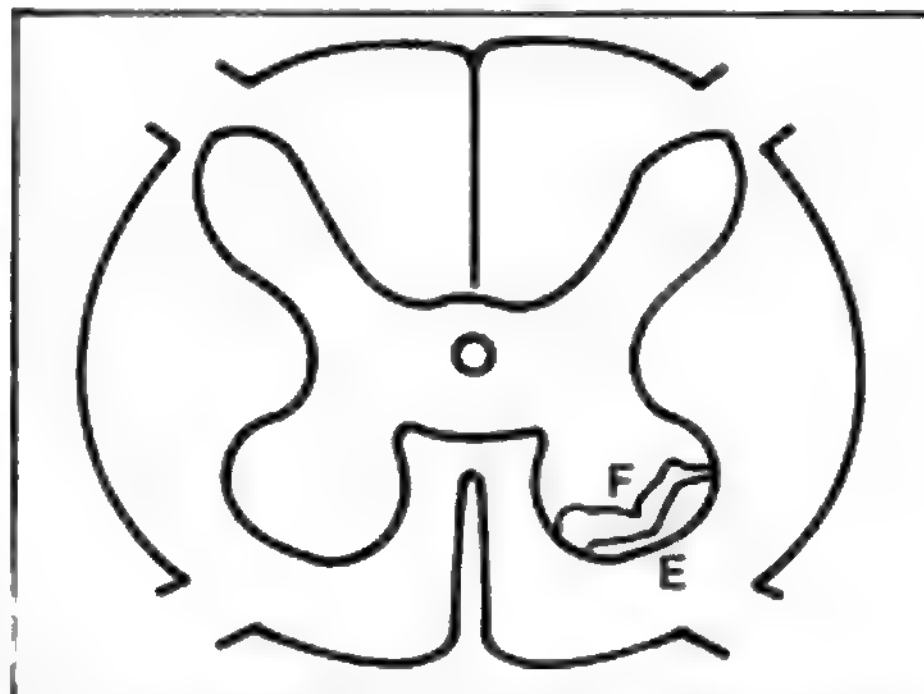



Fig. 8. Rappresentazione schematica di un mielomero lombare. E) Neuroni per i muscoli estensori; F) neuroni per i muscoli flessori. (*Da Cavallotti e Amenta*).

In particolare, a livello dei mielomeri che presiedono all'innervazione degli arti, si osserva un aumento nel numero e nella densità dei motoneuroni.

La disposizione somatotopica delle cellule che innervano i vari gruppi muscolari è precisa. I neuroni che innervano i muscoli estensori sono posti anteriormente, quelli che innervano i muscoli flessori sono disposti posteriormente. Ulteriori dettagli sulla disposizione di tali gruppi cellulari sono riportati nella tab. I e nelle figg. 7 e 8.

Oltre a quelli sopra descritti, esistono nel midollo cervicale due importanti nuclei: il nucleo del nervo frenico e il nucleo del nervo accessorio.

Il nucleo del nervo frenico (da cui si originano fibre nervose che raggiungeranno il diaframma) è localizzato nei mielomeri C_{III}-C_{V} e si presenta, morfologicamente,

come un'estroflessione del nucleo anterointerno. Di particolare importanza sono le connessioni di tale nucleo con fibre nervose provenienti dal centro respiratorio e dalla corteccia cerebrale.

Il nucleo del nervo accessorio spinale è rappresentato da cellule nervose localizzate nei primi sei mielomeri cervicali, in posizione anterolaterale.

Gli assoni originatisi da tali neuroni raggiungeranno il cranio per dare luogo al tronco di questo nervo che rappresenta l'XI paio dei nervi cranici.

Nelle corna anteriori del m. s. osserviamo motoneuroni α e γ e neuroni di associazione. Tra questi ultimi elementi cellulari è possibile riconoscere i neuroni di Renshaw, che rivestono particolare importanza funzionale.

Suddivisione in lamine della sostanza grigia del midollo spinale

Nella descrizione che precede, abbiamo analizzato i nuclei che costituiscono la sostanza grigia del m. s. Tale suddivisione in nuclei è stata effettuata fin dalla fine del sec. XIX, ma presenta alcuni inconvenienti di carattere pratico, specie per coloro i quali debbano svolgere ricerche sulla sostanza grigia midollare.

Tra i principali inconvenienti della classificazione in nuclei della sostanza grigia del m. s., segnaliamo le variazioni individuali nell'ubicazione dei nuclei stessi, e le difficoltà di una loro precisa individuazione.

Per tali ragioni, i ricercatori di neuroanatomia hanno studiato classificazioni della sostanza grigia del m. s. più oggettivamente accettabili.

Tra le varie proposte, la cosiddetta mappa laminare della citoarchitettonica della sostanza grigia del m. s., proposta da Rexed (1954), ha riportato particolare successo. La mappa laminare della sostanza grigia del m. s. si basa su accurati studi della citoarchitettonica dei neuroni spinali. Le descrizioni principali in materia sono state condotte sul gatto, ma si hanno buone ragioni per ritenere che anche nel m. s. umano la sostanza grigia si presenti similmente organizzata.

Secondo la descrizione di Rexed, la sostanza grigia del m. s. è suddivisa in dieci lamine, rappresentate schematicamente nella fig. 9. Si ricorda che nella precedente classificazione di Rexed (1952) le lamine erano nove.

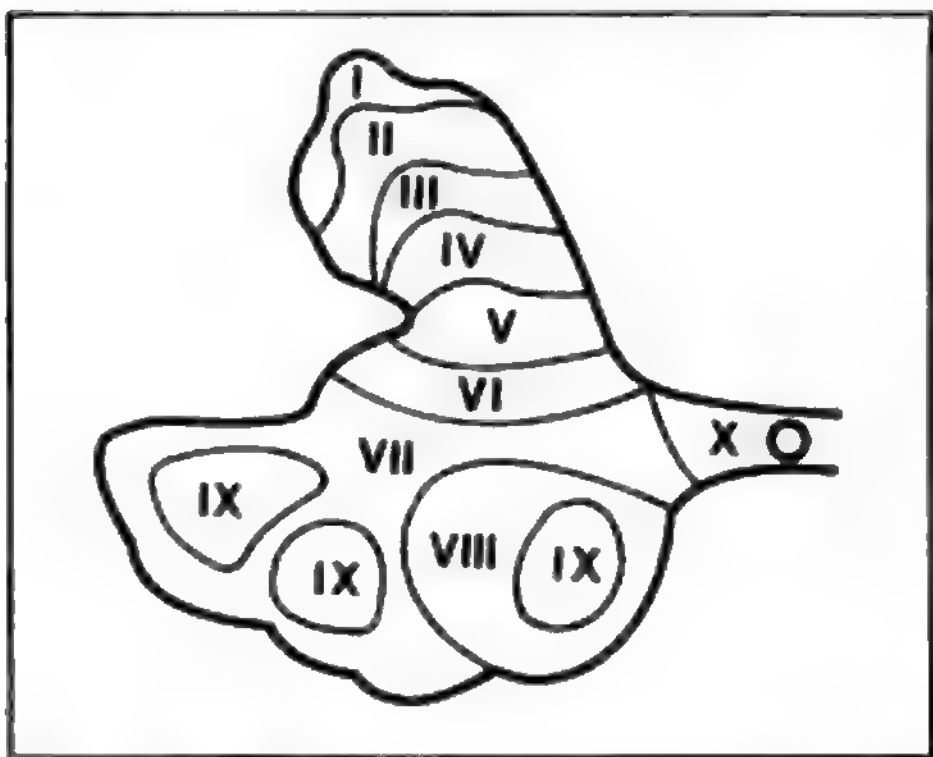



Fig. 9. Architettura laminare della sostanza grigia del m. s. a livello del midollo cervicale secondo la descrizione di Rexed. (*Da Cavallotti e Amenta*).

La lamina I è costituita da neuroni di piccola e media taglia ed è disposta subito esternamente alla sostanza gelatinosa di Rolando.

La lamina II corrisponde perfettamente alla sostanza gelatinosa di Rolando.

Le lamine III, IV, V e VI occupano la sostanza grigia del corno posteriore del m. s.

La lamina VII comprende la maggior parte della porzione intermedia della sostanza grigia del m. s. e occupa anche parte delle porzioni ventrali della sostanza grigia del corno anteriore.

La lamina VIII è posta a livello della porzione mediale del corno anteriore. Tale lamina contiene solo un piccolo numero di motoneuroni.

La lamina IX è costituita dai corpi cellulari dei neuroni motori posti nelle corna anteriori del m. s.

La lamina X è costituita, infine, da cellule gliali ed è disposta attorno al canale ependimale.

Elementi cellulari della sostanza grigia del midollo spinale

1. *Neuroni.* – Vengono descritte qui brevemente le caratteristiche strutturali dei neuroni spinali.

a) *Neuroni motori somatici.* – I neuroni motori sono generalmente grossi elementi cellulari di tipo cosiddetto multipolare.

I motoneuroni sono distinti in: *motoneuroni* α, di grossa taglia e provvisti di un voluminoso assone abbondantemente mielinizzato, che giunge alle placche motrici dei muscoli scheletrici; *motoneuroni* γ, di piccola taglia, da cui origina un assone di piccolo calibro che provvede all'innervazione dei fusi neuromuscolari.

I motoneuroni α sono ca. 6.000.000 (3.000.000 per lato) e possono essere a loro volta suddivisi in due categorie, in rapporto alle proprie caratteristiche morfofunzionali: i *grossi* motoneuroni α, che sono ca. il 40% e il diametro del cui assone si aggira tra i 15-18 μm, e i *piccoli* motoneuroni α, che sono ca. il 60% e il cui assone ha un diametro di ca. 11-14 μm. I piccoli motoneuroni α hanno una più elevata soglia di eccitabilità rispetto ai grandi.

I motoneuroni γ posseggono un assone sottile (3-8 μm di diametro), e sono ca. 2.000.000 (1.000.000 per lato). In pratica motoneuroni α e γ sono in rapporto numerico di 3 a 1.

I motoneuroni γ sono implicati nella formazione di un circuito nervoso elementare detto *ansa gamma*.

L'ansa gamma (fig. 10) è un circuito nervoso bineuronico che consente la regolazione delle attività motrici a livello del m. s. Tale circuito pare intervenga anche nella regolazione dei movimenti e del tono posturale.

Elementi costitutivi dell'ansa gamma sono il γ-motoneurone delle corna grigie anteriori del m. s. ed il fuso neuromuscolare, propriocettore posto nella compagine dei muscoli scheletrici.

b) *Neuroni motori viscerali.* – I neuroni motori viscerali (ortosimpatici tra CVIII-LII o TI-LIII e parasimpatici tra SII-SIV) sono cellule nervose di piccola taglia disposte in raggruppamenti a mo' di banchi di pesce. Morfologicamente i neuroni motori viscerali sono simili ai motoneuroni α, ma di dimensioni più modeste. Da tali motoneuroni ha origine un assone che raggiungerà i gangli del sistema nervoso vegetativo.

c) *Neuroni afferenti.* – I neuroni afferenti sono particolarmente numerosi e di dimensioni medie.

L'assone di tali elementi cellulari attraversa orizzontalmente la sostanza grigia del m. s., quindi l'abbandona, si riveste di mielina e sale e scende nella sostanza bianca del m. s., per raggiungere altri centri nervosi.

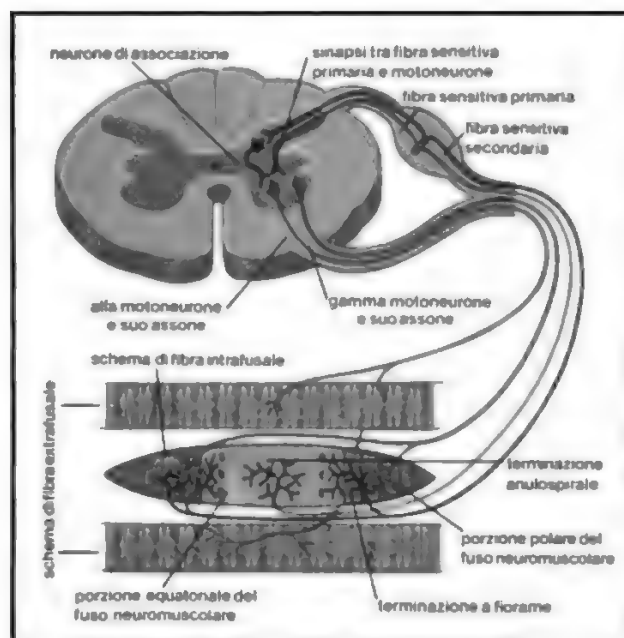



Fig. 10. L'ansa gamma (circuito schematizzato): alfa motoneurone (*in rosso*); gamma motoneurone (*in verde*); fibra afferente primaria (*in azzurro*); fibra afferente secondaria (*in marrone*). (*Da Cavallotti e Amenta*).

d) *Neuroni di associazione.* – La sostanza grigia del m. s. è ricca di neuroni di associazione, che sono anche chiamati cellule nervose a cilindrasse corto, in quanto il loro assone non lascia mai la sostanza grigia.

Generalmente i neuroni di associazione sono del II tipo di Golgi e provvisti di un sottile assone amielinico.

Il significato funzionale degli elementi di associazione del m. s. è complesso e difficilmente schematizzabile. Tali neuroni svolgono l'importante compito di convogliare su determinati gruppi di neuroni a funzione specifica informazioni provenienti dalla periferia, dai centri superiori, da porzioni inferiori del m. s. e da altri nuclei di uno stesso mielomero.

Tra i vari tipi di neuroni associativi midollari, merita particolare menzione il *neurone di Renshaw* (o cellula di Renshaw), la cui funzione è quella di inibire, mediante un circuito a *feedback*, l'azione del motoneurone α. Tale cellula nervosa fu identificata mediante ricerche fisiologiche, ma il problema della sua collocazione topografica e la sua disposizione, sono stati oggetto di vivaci discussioni. Del tutto recentemente, grazie all'impiego di una neurotossina marcata, l'alfa-bungarotossina, è stato possibile localizzare tale elemento cellulare. Sorprendentemente la cellula di Renshaw identificata con tali tecniche assomiglia moltissimo al tipo di neurone ipotizzato sulla base delle ricerche di elettrofisiologia. Si tratta di un piccolo neurone a forma di bottiglia, con un corto assone che si proietta sul corpo cellulare del motoneurone α. Ad oggi non esistono in letteratura informazioni circa le caratteristiche ultrastrutturali e il numero di tali neuroni di associazione (fig. 11).

2. *Cellule gliali.* – Tutta la sostanza grigia del m. s. è ricca di elementi gliali. In particolare è possibile riconoscere *cellule ependimali* (che rivestono il canale della ependima) e *cellule della nevroglia.* Le cellule della nevroglia sono localizzate a livello della sostanza gelatinosa di Rolando e in posizione periependimale.

Mieloarchitettonica della sostanza bianca

Generalità

Nell'interno della sostanza bianca le fibre aventi una medesima origine e un medesimo compito si trovano riunite in fasci (*tractus*) i quali occupano, nelle sezioni trasverse, una posizione ben determinata. L'individualizzazione dei singoli fasci non è sempre precisa; talora fibre di un determinato sistema decorrono frammiste in campi contigui in modo che più vie di conduzione si trovano riunite insieme, come in un cavo conduttore. Nel midollo normale dell'adulto non è possibile distinguere i singoli fasci; soltanto attraverso le ricerche sui processi di maturazione midollare, sui metodi di degenerazione sperimentale e sull'interpretazione dei dati anatomopatologici è stata possibile la differenziazione delle singole vie della sostanza bianca (fig. 3).

Le fibre appartenenti a un determinato sistema mantengono sempre, durante il loro percorso nel midollo, più o meno strettamente, i loro rapporti topografici; perciò le fibre che formano il mantello di sostanza bianca mostrano una determinata disposizione in rapporto alla periferia corporea. Questa disposizione segmentale (somatotopica) è particolarmente spiccata nelle vie lunghe, ascendenti e discendenti, dell'apparato di conduzione. I fasci che si originano nei segmenti caudali vengono via via allontanati dalla sostanza grigia dai fasci che penetrano nei segmenti più craniali. Pertanto nel cordone anterolaterale le fibre provenienti dai segmenti sacrali sono situate all'esterno, quelle provenienti dai segmenti cervicali all'interno; corrispondentemente, nel cordone posteriore, le fibre originatesi nei segmenti sacrali confinano con il *septum dorsale,* mentre quelle originatesi nei segmenti cervicali sono contigue alla colonna posteriore.

La sostanza bianca contiene fibre lunghe, che uniscono il m. s. ai diversi centri cerebrali, e fibre brevi, che met-

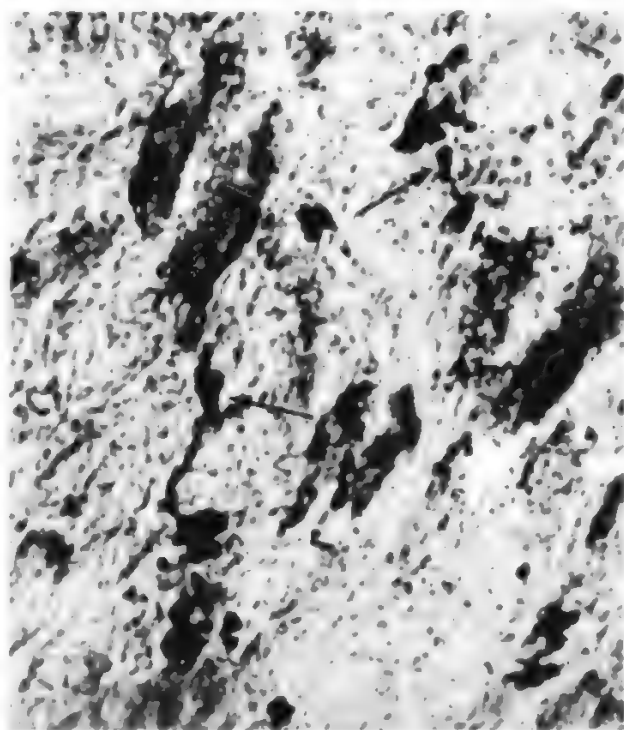



Fig. 11. Autoradiografia al microscopio ottico di una sezione di m. s. di ratto trattata con alfa-bungarotossina radioattiva allo scopo di mettere in evidenza i neuroni di Renshaw (indicati dalle frecce). Colorazione di contrasto con blu di toluidina (300 ×). (*Originale Cavallotti*).

tono in connessione tra loro i vari segmenti del m. s. Conformemente al principio generale di organizzazione, tutte queste vie decorrono con doppia direzione, vale a dire che si distinguono in vie ascendenti e discendenti. Poiché le vie ascendenti aumentano di volume in senso craniale, per il continuo apporto di nuove fibre, e parimenti le vie discendenti sono più ricche di fibre nei segmenti più craniali, si comprende facilmente l'aumento di volume in senso craniale della sostanza bianca.

Vie di conduzione del midollo

1. *Vie ascendenti.* – Gli eccitamenti provenienti dalla cute, dagli organi profondi (muscoli, tendini, articolazioni e ossa), come pure dai visceri e dai vasi, vengono trasmessi attraverso le radici dorsali. Le fibre afferenti delle radici posteriori provengono dai neuriti dei neuroni situati nei gangli spinali.

Le *radici dorsali* penetrano nel m. s. con i loro fasci radicolari che si separano a forma di ventaglio, in corrispondenza del *sulcus dorsolateralis* del m. s.

Mentre nei nervi periferici le fibre che trasmettono le diverse sensibilità sono mischiate tra loro senza regola, al loro ingresso nel m. s. esse si ordinano in modo tale che in ogni fascio radicolare le sottili fibre povere di mielina della sensibilità termodolorifica occupano una sottile porzione laterale, mentre le spesse fibre mieliniche della sensibilità tattile e pressoria, come pure quelle che conducono gli eccitamenti provocati dai cambiamenti di posizione dell'apparato locomotore, occupano una più spessa porzione mediale.

La porzione laterale penetra in corrispondenza della *zona terminalis* (Lissauer), mentre la porzione mediale penetra nel *fasciculus dorsalis*, medialmente alla colonna dorsale, in quella zona di sostanza bianca detta zona di entrata delle radici.

Tutte le fibre, sia della porzione mediale che di quella laterale, si suddividono, dopo la loro entrata nel m. s., a forma di T, con un braccio più lungo diretto superiormente, e un braccio più breve diretto inferiormente.

I *rami della porzione laterale*, ascendenti e discendenti, formano la *zona terminalis* (Lissauer) addossata alla *crista columnae dorsalis*.

I rami ascendenti si estendono talora per 2 segmenti, i rami discendenti soltanto per 1 segmento. I rami collaterali, originantisi da essi, come pure i rami principali stessi, penetrano nella sostanza grigia e terminano in parte presso le cellule intermediarie, le quali trasmettono gli eccitamenti (provenienti apparentemente soltanto dalla cute) ad un corrispondente più numeroso gruppo di cellule radicolari efferenti, in parte presso le cellule funicolari, le quali sono situate prevalentemente nella *substantia gelatinosa dorsalis*; da esse si originano i neuroni secondari delle vie termiche e dolorifiche.

I *rami della porzione mediale*, sia ascendenti che discendenti, non decorrono riuniti come quelli della porzione laterale, ma separati.

I *rami discendenti* formano 2 fasci: l'uno denominato *pars descendens fasciculi dorsalis* (fascio a virgola di Schultze), l'altro *pars dorsomedialis fasciculi dorsalis* (*tractus septomarginalis*); in ambedue questi fasci si trovano, inoltre, fibre ascendenti che si originano da cellule situate nella zona grigia.

Il fascio a virgola, detto di Schultze, è situato tra il fascio di Goll e quello di Burdach ed ha il suo massimo sviluppo nella regione toracica. Il fascio dorsomediale si estende dal midollo cervicale fino al cono midollare e nelle sezioni craniali del m. s. è situato, del tutto superficialmente, nell'area del fascio di Goll, indi si sposta a poco a poco verso il *septum medianum dorsale* e nella regione lombare occupa in sezione trasversa un piccolo campo ovalare (campo del fascio posteriore di Flechsig) per spostarsi infine dorsalmente, nella porzione sacrale, in un campo triangolare (triangolo di Gombault-Philippe) situato all'angolo tra il *septum medianum dorsale* e il margine posteriore del *fasciculus dorsalis*.

I *rami ascendenti* decorrono in direzione craniale nel *fasciculus dorsalis*: in parte terminano a diverse altezze del m. s. in corrispondenza delle cellule funicolari delle corna posteriori, e precisamente delle grosse cellule delle corna posteriori e delle cellule della colonna di Stilling-Clarke, in parte decorrono senza interruzione fino al midollo allungato. Queste fibre lunghe formano la parte essenziale dei *fasciculi dorsales*.

Le *vie ascendenti* che si originano dalle cellule delle corna posteriori del m. s. possono essere suddivise in 3 gruppi (fig. 12, *A*, *B* e *C*).

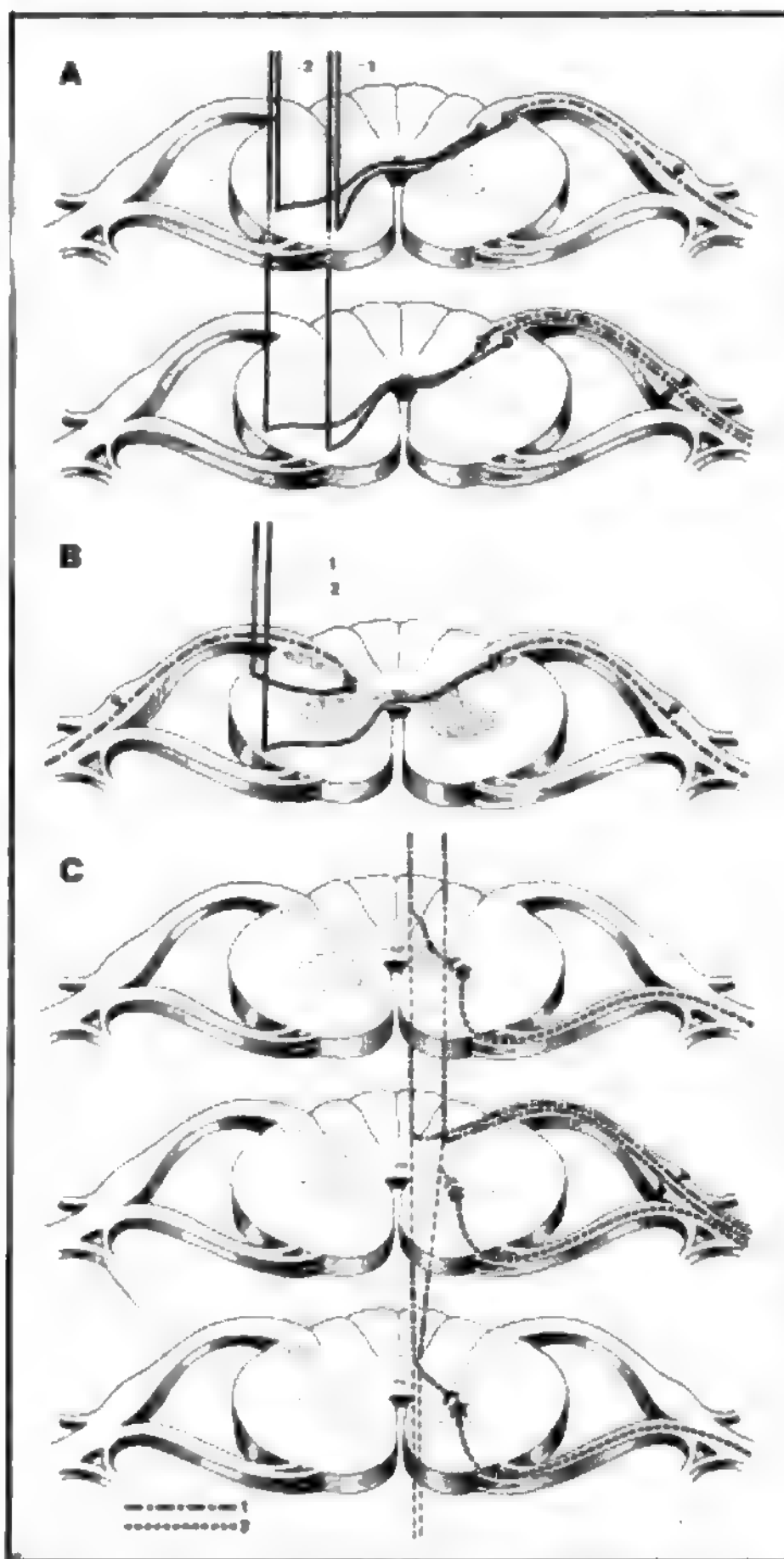



Fig. 12. Schema delle vie ascendenti del m. s. umano. *A*) Sistema del cordone anterolaterale: 1) tratto spinotalamico; 2) tratto spinotettale. *B*) Vie spinocerebellari: 1) tratto spinocerebellare ventrale (Gower); 2) tratto spinocerebellare dorsale (Flechsig). *C*) Sistema del cordone posteriore: tratto spinobulbare. La linea 1) indica il sistema radicolare afferente; la linea 2) il sistema efferente motorio. (*Da Clara*).

a) Il *sistema del cordone ventrolaterale* comprende la maggior parte delle vie che si originano dalle corna posteriori. Le fibre incrociano per la maggior parte la linea mediana nella commessura bianca per decorrere quindi superiormente nel cordone ventrolaterale del lato opposto. Le fibre che si originano da un segmento del corno posteriore si allargano, subito dopo il loro incrocio, a guisa di ventaglio, entro il campo del cordone ventrolaterale, in una lamina che circonda la sostanza grigia e spingono all'infuori le fibre originatesi dai segmenti più bassi. Giacché questo comportamento si ripete di segmento in segmento, il cordone ventrolaterale viene ad essere formato da lamelle concentriche disposte a semicerchio intorno alla colonna anteriore, corrispondendo le lamelle esterne ai segmenti caudali e le lamelle interne a quelli craniali. La terminazione di queste fibre ha luogo a diverse altezze del m. s., come pure a livello del rombencefalo (*tractus spinoreticularis*), del tetto del mesencefalo (*tractus spinotectalis*), e del talamo (*tractus spinothalamicus*). Le vie del fascio ventrolaterale trasmettono gli eccitamenti della sensibilità primitiva (protopatica). Le vie per la sensibilità tattile, pressoria, dolorifica e termica occupano un posto ben definito in modo che il fascio ventrolaterale mostra, oltre ad una localizzazione segmentale, anche una localizzazione funzionale: le vie per la sensibilità pressoria sono quelle che si trovano più ventralmente; vengono poi, procedendo lateralmente, le vie per la sensibilità tattile, quelle per la sensibilità dolorifica e quelle, infine, per la sensibilità termica.

b) Parimenti il *sistema spinocerebellare*, che decorre nel *fasciculus ventrolateralis*, comprende il *tractus spinocerebellaris ventralis* (Gower) e il *tractus spinocerebellaris dorsalis* (Flechsig). Il *fascio di Gower* ha un comportamento analogo, per origine e decorso, alle vie del fascio ventrolaterale or ora descritte; esso si origina da cellule situate alla base della colonna posteriore, si incrocia in massima parte nella commessura anteriore e decorre in senso ascendente, nel fascio ventrolaterale, in un sottile campo a forma di mezzaluna alla periferia del midollo, contiguo ventralmente al *tractus spinocerebellaris dorsalis*.

Il *fascio di Flechsig* si origina dalla colonna di Stilling-Clarke e decorre ad arco nel cordone ventrolaterale dello stesso lato per spostarsi poi cranialmente, in una sottile zona marginale, dalla *zona terminale* fino alla metà circa del margine laterale. I fasci spinocerebellari conducono al cervelletto gli eccitamenti provenienti dai muscoli e dalle articolazioni.

c) Il *tractus spinobulbaris*, che costituisce essenzialmente il *fasciculus dorsalis*, è formato dai rami ascendenti delle fibre radicolari posteriori. Le fibre radicolari posteriori, alla loro entrata nel m. s., si ordinano in sottili lamelle a disposizione più o meno raggiata. Le fibre penetrate più caudalmente vengono via via separate dalla sostanza grigia da quelle che penetrano nei segmenti più alti; in tal modo il cordone posteriore viene ad essere costituito da sottili lamine poste l'una accanto all'altra, le quali, però, non sono differenziabili nel midollo sano, ma divengono riconoscibili in caso di lesioni isolate delle corrispondenti radici posteriori. Queste fibre terminano nei cosiddetti nuclei dei cordoni posteriori, nella zona di passaggio tra il m. s. e il midollo allungato. Il sistema dei cordoni posteriori ha il compito di trasmettere gli stimoli della sensibilità più elevata (epicritica o gnostica) e rende possibile l'esatta differenziazione degli eccitamenti per quanto riguarda la loro localizzazione, origine e qualità.

Le *vie ascendenti del sistema vegetativo* non sono ancora ben conosciute. Verosimilmente esse decorrono in parte diffuse nel *fasciculus ventrolateralis*, in parte a formare brevi catene di neuroni disposte l'una dietro l'altra, nello spessore della sostanza grigia.

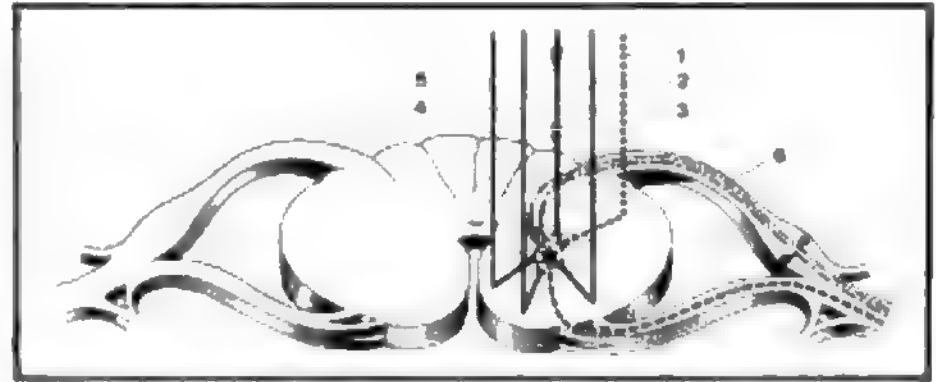



Fig. 13. Schema delle vie discendenti del m. s. umano. Il neurone motorio periferico è la via terminale comune per tutti gli impulsi diretti alla muscolatura volontaria. 1) Tratto corticospinale laterale; 2) tratto olivospinale; 3) tratto reticolospinale; 4) tratto vestibolospinale; 5) tratto tettospinale; 6) sistema radicolare afferente. (*Da Clara*).

2. *Vie discendenti.* – Le vie discendenti (fig. 13) decorrono nell'uomo, nel cordone ventrolaterale e sono suddivise, secondo la loro origine, in 3 grandi gruppi.

Il primo è rappresentato dalle *vie piramidali* che, originatesi nella corteccia e decorrenti senza interruzione sino alle cellule motorie delle corna anteriori, subiscono in corrispondenza dei segmenti inferiori del midollo allungato un incrociamento; normalmente si incrociano dall'80 al 90% del complesso delle fibre, le quali formano il *tractus corticospinalis lateralis*; mentre le fibre che non hanno subito l'incrociamento formano il *tractus corticospinalis ventralis.*

Il *tractus corticospinalis lateralis* occupa un vasto campo tra il fascio del cordone laterale, il corno posteriore e il fascio di Flechsig; esso mostra una spiccata disposizione somatotopica; nel senso che le fibre per gli arti inferiori sono situate esternamente, quelle per il tronco nel mezzo e quelle per gli arti superiori all'interno. Il *tractus corticospinalis ventralis* può avere, nella sua formazione, varianti individuali piuttosto rilevanti; esso si esaurisce generalmente nella parte bassa del midollo dorsale, talora raggiunge soltanto il midollo cervicale; occasionalmente, però, lo si può seguire fino al midollo sacrale. Le fibre delle vie piramidali terminano in corrispondenza delle cellule motorie delle corna anteriori, talora con l'interposizione di un neurone di collegamento. Le vie piramidali conducono gli impulsi motori volontari ed esercitano contemporaneamente (il che non è meno importante per il regolare svolgersi dei movimenti) un effetto inibitore sugli eccitamenti che di continuo si esercitano da varie fonti sulle cellule radicolari anteriori.

Il secondo gruppo è costituito dalle *vie extrapiramidali* comprendenti una gran quantità di sistemi di fibre nell'uomo non ancora ben conosciuti (v. EXTRAPIRAMIDALE SISTEMA). Vanno menzionati: il *tractus tectospinalis*, che si origina dal tetto del mesencefalo; il *tractus vestibulospinalis*, dal nucleo di Deiters; il *tractus olivospinalis*, delle cellule dell'oliva inferiore; il *tractus reticulospinalis* dal *nucleus reticularis* del tegmento (quest'ultimo comprende anche il *tractus rubrospinalis* che ha nell'uomo uno sviluppo molto rudimentale).

Tutte le vie extrapiramidali terminano in corrispondenza delle cellule motorie delle corna anteriori, come pure, probabilmente, in corrispondenza di neuroni pregangliari del simpatico e del parasimpatico. Le cellule motorie delle corna anteriori ricevono pertanto una varietà incalcolabile di impulsi, che trasformano in ordinate informazioni dirette ai muscoli.

Il terzo gruppo di vie discendenti comprende i sistemi che si originano dai centri vegetativi degli organi nervosi

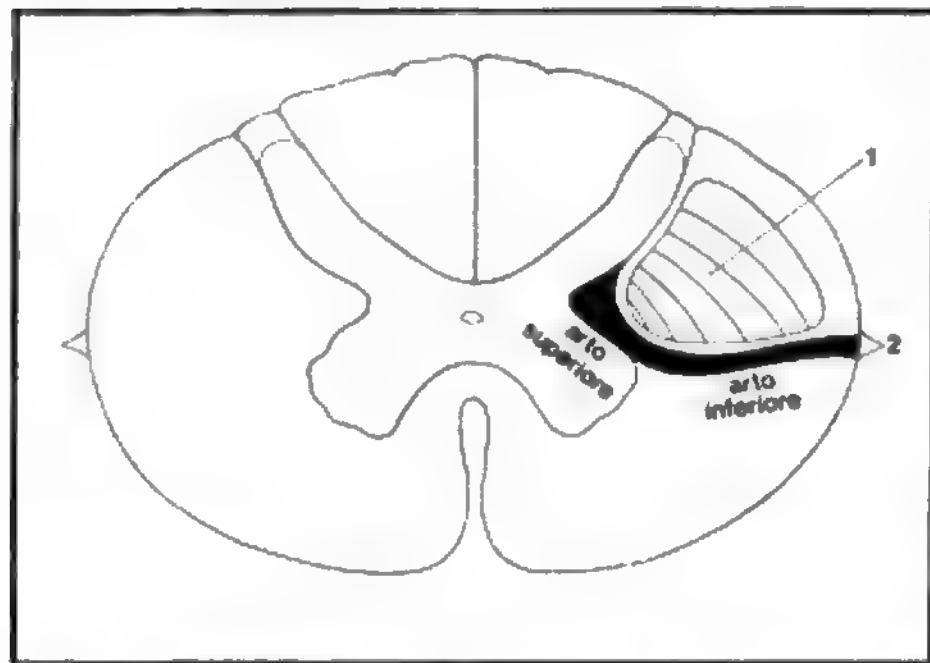



Fig. 14. Rappresentazione schematica della localizzazione delle vie vasocostrittrici discendenti nel m. s. (*in nero*). 1) Fascio piramidale crociato; 2) legamento denticolato. (*Da Clara, secondo Forster*).

centrali. Il percorso di queste vie non è ancora esattamente conosciuto; probabilmente esse sono più o meno diffuse nei cordoni ventrolaterali. Tali fibre nervose avrebbero come mediatore chimico catecolamine. Più conosciuta è soltanto la sede delle fibre discendenti vasocostrittrici che si trovano immediatamente contigue all'area del *tractus corticospinalis* (fig. 14). I sistemi di fibre originatisi dai centri più alti finiscono in corrispondenza delle cellule radicolari simpatiche e parasimpatiche.

Il midollo spinale nel suo insieme

Il m. s. è, da un lato, un centro per i riflessi, che deve ricevere gli eccitamenti che di continuo affluiscono dall'interno e dall'esterno dell'organismo, attraverso le vie afferenti, e trasformarli adeguatamente in impulsi che vengono trasmessi, per le vie efferenti, ai vari organi suscettibili di rispondere agli impulsi nervosi (muscoli scheletrici, vasi, ghiandole, etc.); d'altro lato è un organo di conduzione che deve trasmettere gli eccitamenti che affluiscono per le vie afferenti alle sezioni più elevate dell'organo centrale e ricondurre in senso inverso gli impulsi da questi provenienti. Questa duplice funzione trova corrispondenza nella suddivisione delle varie vie in un *apparato proprio* e in un *apparato di conduzione* (per quest'ultimo, v. sopra a col. 1327).

L'apparato proprio comprende i neuroni afferenti ed efferenti dei nervi spinali e le cellule inserite nelle vie riflesse; i neuriti delle cellule, nel loro decorso al di fuori della sostanza grigia, formano i *fasciculi propri*, i quali, sotto forma di un sottile mantello, rivestono la sostanza grigia. Alla costituzione dell'apparato proprio prendono parte, inoltre, la *zona terminalis* (Lissauer) e il cosiddetto fascio longitudinale del *fasciculus sulcomarginalis*.

Le funzioni dell'apparato proprio si manifestano nei riflessi, i quali d'altro lato dipendono anche considerevolmente dagli impulsi che le sezioni più elevate esercitano sui neuroni intercalati e sui neuroni radicolari efferenti, inserendosi quindi nel meccanismo dei riflessi, favorendo od ostacolando, con un'azione rallentante o accelerante, variamente compensando e mutando gli impulsi.

Pertanto non vi è un'attività propria, in senso stretto, del midollo, giacché le sue funzioni dipendono dall'intero sistema nervoso. Purtuttavia, come dimostrano le osservazioni fatte sull'uomo in casi di lesioni trasverse complete, nella parte sottostante alla lesione, le funzioni autonome midollari possono raggiungere un grado considerevole.

Vascolarizzazione del midollo spinale

Le arterie che provvedono alla vascolarizzazione del m. s. provengono da due origini: dall'aorta discendente e dalle arterie vertebrali.

I rami destinati ad irrorare il m. s. (*rami spinales*) penetrano, fin dall'altezza del II nervo cervicale, nel canale vertebrale attraverso i fori intervertebrali, perforano la dura madre in prossimità della corrispondente radice e penetrano nel m. s. seguendo la radice dorsale (*rami spinales dorsales*) o la ventrale (*rami spinales ventrales*), di rado seguendo ambedue le radici, dopo aver dato alcuni sottili rami alle radici stesse e ai gangli spinali; al disotto del III nervo lombare non vi sono più rami spinali che penetrino nel m. s. (fig. 15).

I *rami spinales* presentano una notevole variabilità individuale per numero e decorso; essi non sono mai disposti simmetricamente, né si suddividono in modo uniforme nei diversi segmenti midollari.

Dopo aver raggiunto il m. s., i *rami spinales*, sia dorsali che ventrali, si suddividono in rami ascendenti e discendenti, collegati tra loro. Si formano in tal modo 3 catene vascolari decorrenti longitudinalmente: ventralmente l'*arteria spinalis ventralis* dispari, che decorre nella *fissura mediana ventralis*, e dorsalmente l'*arteria spinalis dorsalis*, pari, la quale spesso è composta, in ambedue i lati, da due tronchi longitudinali, che decorrono l'uno lateralmente, l'altro medialmente alle radici dorsali.

I tronchi longitudinali che decorrono sul lato dorsale e su quello ventrale del m. s. sono collegati tra loro da numerosi rami trasversali, in modo che tutto il m. s. è circondato da una fitta rete arteriosa (*vasa corona*) posta nello spazio leptomeningeo.

I rami vasali che penetrano nel m. s. si originano in parte direttamente dal tronco longitudinale ventrale e in parte dalla rete arteriosa. Questi due tipi di rami vasali sono destinati a territori diversi, in modo che, in sezione trasversa, si possono differenziare due territori vascolari separati, il che ha anche importanza clinica:

a) i rami che si originano direttamente dall'*arteria spinalis ventralis* (*arteriae sulcocommissurales*) sono vasi relativamente grandi e sono presenti in ogni segmento in numero da 5 a 6; essi penetrano nella *fissura mediana ventralis* e quindi, ventralmente alla *commissura alba*, nella metà destra e sinistra del m. s., per lo più alternativamente, per sfioccarsi in una rete capillare a maglie fitte, che irrora soprattutto i gruppi cellulari delle colonne anteriori (*arteriae centrales*) e anche la parte delle colonne posteriori, compresa la colonna di Stilling-Clarke, e la parte di sostanza bianca confinante con la sostanza grigia;

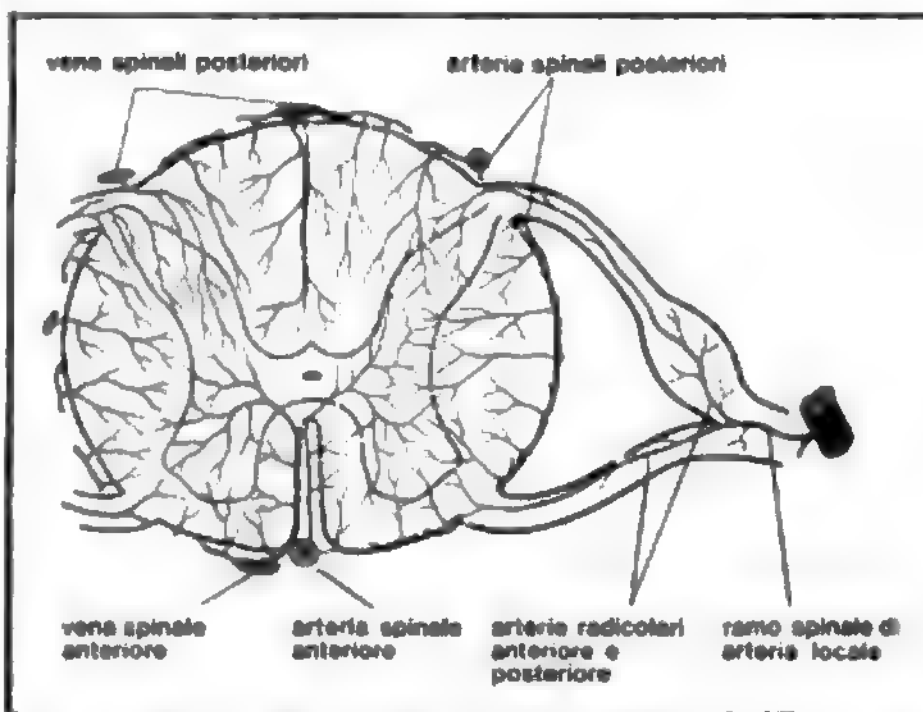



Fig. 15. Schema della vascolarizzazione intrinseca del m. s. (*Da Gray*).

b) i rami che si originano dalla rete arteriosa penetrano in gran numero nel m. s., come raggi verso il centro, lungo i setti piali e irrorano soprattutto la sostanza bianca e anche la restante parte della colonna posteriore.

Tutte le arterie che penetrano nel m. s. sono arterie terminali, vale a dire che non stanno in collegamento tra loro per mezzo di anastomosi precapillari.

La *rete capillare* è considerevolmente più sviluppata nella sostanza grigia che in quella bianca, e ciò corrisponde alle maggiori necessità metaboliche delle cellule nervose; essa forma un tutto unico, connesso anche con la rete capillare del cervello. Ogni gruppo cellulare della sostanza grigia del m. s. può ricevere pertanto il sangue da diverse arterie.

Il *deflusso venoso* dal m. s. viene effettuato da vene che si originano quasi immediatamente dalla rete capillare; esse decorrono indipendentemente dalle arterie e si suddividono, secondo il loro decorso, in vene profonde (*interne*) e superficiali (*esterne*).

Le *venae spinales internae* decorrono per quasi tutta la lunghezza del m. s. ai due lati del canale centrale e stanno in collegamento, per mezzo di diversi piccoli tronchi, con le *venae spinales externae*, le quali, analogamente alle arterie, formano alla superficie del m. s. una rete (*vasa corona*) nello spazio leptomeningeo, nella quale si distinguono parecchi tronchi longitudinali: una *vena spinalis externa ventralis* situata nella fessura mediana ventrale e *venae spinales externae dorsales* poste nel territorio di entrata delle radici dorsali (fig. 15).

Il deflusso del sangue dalla rete dei *vasa corona* ha luogo per mezzo di tronchi venosi che decorrono lungo le radici ventrali e lungo le radici dorsali e attraversano la dura madre per le fessure dei nervi spinali; fino a questo punto le vene sono prive di valvole.

Le vene si versano nel *plexus venosus vertebralis internus*, che riempie, sotto forma di un ricco plesso, lo spazio extradurale tra la dura madre e l'endorachide e si estende per tutta la lunghezza del canale vertebrale; esso è connesso nel foro occipitale con la corona venosa ivi situata ed emette, attraverso i fori intervertebrali (e rispettivamente i fori sacrali ventrali), le vene intervertebrali, le quali sboccano nel *plexus venosus externus*; quindi il deflusso venoso prosegue attraverso le vene vertebrali, le vene intercostali, le vene lombari e la vena sacrale laterale.

Bibliografia

Cavallotti C., Amenta A., *Vie e centri nervosi*, 1982, USES, Firenze.
Delmas A., *Vie e centri nervosi*, 1971, UTET-Masson, Torino-Parigi.
Eccles J. C., *Anesthesiology*, 1962, **28**, 31.
Ha H., Liu C. N., *J. Comp. Neurol.*, 1968, **133**, 185.
Heimer L., Wall P. D., *Exp. Brain Res.*, 1969, **6**, 89.
Oscarsson O., *Physiol. Rev.*, 1965, **45**, 495.
Pearson A. A., *Arch. Neurol. Psychiatry*, 1952, **68**, 515.
Rexed B. A., *J. Comp. Neurol.*, 1954, **100**, 297.
Scheibel M. E., Scheibel A. B., *Arch. Ital. Biol.*, 1966, **104**, 328.
Smith M. C., *Brain*, 1957, **80**, 263.
Szentagothai K., *Acta Neuroveg.*, 1966, **28**, 103.
Testut L., Latarjet A., *Trattato di anatomia umana*, 1971, UTET, Torino.

MAX CLARA, CARLO CAVALLOTTI E FRANCESCO AMENTA

FISIOLOGIA

SOMMARIO

Generalità

Le funzioni principali del m. s. riguardano: *a*) la *trasmissione afferente* di informazioni che provengono dalla periferia sensitiva (cutanea, articolare, muscolare, viscerale) e vanno ai centri sopraspinali attraverso i vari fasci della sensibilità (cordone posteriore, sistema anterolaterale, fasci spinocerebellari, etc.); *b*) la *trasmissione efferente* di informazioni che provengono dai centri sopraspinali e sono dirette alla periferia (muscoli somatici e viscerali, sistema vegetativo); *c*) le *funzioni riflesse* legate alle fibre afferenti che si articolano con i neuroni della sostanza grigia spinale (motoneuroni e interneuroni).

Funzioni delle radici spinali

Vie afferenti spinali. – Le radici dorsali contengono fibre mieliniche di vario diametro (da 22 μm a 1 μm) appartenenti al gruppo Ia e Ib, gruppo II e gruppo III della classificazione di Lloyd (1960), e fibre amieliniche inferiori ad 1 μm appartenenti al gruppo IV (v. NERVO). Le fibre afferenti spinali provengono dai recettori muscolari e articolari (propriocettori), cutanei (esterocettori) e viscerali (enterocettori).

La tab. II presenta una classificazione completa delle fibre afferenti al m. s., le loro dimensioni e velocità di conduzione, la loro origine periferica e l'organizzazione sinaptica che esse stabiliscono all'interno del m. s. stesso.

Vie efferenti spinali. – Le radici anteriori contengono due distinti gruppi di fibre motorie, le α e le γ, provenienti rispettivamente dai motoneuroni α (tonici e fasici) che innervano le fibre muscolari vere e proprie e dai motoneuroni γ che innervano le fibre muscolari intrafusali. I motoneuroni sono situati nelle corna anteriori del m. s. Le fibre più grandi misurano da 20 μm a 12 μm, le più piccole da 8 μm a 2 μm. Nelle radici ventrali dei segmenti toracici e lombari decorrono anche fibre di ca. 3 μm di diametro, che costituiscono le fibre pregangliari della catena del simpatico.

Le esperienze di Bell (1811) e di Magendie (1822) portarono alla conclusione (nota poi come *legge di Bell e Magendie*) che le radici posteriori sono destinate alla sensibilità e quelle anteriori alla motilità. La sezione delle radici posteriori lombosacrali (*arto deafferentato*) induce infatti, nel cane, perdita di sensibilità (anestesia) dell'arto posteriore corrispondente, mentre la motilità è conservata. La sezione delle radici ventrali (*arto deefferentato*) lascia integra la sensibilità ma impedisce la motilità dell'arto (paralisi). È attualmente accertato tuttavia che all'interno delle fibre amieliniche contenute nelle radici ventrali (25-30%) sono presenti fibre sensitive di origine cutanea, sottocutanea e viscerale.

Il m. s. ha una *struttura segmentaria*, è composto cioè di tanti segmenti ognuno dei quali riproduce la struttura dell'organo con le radici dorsali in entrata e le radici ventrali in uscita. Ciascun segmento prende il nome di *mielomero*. Si definisce come *dermatomero* quella zona di cute innervata da fibre che afferiscono ad un mielomero.

Si definisce *miomero* quel gruppo di muscoli innervati da fibre motorie che provengono da un mielomero. I muscoli intercostali sono gli unici a costituire un miomero in quanto sono gli unici ad essere unisegmentari. Gli altri muscoli sono infatti innervati da più di un segmento.

Si definisce *unità motrice* l'insieme di un motoneurone α, della sua fibra motrice, delle sue collaterali e di tutte le fibre muscolari da esse innervate. Esse possono comprendere 150-180 fibre muscolari nei muscoli lenti ad attività tonica e 1000-2000 fibre in muscoli rapidi ad attività fasica.

In linea generale, i piccoli muscoli destinati all'esecuzione di movimenti veloci e precisi (muscoli estrinseci dell'occhio, muscoli laringei, muscoli delle dita della mano) contengono unità motorie con poche fibre muscolari per fibra nervosa.

Una componente importante del m. s. è rappresentata dagli *interneuroni* o *neuroni internunciali*. Il loro numero per segmento spinale (intorno a 375.000) è molto maggiore rispetto a quello delle fibre afferenti (12.000) e a quello delle fibre motorie (6000). Della loro funzione si parlerà in seguito.

La maggior parte degli interneuroni è situata nella sostanza grigia spinale, divisibile in lamine a partire dalle zone posteriori in direzione di quelle anteriori (v. sopra: *anatomia*). Vi si distinguono, come vedremo, 9 lamine, secondo la primitiva classificazione di Rexed (1952), cui è da aggiungere la decima lamina, costituita da cellule gliali, che è disposta attorno al canale ependimale (Rexed, 1954).

Riflessi spinali

La base anatomica dei riflessi spinali è rappresentata schematicamente nella fig. 16. Essa consiste di una via afferente al m. s., che si articola con i motoneuroni direttamente (connessione monosinaptica) o indirettamente attraverso neuroni internunciali (connessione polisinaptica), e di una via efferente, che raggiunge la periferia motoria attraverso le radici ventrali. Risulta evidente dalla figura che fibre afferenti possono articolarsi con i motoneuroni in una regione «circoscritta» e dare origine ad un arco riflesso monosinaptico oppure articolarsi con interneuroni e dare origine ad archi riflessi «diffusi». Nella figura è anche visibile un'organizzazione spinale che permette una «divergenza» dell'*input* e quella che favorisce una «convergenza» sugli stessi neuroni di sinapsi che provengono da vari altri neuroni. La convergenza rappresenta in particolare la base per una sommazione spaziale e temporale ed è quindi la condizione necessaria per il processo di «integrazione» che ha luogo nel m. s.

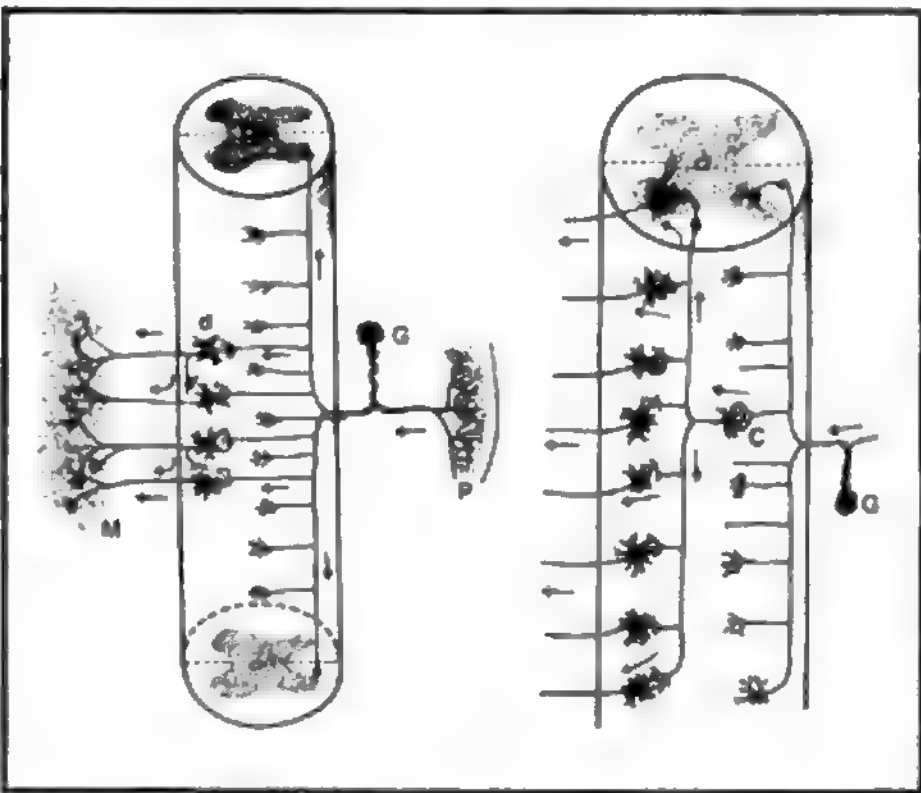



Fig. 16. Schema di archi riflessi. *A sinistra*: la via afferente, costituita da fibre il cui corpo cellulare è situato nel ganglio radicolare (G) e connessa con recettori della pelle (P), emette un prolungamento centrale che forma connessioni monosinaptiche con differenti motoneuroni (d) che innervano fibre muscolari (M). *A destra*: quando tra via afferente (G) e via finale comune è inserito un interneurone (C) si ha il riflesso polisinaptico. (*Da S. Ramon y Cajal, 1909*).

Fig. 17. Il tracciato raffigura l'escursione del movimento di flessione dell'anca di un cane nel *riflesso del grattamento*, provocato dalla stimolazione elettrica della cute del dorso in due punti A e B distanti 10 cm. La durata di ciascuna stimolazione è rappresentata da una depressione della linea relativa. In B, dove la frequenza degli stimoli applicati è maggiore, anche l'ampiezza dell'escursione del movimento riflesso appare aumentata. I periodi delle due stimolazioni si sovrappongono in parte in quanto il secondo stimolo inizia un sec prima della fine dell'altro, ma non si manifestano modifiche della ritmica risposta riflessa. (*Da Sherrington*).

Sulla base dei recettori implicati nell'arco riflesso, Sherrington (1906) ha proposto di distinguere i riflessi spinali in *propriocettivi* (a partenza dai recettori muscolari, articolari, vestibolari), *esterocettivi* (a provenienza dai recettori cutanei), *nocicettivi* (a provenienza dai recettori dolorifici), *enterocettivi* (a provenienza dai recettori viscerali) e *telecettivi* (a provenienza dai telecettori visivi, acustici, olfattivi).

Lo studio sperimentale dei riflessi spinali è stato compiuto da Sherrington su tre tipi di preparato:

a) *preparato spinale basso* con taglio postbrachiale del midollo e quindi isolamento del rigonfiamento lombosacrale dal resto del midollo e dai centri sopraspinali. Questo preparato presenta, oltre allo shock spinale, paralisi bilaterale (v. sotto) e anestesia degli arti posteriori. Esso non presenta alterazione del respiro né delle funzioni cardiocircolatorie;

b) *preparato spinale alto* o *animale decapitato* con taglio del m. s. a CI-CII. Questo preparato, oltre allo shock spinale, presenta paralisi dei 4 arti (tetraplegia), anestesia completa del corpo, arresto del respiro e alterazione della pressione arteriosa. Per questo deve essere soccorso con respirazione artificiale ed eventualmente con farmaci per mantenere un buon livello pressorio;

c) *preparato decerebrato* con taglio del tronco dell'encefalo a livello dei tubercoli quadrigemini. Questo preparato avrà una tipica rigidità da decerebrazione e permetterà di studiare, oltre alle funzioni spinali riflesse, anche il controllo esercitato dal tronco encefalico sul m. s.

Tra i principali riflessi spinali studiati da Sherrington vi sono il *riflesso flessorio*, il *riflesso estensorio crociato*, il *riflesso del grattamento*.

Il *riflesso flessorio* è un riflesso nocicettivo dovuto alla stimolazione dolorifica della cute. Stimolando i recettori dolorifici

della pianta del piede si produce in via riflessa una contrazione dei muscoli flessori di tutto l'arto, che porteranno a flettere il piede sulla gamba, la gamba sulla coscia e la coscia sul bacino. Parallelamente all'eccitazione dei muscoli flessori si assisterà ad un rilasciamento degli antagonisti estensori, che permetterà appunto l'estrinsecazione del riflesso flessorio. Il meccanismo polisinaptico del riflesso flessorio verrà discusso anche in seguito, nel capitolo dedicato alle funzioni interneuronali.

Il *riflesso estensorio crociato* si associa al riflesso flessorio del lato opposto e ha la finalità di aumentare il tono dei muscoli antigravitari di un lato mentre gli arti dell'altro lato sono in contrazione riflessa flessoria.

Il *riflesso del grattamento* (fig. 17) è un riflesso a segni opposti successivi in quanto ad una fase in cui prevalgono l'eccitazione dei flessori e l'inibizione degli estensori ne succede un'altra in cui gli estensori sono eccitati e i flessori inibiti. Il riflesso del grattamento può essere indotto per stimolazione elettrica o chimica della cute del dorso dell'animale da esperimento.

Lo studio dei riflessi spinali ha permesso a Sherrington di formulare varie leggi di funzionamento nervoso. Tra queste la più importante è la legge dell'*innervazione reciproca*, per cui uno stimolo capace di eccitare un gruppo di motoneuroni, ad es. i flessori, è in grado di inibire simultaneamente i motoneuroni estensori antagonisti. Oltre a questa legge Sherrington ha potuto introdurre anche altri concetti fondamentali di funzionamento nervoso, come: *a*) l'irradiazione dei riflessi; *b*) il reclutamento motoneurale; *c*) la via finale comune; *d*) la sommazione spaziale e temporale; *e*) la funzione dello stato eccitatorio e inibitorio centrale; *f*) i fenomeni di occlusione. Di questi aspetti della fisiologia spinale si parlerà in seguito.

Riflessi di origine muscolare

Sono riflessi che prendono origine da recettori situati nel muscolo: fusi neuromuscolari e organi tendinei di Golgi (Lloyd, 1943; 1960). I riflessi a partenza dai fusi neuromuscolari sono dovuti ad attivazione, come avviene per stiramento del muscolo, dei fusi stessi, deformazione della loro borsa nucleare e formazione di impulsi che raggiungono il m. s. attraverso le fibre del gruppo Ia. Il riflesso che così si ottiene è di natura *monosinaptica* in quanto ha una sola sinapsi interposta tra la via afferente

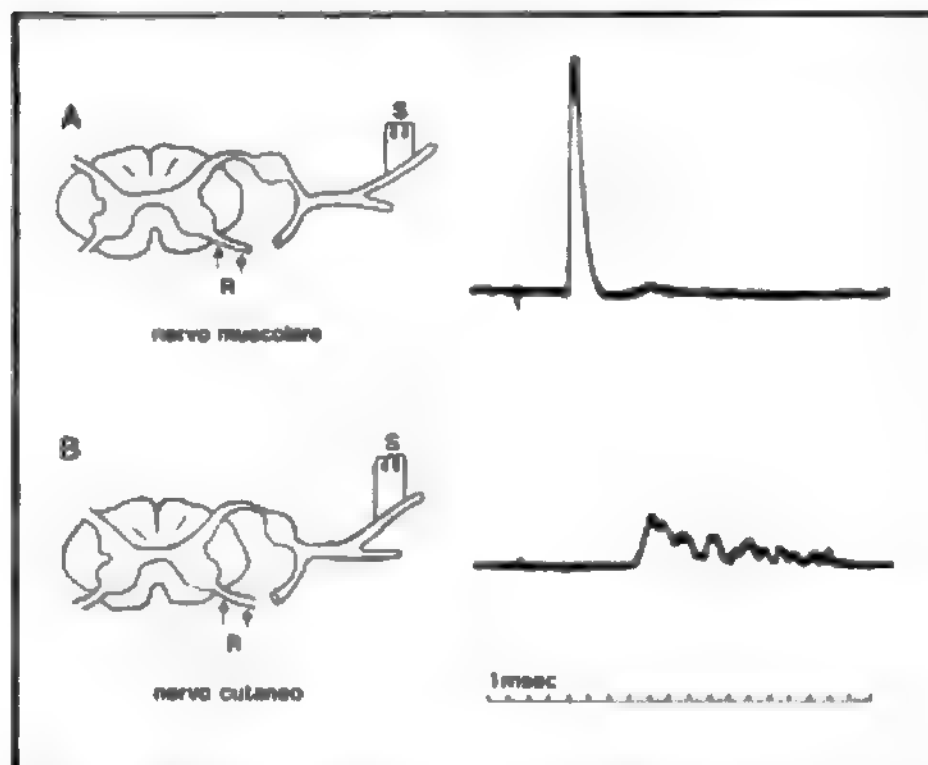



Fig. 18. Riflesso monosinaptico indotto dalla stimolazione di un nervo muscolare (*A*) e riflesso polisinaptico indotto dalla stimolazione di un nervo cutaneo (*B*). S rappresenta lo stimolo ed R il punto di registrazione delle radici ventrali. (*Da Ruch e Patton, ridisegnata*).

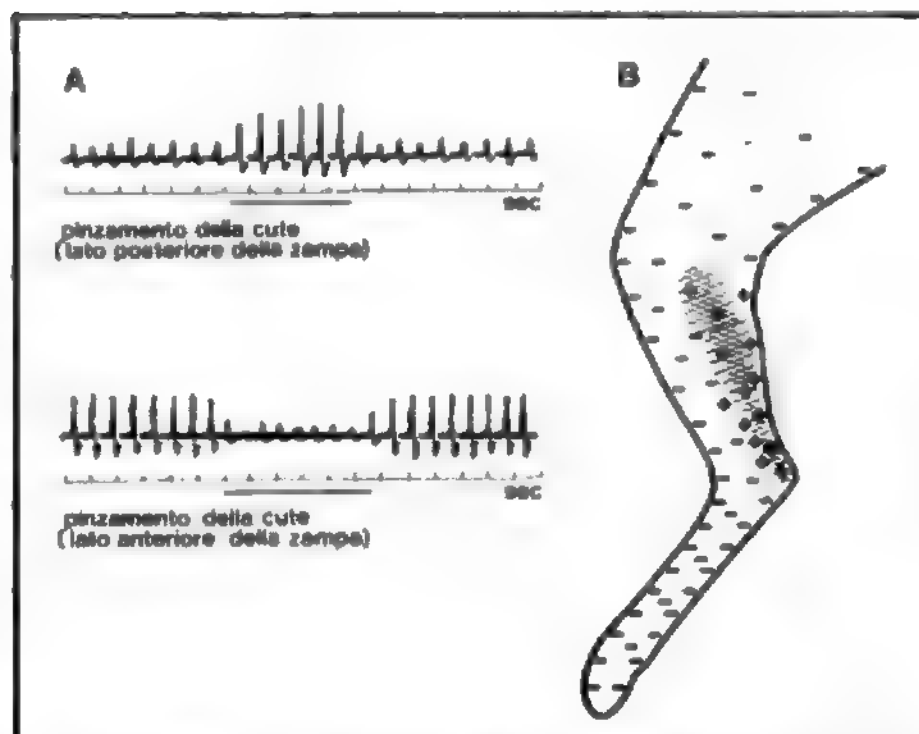



Fig. 19. Effetto condizionante della stimolazione cutanea (pinzamento), applicata in varie sedi sull'arto posteriore del gatto, sul riflesso monosinaptico del muscolo gastrocnemio-soleo. La registrazione superiore in *A* mostra la facilitazione del riflesso monosinaptico (evocato ripetitivamente) in seguito alla stimolazione dell'area contrassegnata con le croci nella illustrazione *B*. La registrazione inferiore in *A* mostra l'inibizione del riflesso che consegue alla stimolazione di aree cutanee differenti. (*Da Hagbarth, ridisegnata*).

primaria e il motoneurone α (fig. 18, *A*). L'organizzazione dei riflessi muscolari è legata alla distribuzione intraspinale delle fibre afferenti Ia e delle loro collaterali. Esse si distribuiscono monosinapticamente ai motoneuroni α *omonimi* (che vanno allo stesso muscolo da cui è partito il riflesso) e agli α *sinergici* (che si distribuiscono a muscoli eteronimi ma sinergici con quello da cui è partito il riflesso). Collaterali delle fibre Ia si distribuiscono ad interneuroni che inibiscono i motoneuroni α *antagonisti* (riflesso disinaptico).

Lo studio del riflesso monosinaptico può essere eseguito in un animale spinale con apertura dello speco vertebrale, stimolazione di un nervo muscolare o delle fibre a più bassa soglia delle radici dorsali e registrazione dei potenziali dalle radici ventrali. Il tempo tra stimolo e risposta rappresenta il *tempo totale* del riflesso, che sarà composto da un *tempo afferente*, un *ritardo centrale* e un *tempo efferente*. Il ritardo centrale darà il numero delle sinapsi coinvolte nel riflesso, considerato che il ritardo sinaptico è dell'ordine di 0,5 msec. La fig. 18, *A* mostra un riflesso monosinaptico di origine muscolare come una deflessione, espressione di un potenziale composto dato dall'attivazione di un *pool* di motoneuroni α omonimi e sinergici del muscolo il cui nervo è stato stimolato elettricamente.

La stimolazione di fibre Ib provenienti dagli organi muscolotendinei di Golgi produce un riflesso *disinaptico* inibitorio sui motoneuroni omonimi e sinergici del muscolo il cui nervo è stato stimolato, e facilitatorio sugli antagonisti (tab. II).

La stimolazione di fibre nervose del gruppo II provenienti dalle terminazioni secondarie a fiorami del fuso e di fibre del gruppo III provenienti dai nocicettori muscolari produce un riflesso polisinaptico facilitatorio sui muscoli flessori e inibitorio sugli estensori (tab. II).

Riflessi di origine cutanea

Il *pattern* dominante riflesso, indotto dalla stimolazione della cute o di nervi cutanei, è la flessione dell'arto omolaterale e l'estensione del controlaterale. Le fibre

TAB. II. CLASSIFICAZIONE DELLE FIBRE DELLE RADICI DORSALI

(da Mountcastle)

Classificazione delle fibre nervose	Dimensioni e velocità	Origine periferica	Recettori	Stimolo efficace	Organizzazione sinaptica	Punto d'arrivo centrale	Azione riflessa	Altre proprietà
Gruppo Ia (A-α)	12-20 μm 70-120 m/sec (metri al secondo)	muscolo	terminazioni intrafusali anulospirali (A-2 di Matthews)	stiramento - soglia bassa	arco bineuronico «monosinaptico»	1) motoneuroni muscolari	eccitazione diretta e facilitazione residua	riflesso miotatico; la scarica di recettori cesserebbe durante la contrazione se non fossero attive le piccole fibre motrici che innervano i fusi
						2) motoneuroni dei muscoli sinergici dell'unità miotatica	normalmente facilitazione residua. Se la eccitabilità è elevata, contrazione diretta	
						3) motoneuroni degli antagonisti nella attività miotatica	inibizione diretta	componente reciproca dell'azione riflessa miotatica
Gruppo Ib (A-α)	12-20 μm 70-120 m/sec	muscolo	organi tendinei del Golgi (B di Matthews)	contrazione attiva del muscolo	arco trineuronico «disinaptico»	1) motoneuroni dei muscoli protagonisti e sinergici della unità miotatica	inibizione	la scarica dei recettori aumenta durante la contrazione e non è modificata dall'attività motoria delle piccole fibre nervose
						2) motoneuroni dei muscoli antagonisti dell'unità miotatica	eccitazione	
Gruppo II (A-β e γ)	5-12 μm 30-70 m/sec	1) muscoli estensori	terminazioni a fiorami del fuso (A-1 di Matthews)	stiramento - soglia bassa	arco polisinaptico	inibizione degli estensori e facilitazione dei flessori degli arti		riflesso di fuga in flessione, provocato dallo stiramento; l'azione è la stessa qualunque sia il muscolo di origine della scarica afferente
		2) muscoli flessori	terminazioni a fiorami del fuso (A-1 di Matthews)	stiramento - soglia bassa	arco polisinaptico			
		3) cute	recettori tatto-pressione	deformazione meccanica della pelle	arco polisinaptico	eccitazione dei flessori e inibizione degli estensori degli arti		riflesso di fuga in flessione; la componente controlaterale è il riflesso estensore crociato
Gruppo III (A-δ)	2-5 μm 12-30 m/sec	1) muscolo	ignoto? recettori dolorifici	lesioni ?	arco polisinaptico	siano muscolari o cutanei, questi afferenti eccitano i flessori e inibiscono gli estensori degli arti		riflesso di fuga in flessione; la componente controlaterale è il riflesso estensore crociato
		2) cute	dolorifici, rapidi? freddo, caldo	lesioni ? variazioni di temperatura	arco polisinaptico			
Gruppo IV (fibre C)	0,5-1 μm 0,5-2 m/sec	muscoli e cute	dolorifici, lenti	lesioni	arco polisinaptico			

afferenti coinvolte nel riflesso appartengono ai gruppi II, III e IV. Esse producono riflessi flessori attraverso l'attivazione di interneuroni spinali. Per questo i riflessi di origine cutanea verranno nuovamente discussi nel capitolo dedicato agli interneuroni spinali.

Riflessi misti cutanei e muscolari sono stati studiati da Hagbarth (1952), il quale ha osservato che riflessi monosinaptici di origine muscolare potevano essere condizionati da stimoli applicati alla cute degli arti. Questa stimolazione applicata all'arto facilitava il riflesso monosinaptico flessore e inibiva il riflesso estensore. Tuttavia il riflesso monosinaptico flessore era inibito piuttosto che facilitato se l'area di cute stimolata era al di sopra di muscoli antagonisti e il riflesso estensore era facilitato piuttosto che inibito quando lo stimolo condizionante interessava la cute che copriva i muscoli estensori (fig. 19).

Facilitazione centrale

La si può ottenere stimolando due nervi muscolari sinergici (ad es. il capo mediale e il capo laterale del gastrocnemio) (fig. 20), oppure stimolando separatamente e subliminarmente due porzioni di una stessa radice (fig. 21). La registrazione dalla radice ventrale permetterà di osservare una risposta massima quando le due stimolazioni vengono date simultaneamente (a intervallo 0). In queste condizioni infatti il numero dei motoneuroni α che raggiungono la soglia è più elevato di quello che si avrebbe per stimolazione separata dei due nervi e delle due parti della stessa radice (figg. 20 e 21). Si è avuta cioè per stimolazione dei due nervi una *facilitazione centrale*. Essa si è potuta realizzare in virtù di una *sommazione* (spaziale e temporale) di effetti eccitatori per attivazione simultanea di più sinapsi depolarizzanti.

Il gruppo di motoneuroni α omonimi che raggiunge la soglia per stimolazione di un nervo muscolare costituisce la *zona di scarica*. Tutti gli altri motoneuroni α sinergici che non raggiungono la soglia per la scarica costituiscono la cosiddetta *frangia subliminare*.

Occlusione

È un'altra proprietà delle funzioni riflesse del m. s. La si può evidenziare dividendo una radice dorsale in due porzioni come nella fig. 22. In queste condizioni sperimentali si osserva che la risposta monosinaptica ottenuta per stimolazione massimale delle due porzioni insieme è minore della somma delle risposte ottenute per stimolazioni massimali separate. Questo perché, come è indicato nella parte inferiore della fig. 22, la stimolazione congiunta delle porzioni *a* e *b* della radice dorsale attiva un numero di motoneuroni inferiore alla somma algebrica dei motoneuroni attivati dalle singole stimolazioni. Infatti i neuroni attivati dalla stimolazione di *b* sono inclusi nel *pool* attivato quando le due porzioni di radice sono stimolate simultaneamente e non possono quindi rispondere due volte a causa del loro periodo refrattario.

Inibizione centrale

Nel m. s. è stato possibile dimostrare l'inibizione di un riflesso monosinaptico di origine muscolare per stimolazione di un nervo muscolare antagonista (Lloyd, 1946) (fig. 23). L'inibizione tra antagonisti è di natura *disinaptica* ed è dovuta all'attivazione di un interneurone inibitorio da parte delle fibre del gruppo Ia. La curva della fig. 23 dimostra che il massimo di inibizione della

Fig. 20. Curva di facilitazione del riflesso monosinaptico per stimolazione di due nervi muscolari sinergici. Il disegno *in alto, a sinistra* rappresenta lo schema sperimentale: S_1 è lo stimolo condizionante e S_2 lo stimolo test; R è la registrazione dalle radici ventrali. I grafici *in basso* indicano in A e in O la risposta allo stimolo test e da B fino a N la risposta monosinaptica per stimolazione dei due nervi: a partire da intervallo 0 e per intervalli progressivamente crescenti. La curva *in alto, a destra* mostra il decorso della facilitazione. In ascissa l'intervallo tra stimolo condizionante e test. Notare il massimo di facilitazione quando S_1 e S_2 sono stimolati simultaneamente (intervallo 0) e la progressiva caduta della facilitazione per intervalli superiori fino a 14 msec. (*Da Ruch e Patton, ridisegnata*).

Fig. 21. *A*) Esperimento che mette in evidenza la facilitazione. La radice dorsale è stata divisa in due porzioni, *a* e *b*. La stimolazione separata di *a* e *b* con shock di debole intensità provoca le risposte corrispondenti al tracciato di sinistra ed a quello intermedio, rispettivamente. La stimolazione simultanea di entrambi con shock di debole intensità provoca una scarica riflessa (tracciato di destra) superiore alla somma delle risposte individuali. *B*) Schema del meccanismo della facilitazione. Il quadrato di sinistra e quello intermedio rappresentano *pools* di motoneuroni in rapporto con le vie afferenti *a* e *b*, rispettivamente. Ciascuna delle due vie eccita tre motoneuroni (circoli pieni nell'area delimitata dalla linea sottile); i neuroni rimanenti vengono eccitati in grado subliminare. I campi subliminari di *a* e *b* hanno in parte la stessa estensione. Quando *a* e *b* vengono eccitate simultaneamente (rettangolo di destra), alcuni neuroni in comune presenti nelle zone subliminari ricevono un'eccitazione liminare e di conseguenza vengono eccitati undici neuroni invece di sei. (*Da Ruch e Patton, ridisegnata*).

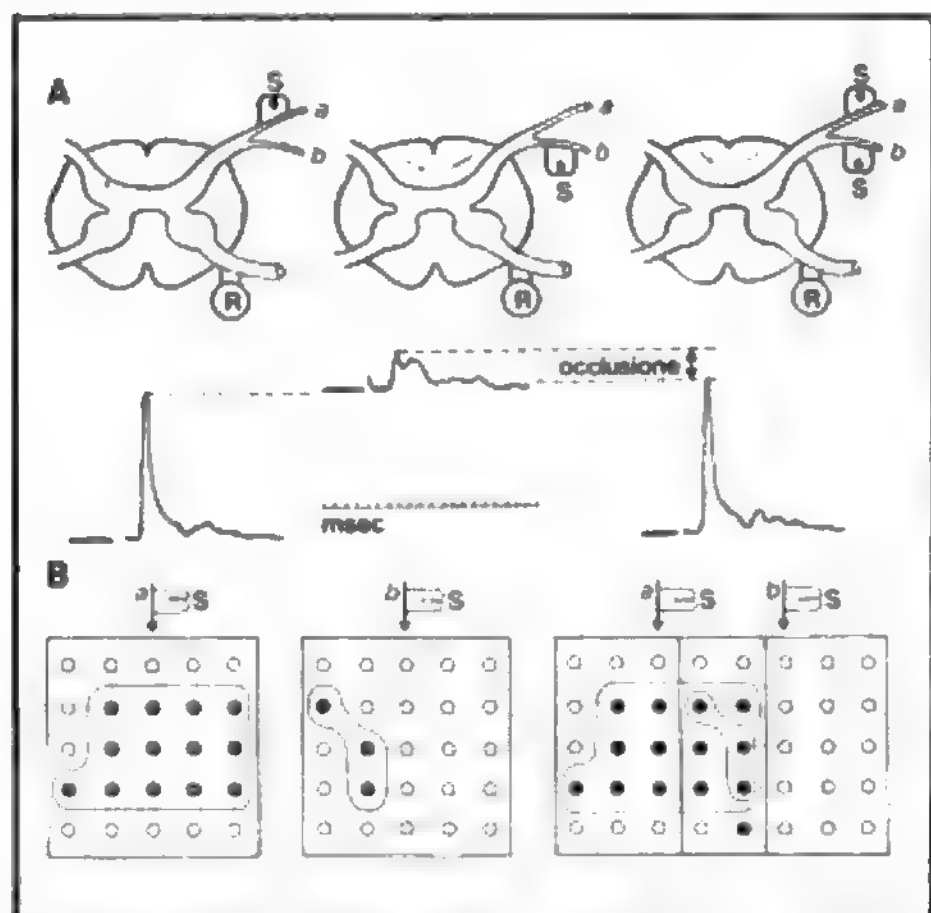



Fig. 22. *A*) Esperimento che dimostra il fenomeno dell'occlusione. La radice dorsale è divisa in due porzioni *a* e *b*. La stimolazione massimale separata di *a* e *b* provoca le risposte riflesse corrispondenti al tracciato di sinistra ed al tracciato intermedio; la stimolazione massimale simultanea delle due porzioni provoca una risposta riflessa (tracciato di destra) inferiore alla somma delle due risposte separate. *B*) Schema del meccanismo dell'occlusione. Il quadrato di sinistra e quello intermedio rappresentano *pools* di motoneuroni in rapporto con le vie afferenti *a* e *b*, rispettivamente. Poiché le scariche afferenti sono più cospicue, le zone di scarica (circoli pieni nell'area delimitata dalla linea sottile) costituiscono una frazione più estesa del campo totale, rispetto a quelle dell'esperimento illustrato nella fig. 21, *B*. Le zone di scarica di *a* e *b* si sovrappongono e la stimolazione simultanea di *a* e *b* (a destra) scarica solo 14 motoneuroni anziché 16, somma prevista dei motoneuroni scaricati da *a* e *b* separatamente. Notare che viene scaricato un solo motoneurone della frangia subliminare in comune. (*Da Ruch e Patton, ridisegnata*).

risposta riflessa, test per stimolazione del nervo peroneo, si ha quando la stimolazione condizionante del nervo gastrocnemio cade con un intervallo di ca. 0,5 msec. Questo ritardo è la prova della natura disinaptica del riflesso.

Inibizione autogena

È un'altra forma d'inibizione centrale (Rymer e Houk, 1979). Essa è dovuta: *a*) ad attivazione delle terminazioni secondarie dei fusi neuromuscolari, ad alta soglia, che mandano i loro impulsi afferenti al m. s. lungo le fibre del gruppo II; *b*) a stimolazione meccanica dei muscoli e tendini che attiva recettori che inviano impulsi al m. s. attraverso le fibre del gruppo III e IV. Queste fibre afferenti esercitano in via polisinaptica un'azione inibitoria sui motoneuroni estensori e facilitatoria sui flessori (tab. II). Un contributo al meccanismo dell'inibizione autogena è anche riconoscibile agli impulsi afferenti lungo le fibre Ib provenienti dagli organi muscolotendinei di Golgi.

Analisi intracellulare delle funzioni spinali riflesse

Dobbiamo ai contributi di Eccles e dei suoi collaboratori (Eccles, 1957), la prova intracellulare dei fenomeni eccitatori e inibitori che interessano i motoneuroni α durante le funzioni spinali riflesse indotte da stimolazione di fibre afferenti primarie di origine muscolare e cutanea. I motoneuroni α identificati dall'attivazione antidromica dei loro neuriti mostrano una serie di potenziali postsinaptici eccitatori (EPSP) (v. SINAPSI) per stimolazione delle fibre Ia omonime e sinergiche (fig. 24). Gli EPSP sono *monosinaptici* e mostrano fenomeni di *sommazione temporale* per attivazione ravvicinata delle stesse sinapsi e di *sommazione spaziale* per attivazione di più sinapsi che raggiungono lo stesso motoneurone.

L'inibizione per stimolazione di fibre del gruppo Ia di nervi muscolari antagonisti è dovuta invece all'attivazione di sinapsi inibitorie che producono IPSP (potenziali postsinaptici inibitori) con una latenza tale da giustificare l'azione di un interneurone (fig. 25). La fig. 26 riassume schematicamente i fenomeni intracellulari dei motoneuroni spinali α per attivazione di fibre del gruppo Ia. È chiaro che le fibre Ia attivano monosinapticamente i motoneuroni omonimi e sinergici mentre inibiscono i motoneuroni antagonisti. Tuttavia mentre i motoneuroni omonimi producono EPSP, che raggiunge la soglia per la produzione di potenziali d'azione (zona di scarica), i motoneuroni sinergici sono attivati subliminarmente con produzione di EPSP che non raggiungono la soglia (frangia subliminare). Nella fig. 26 sono anche indicate le variazioni di conduttanza della membrana del motoneurone responsabili delle depolarizzazioni e delle iperpolarizzazioni indotte dall'attivazione di fibre del gruppo Ia.

Funzioni interneuronali

Il termine interneurone definisce una cellula nervosa interposta tra altri due elementi di una catena neuronale (Bullock e Horridge, 1965). Questa interpretazione, che nel caso degli interneuroni spinali esclude unicamente le cellule sensitive di primo grado e i motoneuroni, risulta tuttavia eccessivamente estesa, per cui sembra più utile servirsi di un'accezione funzionale del termine, che in realtà trova un corrispettivo anatomico nell'organizzazione della maggior parte degli interneuroni spinali in *pools* discretamente definiti. Attraverso questa compar-

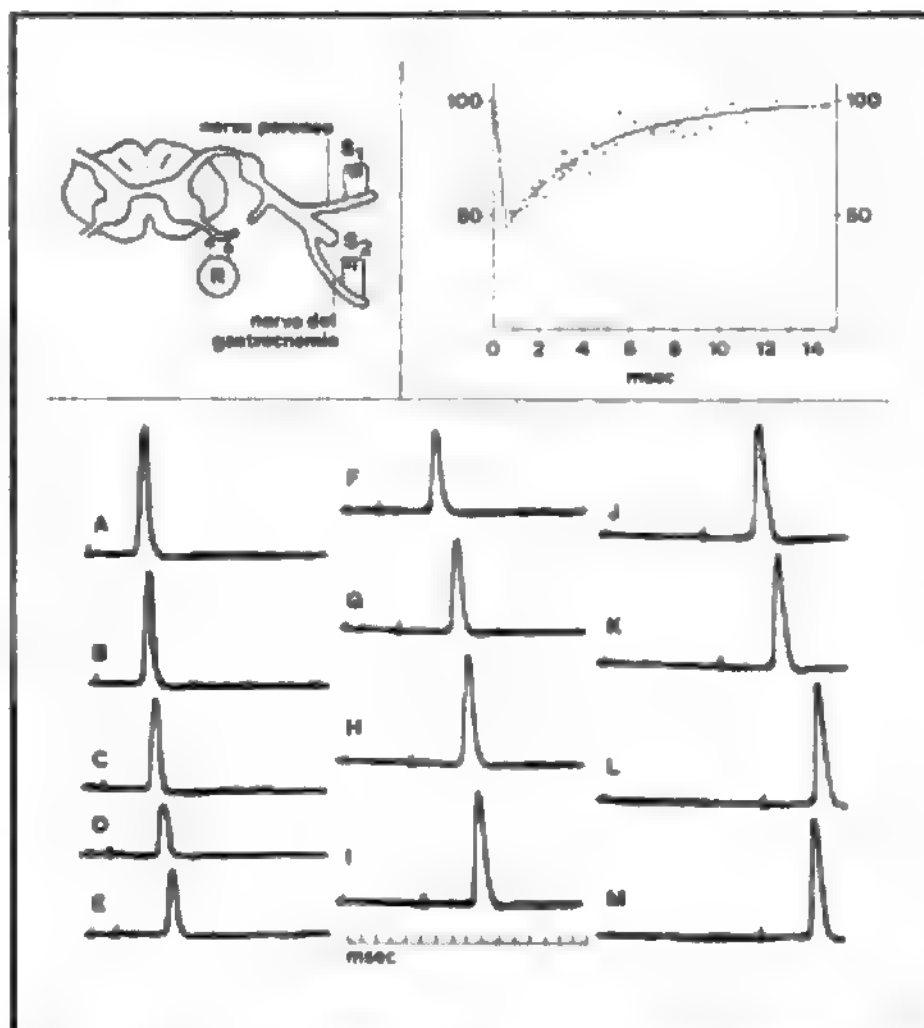



Fig. 23. Curva di inibizione del riflesso monosinaptico indotto dalla stimolazione di due nervi muscolari antagonisti. Il disegno *in alto, a sinistra* mostra l'esperimento: S_1 è lo stimolo condizionante incapace di per sé di dare una risposta riflessa; S_2 è lo stimolo test che dà la risposta riflessa monosinaptica registrata da II e osservabile nel tracciato (*in basso*) in A e in M. Da B a L sono registrate le risposte riflesse monosinaptiche per stimolazione di S_1 più S_2 a intervalli progressivamente crescenti. La curva riportata *in alto, a destra* dà l'andamento del fenomeno. In ascissa l'intervallo tra gli stimoli. Notare in questa curva che il massimo di inibizione del riflesso si ottiene per un intervallo di 0,5 msec. Questo indica l'esistenza di una sinapsi che media il fenomeno. (*Da Ruch e Patton, ridisegnata*).

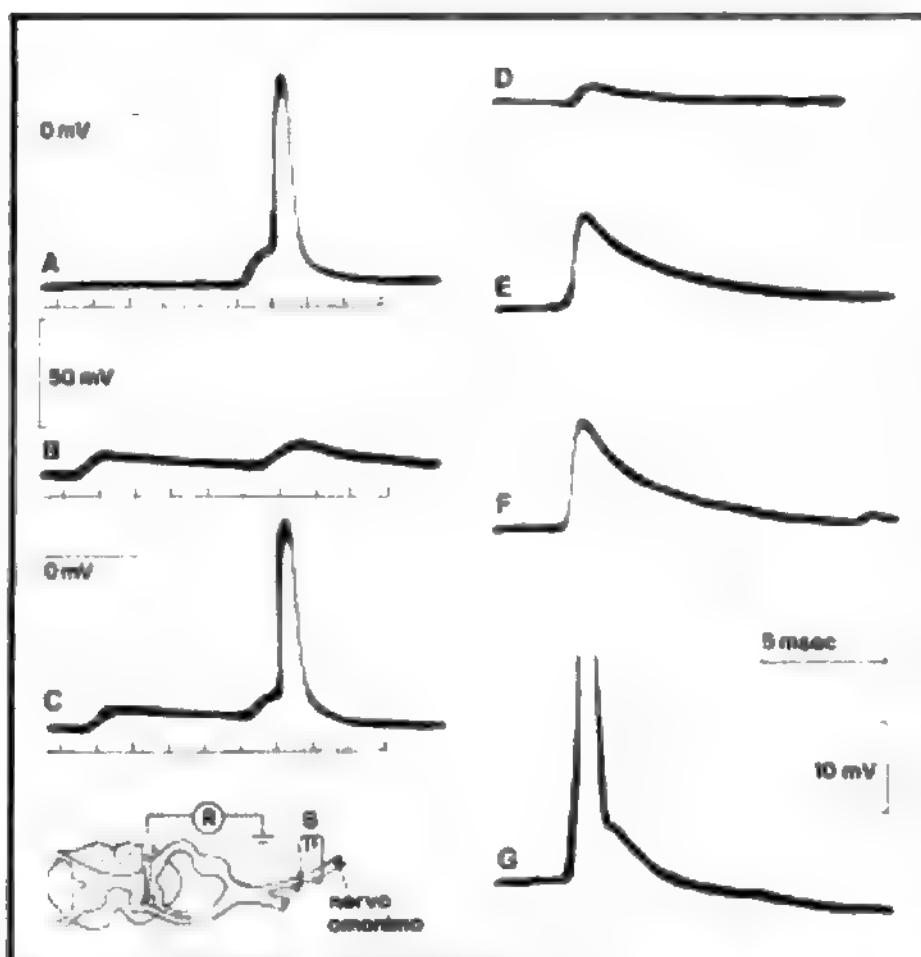



Fig. 24. Registrazione intracellulare dei fenomeni monosinaptici eccitatori in motoneuroni α durante attivazione di fibre del gruppo I. In *A* il motoneurone risponde con un EPSP che induce un potenziale di azione; in *B* si osservano due EPSP che non raggiungono la soglia mentre in *C* il secondo EPSP sommandosi al primo raggiunge la soglia per la produzione di uno *spike*. In *D, E, F*, sono mostrati tre EPSP indotti in un altro motoneurone α dalla stimolazione delle fibre omonime del gruppo I a intensità crescente. In *G* lo EPSP raggiunge la soglia per la produzione di uno *spike*. (*Da Ruch e Patton, ridisegnata*).

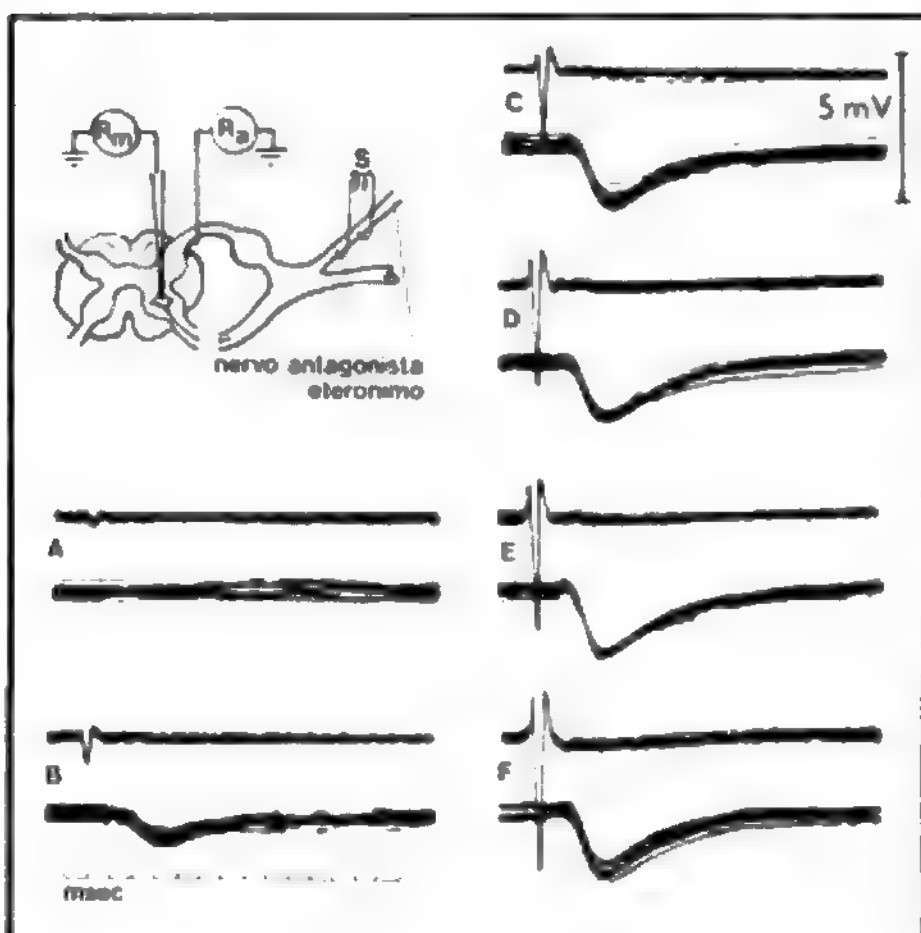



Fig. 25. Registrazione intracellulare di fenomeni inibitori in motoneuroni α durante la stimolazione di fibre muscolari antagoniste del gruppo I. I tracciati da *A* a *F* indicano in alto la scarica afferente (registrata da R_a) e in basso la risposta intracellulare (registrata da R_m) per il progressivo aumento di intensità dello stimolo. Ogni tracciato è costituito dalla sovrapposizione di più tracce. Notare il progressivo aumento dell'IPSP per aumento dell'intensità dello stimolo. (*Da Ruch e Patton, ridisegnata*).

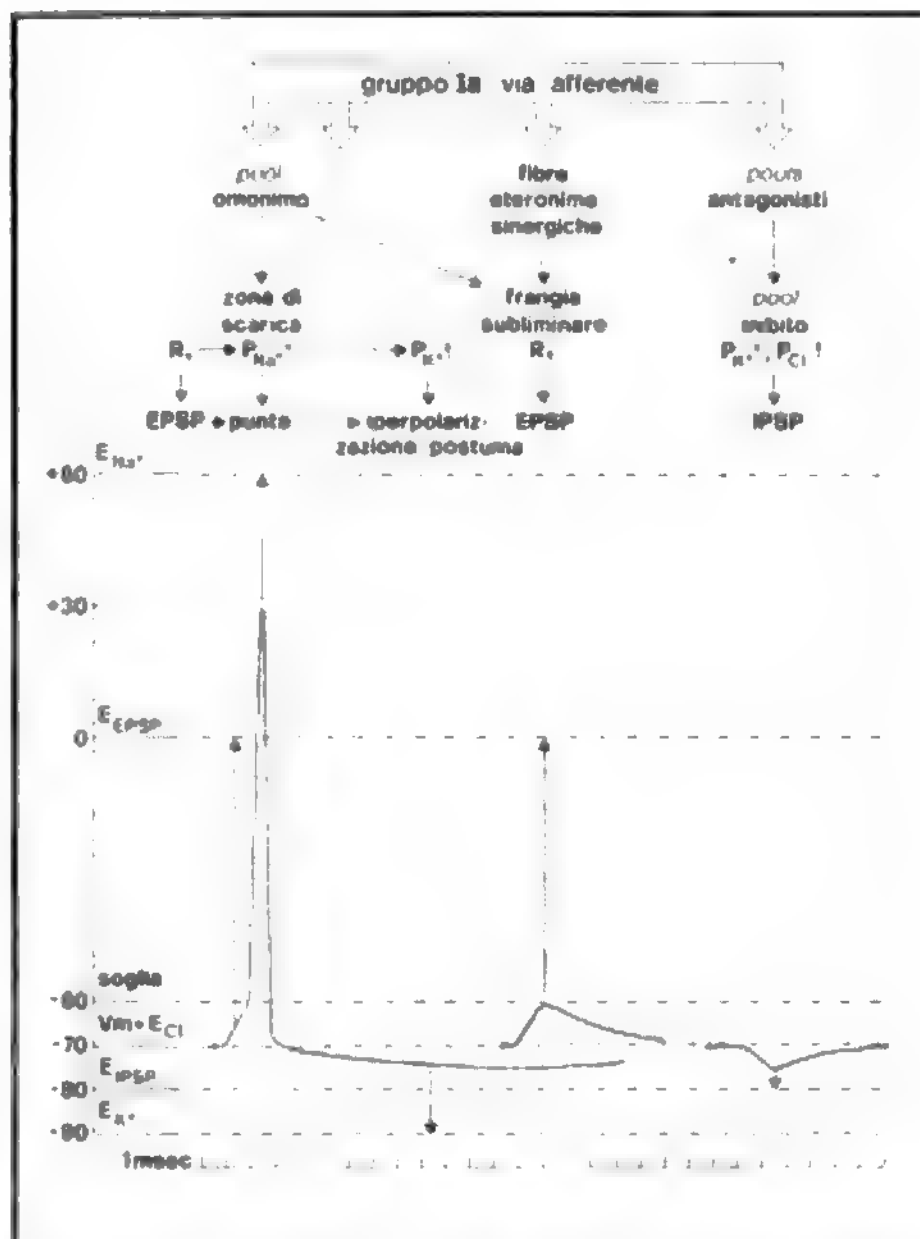



Fig. 26. Schema riassuntivo delle connessioni e degli eventi che si svolgono nei riflessi monosinaptici. *In alto*, connessioni funzionali delle fibre afferenti del I gruppo e modificazioni della permeabilità che esse determinano in vari *pools* di motoneuroni; R) resistenza della membrana; P) permeabilità della membrana. *In basso*, registrazione intracellulare delle risposte e dei potenziali di equilibrio (E) verso i quali ciascun processo tende a portare il potenziale di membrana; Vm) potenziale di membrana a riposo. (*Da Ruch e Patton, ridisegnata*).

timentazione funzionale è possibile isolare almeno 4 tipi di aggregati interneuronali:

a) interneuroni posti lungo specifici archi riflessi segmentari (interneuroni intrasegmentari);

b) interneuroni con funzioni di connessione bidirezionale tra m. s. e centri soprassiali;

c) interneuroni propriospinali di collegamento tra segmenti differenti del m. s. (interneuroni intersegmentari);

d) interneuroni con funzione di «regolazione di livello» sull'*input* sensitivo e sull'*output* motorio.

Interneuroni posti lungo specifici archi riflessi segmentari

Si tratta generalmente di elementi ad assone breve (tipo II di Golgi), distribuiti in prevalenza nelle lamine IV, V e VI di Rexed (1952), con disposizione dorsolaterale per i sistemi attivati da afferenze cutanee e dorsomediale per quelli connessi con afferenze propriocettive (Willis, 1969).

Il collegamento con i motoneuroni spinali α e γ avviene, nella maggior parte dei casi, attraverso relè minimi di- o trisinaptici.

I *pools* interneuronali posti lungo vie propriocettive e attivati direttamente da afferenze primarie comprendono sistemi facilitatori e sistemi inibitori. Sono facilitatori:

interneuroni responsabili della facilitazione autogenetica polisinaptica delle fibre Ia sui motoneuroni α (Hultborn e Wigström, 1979) e γ statici (Ellaway e Trott, 1978);

interneuroni attivati dalle fibre Ib con azione facilitatoria sui motoneuroni α antagonisti.

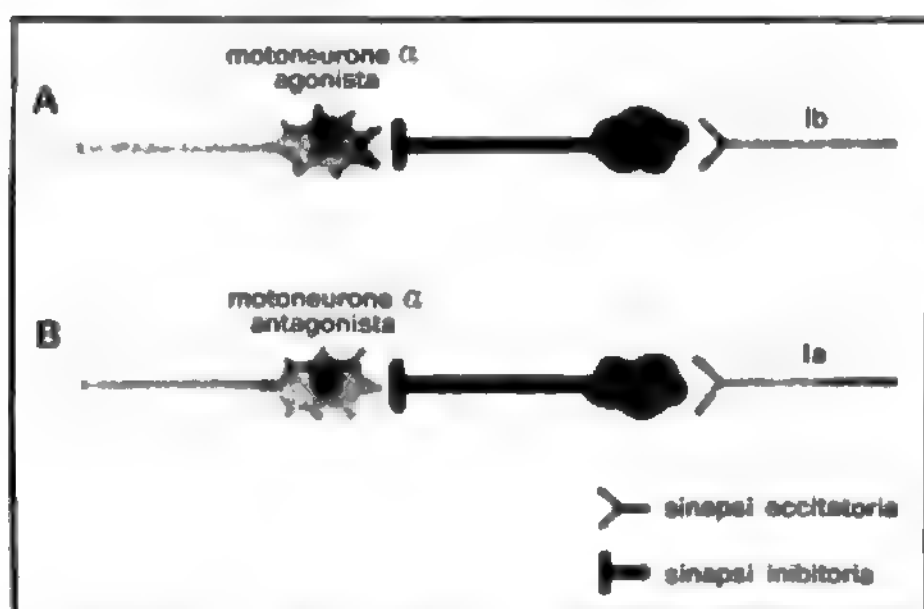



Fig. 27. Interneuroni posti lungo specifici archi riflessi segmentari (interneuroni intrasegmentari). In *A* è rappresentato schematicamente *in nero* l'interneurone responsabile dell'azione inibitoria delle fibre Ib sui motoneuroni α agonisti. In *B* è rappresentato schematicamente *in nero* l'interneurone inibitore Ia, responsabile dell'inibizione delle fibre Ia sui motoneuroni α antagonisti.

Sono inibitori i seguenti sistemi:

interneuroni Ia con funzione inibitoria sui motoneuroni α antagonisti (fig. 27, *B*);

interneuroni attivati dalle fibre Ia e in grado di inibire i motoneuroni α estensori omonimi e sinergici (Fetz e coll., 1979);

interneuroni medianti l'inibizione autogenetica delle fibre Ib sui motoneuroni α e γ omonimi (Ellaway e Trott, 1978) (fig. 27, *A*).

Tra i *pools* internunciali posti invece lungo vie esterocettive sono da includere i sistemi attivati dalle F.R.A. (*Flexor Reflex Afferents*: fibre provenienti dai recettori cutanei, fibre muscolari

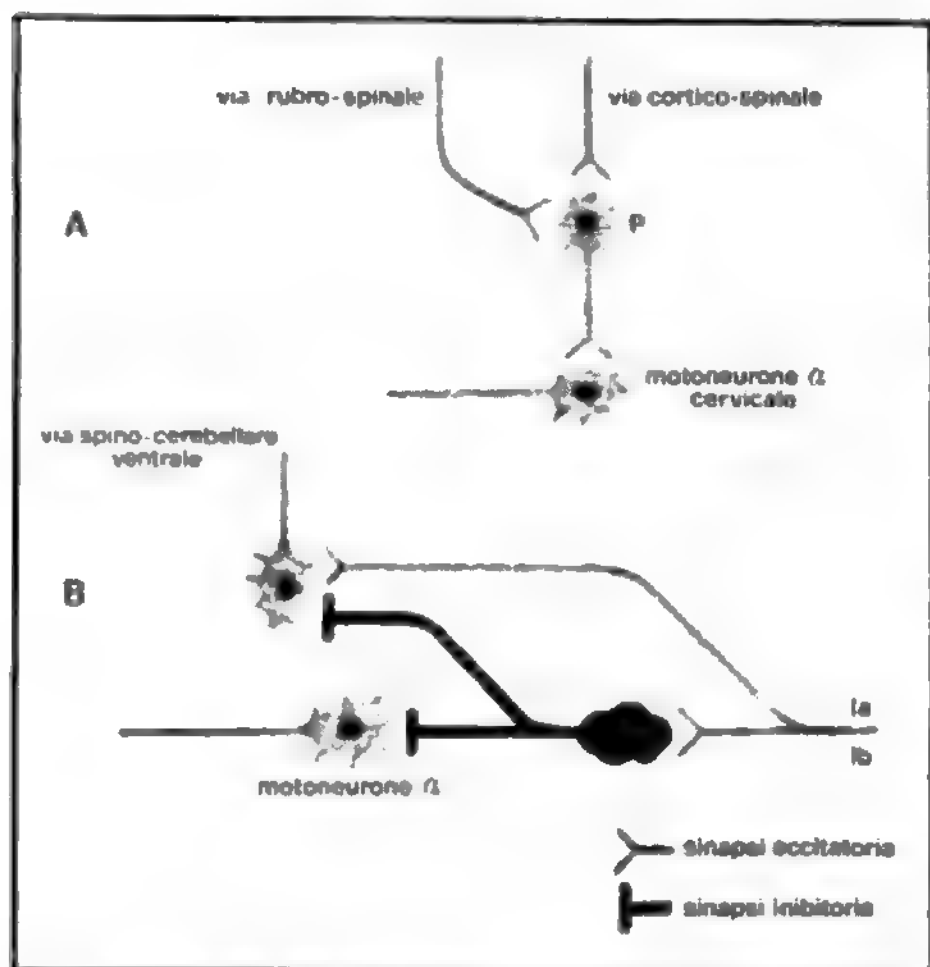



Fig. 28. Interneuroni con funzioni di connessione bidirezionale tra m. s. e centri soprassiali. In *A* è rappresentata schematicamente la connessione tra le vie discendenti corticospinale e rubrospinale con motoneuroni α cervicali, mediata dal sistema propriospinale C$_{III}$-C$_{IV}$ (P). In *B* è rappresentata la connessione ascendente tra afferenze primarie (Ia e Ib) e cervelletto ad opera degli interneuroni di origine del tratto spinocerebellare ventrale. Questi ultimi «comparerebbero» l'eccitazione in entrata e l'inibizione in uscita dagli interneuroni inibitori (*in nero*).

di gruppo II e III e fibre provenienti dai recettori articolari ad alta soglia) responsabili dell'eccitazione, attraverso un circuito almeno trisinaptico dei motoneuroni flessori e dell'inibizione reciproca degli estensori omolaterali, con contemporanea attivazione di un riflesso estensore crociato controlaterale.

I percorsi alternativi, e quindi i *pools* di neuroni internunciali in grado di mediare un riflesso flessorio, sono differenziabili in base al tipo di afferenza specifica all'interno delle F.R.A., capace di produrre il riflesso stesso. Sono disponibili infatti vie «private», controllate separatamente dai centri soprassiali (Holmqvist e Lundberg, 1961) con numero variabile di stazioni interneuronali interposte, capaci di ricevere selettivamente l'*input* delle fibre di gruppo II, cutanee e articolari, dando luogo a risposte di breve o lunga latenza (*short and long latency F.R.A. pathways*).

Interneuroni con funzioni di connessione bidirezionale tra midollo spinale e centri soprassiali

I sistemi motori discendenti sono connessi con i motoneuroni spinali sia direttamente che attraverso stazioni interneuronali.

Connessioni monosinaptiche sono state recentemente riconosciute in numerose vie quali la via piramidale (Wiesendanger, 1969), la rubrospinale (Shapovalov, 1972), la vestibolospinale (Lund e Pompeiano, 1968; Shapovalov, 1972) e la reticolospinale (Grillner e Lund, 1968). Si tratta tuttavia di connessioni limitate ad un ristretto gruppo di fibre all'interno dei fasci citati (fibre a grande diametro, con bassa potenza sinaptica, decrescente in senso craniocaudale). Il ruolo di queste vie dirette dipende dunque largamente dall'interazione con altri *inputs* sinaptici sui motoneuroni α, capaci di determinare un *background* di facilitazione subliminare. La maggior parte delle vie discendenti fa capo a gruppi di interneuroni relativamente specializzati. L'*input* piramidale (fibre *fast*), ad es., eccita monosinapticamente, nel gatto, un sistema interneuronale situato nella regione basilare esterna (Vasilenko e Kostyuk, 1965), costituito da neuroni propriospinali ad assone breve, che estendono il loro effetto per due o tre segmenti in senso caudale eccitando direttamente i motoneuroni α.

Un sistema con caratteristiche analoghe è quello dei neuroni propriospinali cervicali C$_{III}$-C$_{IV}$ (parte laterale della lamina VIII), capaci di mediare l'eccitazione, proveniente da differenti centri soprassiali, diretta ai motoneuroni degli arti anteriori (Illert e coll., 1977) (fig. 28, *A*). Il sistema internunciale C$_{III}$-C$_{IV}$ sarebbe coinvolto nei movimenti precisi e rapidi che permettono di raggiungere con precisione una mira con i polpastrelli (Aestermark e coll., 1979), a dimostrazione di come il controllo motorio fine delle dita sembri operare attraverso sistemi interneuronali specifici.

La via rubrospinale e in parte quella reticolospinale terminano nel gatto in un gruppo isolato di interneuroni spinali localizzati nella porzione laterale della lamina VIII di Rexed (Kostyuk, 1970) riconducibili al tipo II di Golgi, che eccitano monosinapticamente i motoneuroni α spinali. Interneuroni situati nella lamina VIII e nella parte mediale della lamina IX rispondono selettivamente alla stimolazione della via vestibolospinale (Erulkar e coll., 1966).

Tra gli aggregati neuronali sede di origine di vie ascendenti, studiati direttamente mediante tecniche intra- e extracellulari, vanno inclusi i sistemi internunciali di primo grado lungo la via spinotalamica.

La maggior parte di queste cellule rispondono sia a stimoli tattili che a stimoli meccanici più intensi e sono situate nelle lamine IV, V e VI di Rexed (Willis e coll., 1974), dove ricevono l'azione eccitatoria convergente di fibre afferenti A α, A β e C.

Altri elementi, a soglia più alta, sono posti nella zona marginale della lamina I (Christensen e Perl, 1970).

Tra i sistemi a disposizione più ventrale, sempre sensibili ad *inputs* esterocettivi, vanno considerati i neuroni che danno origine al *Ventral Flexor Reflex Tract* (V.F.R.T.) (Lundberg e Oscarsson, 1962) attivati elettivamente da afferenze del tipo F.R.A. e sede di origine di vie ascendenti di collegamento con il nucleo olivare inferiore, il nucleo reticolare laterale e il cervelletto. Segnalano informazioni relative all'attività di circuiti F.R.A. - motoneuroni α.

Gli interneuroni di origine del tratto spinocerebellare ventrale s'inseriscono invece tra le cellule attivate da afferenze propriocettive primarie, ricevendo eccitazione mono- e disinaptica da

fibre Ia e Ib (Oscarsson, 1956). Queste stesse cellule ricevono però contemporaneamente connessioni, attraverso collaterali, dagli interneuroni inibitori intercalati lungo il circuito d'inibizione reciproca Ia e Ib - motoneuroni α (fig. 28, *B*). Secondo la *input-output comparator theory* di Lundberg, l'inibizione in uscita dagli interneuroni inibitori Ia e Ib sarebbe comparata con l'*input* agli stessi interneuroni, da parte delle cellule di origine del tratto spinocerebellare ventrale, le quali invierebbero al cervelletto informazioni sull'attività inibitoria reciproca.

Interneuroni propriospinali intersegmentari

Sono elementi il cui prolungamento assonico si estende prevalentemente in senso longitudinale, lungo l'asse del m. s., collegando tra loro differenti mielomeri.

Secondo Illert e coll. (1977) interneuroni propriospinali in senso stretto sarebbero quelli con corpo cellulare situato al di fuori dei rigonfiamenti cervicale e lombosacrale (sede di origine dell'innervazione distrettuale degli arti) ma con proiezione su neuroni in essi contenuti. Di questo gruppo fanno parte sistemi ad assone lungo capaci di mediare differenti riflessi fra gli arti.

I lunghi interneuroni propriospinali che connettono i neuroni cervicali con quelli lombari, descritti nei rettili da Donkelaar e Kosuma (1979) e situati nella parte ventromediale delle lamine VII e VIII, suggeriscono l'esistenza di legami intrinseci tra i centri motori che controllano i movimenti dell'arto anteriore e quelli dell'arto posteriore (fig. 29).

Già Sherrington e Laslett (1903) dimostrarono, nel gatto, come la stimolazione di un nervo di un arto anteriore generasse una risposta nella radice ventrale di differenti segmenti lombari, ad una latenza compatibile con un circuito propriospinale.

Nel 1948, Lloyd e McIntyre svilupparono uno studio sistematico di riflessi intersegmentari (arto anteriore-posteriore), dimostrando come le afferenze responsabili fossero fibre di gruppo II. Tali connessioni, presenti bilateralmente, includono sia meccanismi presinaptici (Schmidt e Willis, 1963) che postsinaptici (Adamovich e coll., 1969) capaci di modulare le influenze sugli interneuroni. Abrahams dimostrò, nel 1970, l'importante contributo facilitatorio che la corteccia esercita su questi sistemi.

Anche nell'uomo è stata posta in evidenza l'attività di interneuroni propriospinali fra gli arti. La stimolazione del nervo ulnare induce, ad es., dopo una latenza minima di 35 msec, una facilitazione dell'eccitabilità motoneurale α del *pool* soleare, testata attraverso il riflesso H (Kotz, 1977). Un effetto inibitorio e uno successivo facilitatorio sull'attività elettromiografica tonica dei muscoli flessori e di quelli estensori della gamba è stato descritto da Meinck e coll. (1978), in seguito a stimolazione di fibre cutanee a bassa soglia dell'arto superiore, a indicazione di connessioni propriospinali tra gli arti.

Interneuroni con funzione di regolazione di livello sull'input sensitivo e sull'output motorio

A questo gruppo appartengono gli interneuroni situati nella sostanza gelatinosa di Rolando (lamine II e III), la cui funzione sarebbe quella di «diaframmare» il volume delle afferenze sensitive provenienti dalle radici posteriori, abilitando all'attività riflessa o all'accesso ai centri soprassiali soltanto una parte di esse. Sono gli interneuroni postulati da Melzack e Wall nella teoria del *gate control of pain* (1965), capaci d'inibire presinapticamente la trasmissione lungo fibre esterocettive dolorifiche verso le cellule di primo grado della via sensitiva centrale (v. DOLORE). L'attività inibitoria dei neuroni della sostanza gelatinosa sarebbe facilitata dalle afferenze di grande diametro, in grado di tenere chiuso il cancello, e inibita da quelle di piccolo diametro, attivate da nocicettori polimodali e responsabili dell'apertura del cancello (fig. 30, *A*).

Nonostante l'incompleta conferma della teoria di Melzack e Wall (cfr. revisioni critiche: Schmidt, 1972; Nathan, 1976), la presenza di una serie di stazioni interneuronali dotate di attività inibitoria presinaptica sulle terminazioni esterocettive delle radici posteriori secondo il *pattern* dettato dalla teoria del cancello, è stata dimostrata nel gatto sulle afferenze trigeminali (Dubner e Sessle, 1971; Young e King, 1972). A livello segmentario è nota l'importanza dei meccanismi inibitori presinaptici non soltanto tra fibre analoghe esterocettive (cutanee-cutanee) ma anche tra afferenze primarie (Ia-Ia, Ib-Ia, Ib-Ib) (Eccles, Schmidt e Willis, 1963). Dati indiretti relativi ad un'azione analoga nell'uomo sono stati forniti da Delwaide (1971).

Gli interneuroni con funzioni di controllo sull'*output* motorio, costituenti il secondo gruppo di elementi regolatori a livello segmentario, sono situati prevalentemente nella lamina VII e s'identificano con le *cellule di Renshaw*, direttamente attivate da collaterali ricorrenti dai motoneuroni α di tipo *fast*. Esse hanno azione inibitoria: *a*) sui motoneuroni α di origine e su altri α all'interno del medesimo *pool*, appartenenti in prevalenza al tipo *slow* (Renshaw, 1941); *b*) sui motoneuroni γ (Ellaway, 1971); *c*) sugli interneuroni inibitori Ia (Hultborn, 1971); *d*) su altre cellule di Renshaw (Ryall, 1970) (fig. 30, *B*).

Parrebbero esistere almeno due tipi di interneuroni Renshaw distinguibili attraverso il mediatore chimico utilizzato: glicina e

Fig. 29. Interneuroni propriospinali di collegamento tra segmenti differenti del m. s. (interneuroni intersegmentari). L'eccitazione di fibre afferenti dell'arto anteriore induce un'eccitazione sui motoneuroni α del segmento lombare mediata da interneuroni propriospinali cervicali *interlimb* (P).

Fig. 30. Interneuroni con funzione di «regolazione di livello» sull'*input* sensitivo (*A*) e sull'*output* motorio (*B*). In *A* schema dei rapporti fra gli interneuroni postulati da Melzack e Wall (T) e le cellule della sostanza gelatinosa (SG). S) fibre afferenti a piccolo diametro; L) fibre a grande diametro. I segni + e − indicano rispettivamente l'azione eccitatoria ed inibitoria. Per la spiegazione v. testo. In *B*) schema dell'azione inibitoria delle cellule di Renshaw (R, *in nero*) sui motoneuroni α e γ agonisti e sugli interneuroni inibitori Ia (*in nero*), così da produrre disinibizione degli antagonisti.

Fig. 31. Schema riassuntivo e dimostrazione della convergenza sul medesimo interneurone inibitorio (I) dell'eccitazione monosinaptica Ia (via A), delle vie corticospinali (via B), dei neuroni propriospinali (via C) e dell'inibizione ricorrente di Renshaw (R: via D).

GABA (Cullheim e Kellerth, 1979). Secondo un'ipotesi proposta recentemente da Hultborn (1979), conseguente alla dimostrazione che il controllo discendente parallelo sui motoneuroni α e γ (α-γ *linkage*) si estende anche agli interneuroni inibitori Ia, l'insieme di questi tre elementi può essere considerato come lo stadio di uscita del sistema motorio. Al fine di regolare il guadagno dell'*output* motorio, sembra dunque utile disporre di elementi quali gli interneuroni di Renshaw, capaci di distribuire l'inibizione ricorrente in modo parallelo a tutti e tre gli elementi citati ed eventualmente ad altre cellule di Renshaw. Il circuito ricorrente di Renshaw interessa dunque tutti i motoneuroni spinali e sembra essere particolarmente efficace nella stabilizzazione della frequenza di scarica dei motoneuroni più piccoli che innervano fibre muscolari lente di tipo tonico. Nella misura in cui le cellule di Renshaw inibiscono gli interneuroni inibitori che mediano l'inibizione reciproca agli antagonisti, essi producono una *disinibizione*, cioè una facilitazione indiretta, di questi ultimi motoneuroni (fig. 31).

Si è cercato di classificare alcuni gruppi di interneuroni spinali isolando per ogni sistema una supposta funzione specifica. Il criterio seguito è quello che fino a pochi anni fa ha portato i neurofisiologi a studiare le cellule internunciali attivandole lungo un solo circuito particolare, all'interno del quale esse erano considerate unità di cambio di polarità, elementi capaci di introdurre un ritardo o modulatori.

In seguito a ricerche più recenti, in cui sono stati impiegati approcci nuovi e più complessi, ad es. lo studio della convergenza di più vie sul medesimo sistema internunciale, si sono accumulate numerose evidenze circa la presenza di una vera e propria capacità integrativa a carico dei diversi *pools* interneuronali (Baldissera e coll., 1980). Quest'ultima deriverebbe essenzialmente dal fatto che gli stessi interneuroni sono in grado di ricoprire contemporaneamente due o più funzioni differenti, tra quelle descritte a col. 1346, nei paragrafi a), b), c), e d) per cui un medesimo sistema può, ad es., nello stesso tempo: *a*) essere interposto lungo la via Ia-motoneuroni α antagonisti; *b*) essere attivato monosinapticamente dalla via corticospinale; *c*) rispondere alla stimolazione di un sistema propriospinale; *d*) essere bersaglio dell'inibizione di Renshaw. Un comportamento di questo tipo è stato infatti dimostrato per gli interneuroni inibitori Ia (Jankowska, 1972; Hultborn e coll., 1976, a, b, c).

Anche i neuroni propriospinali CIII-CIV integrano afferenze cutanee a bassa soglia, afferenze muscolari primarie e messaggi provenienti dai centri superiori veicolati dalla via piramidale, rubrospinale e tettospinale (Illert e Tanaka, 1978). Un ulteriore esempio è quello dei già citati interneuroni di origine della via spinocerebellare ventrale su cui convergono la proiezione piramidale, la rubrospinale, la vestibolospinale, fibre Ia e Ib, e collaterali di interneuroni dell'inibizione reciproca Ia e Ib. Tra gli elementi in grado, invece, di distribuire il proprio *output* su differenti canali si possono ricordare gli interneuroni attivati dalle F.R.A. e capaci nello stesso tempo di ridurre il livello di inibizione presinaptica da fibre Ia su altre Ia (Rudomin e coll., 1974), e ancora i neuroni di Renshaw, le cui caratteristiche di divergenza sono già state ricordate.

Appare dunque evidente come dimostrazioni di questo tipo elevino il ruolo del *pool* interneuronale spinale a quello di un vero e proprio «centro operativo» a cui confluiscono contemporaneamente informazioni sull'*input* periferico (v. sopra, col. 1348) sul programma centrale, sulla coordinazione *interlimb* (v. sopra, col. 1349) e, sul livello di *output* del sistema (v. sopra, col. 1350).

Da questo punto di vista è da considerare il concetto di *integrazione spinale* come meccanismo sostenuto da centri aggregati interneuronali.

Shock spinale

S'intende con il termine *shock spinale* la scomparsa temporanea di tutti i riflessi spinali che si osserva, al di sotto del livello di sezione, immediatamente dopo una transsezione completa e acuta del m. s. Per alcuni AA. i riflessi flessori omolaterali al di sotto della sezione possono essere aumentati (Barnes e Schadt, 1979).

Varie esperienze hanno dimostrato che lo shock spinale non è dovuto a irritazione meccanica prodotta dal taglio né a variazioni della pressione arteriosa sistemica dell'animale da esperimento. Sono numerose le prove fisiologiche ottenute in subprimati (cani e gatti) che dimostrano una ridotta eccitabilità dei motoneuroni α flessori ed estensori del segmento lombare e una loro iperpolarizzazione in seguito a taglio spinale al di sopra del rigonfiamento dorsale (Barnes e Schadt, 1979). Poiché anche il raffreddamento del m. s. a livello postbrachiale deprime il riflesso monosinaptico a partenza dal quadricipite (Sinclair e Sastry, 1974; Sastry e Sinclair, 1977) che non coinvolge interneuroni, si può affermare che una struttura interessata al fenomeno dello shock spinale è rappresentata dai motoneuroni α. Tuttavia anche i motoneuroni γ sono depressi durante lo shock spinale (Barnes, 1964; Chambers e coll., 1973) e la loro depressione può contribuire alla depressione dei motoneuroni α e degli interneuroni spinali. Gli interneuroni spinali infatti sono coinvolti nel meccanismo dello shock spinale (McCouch e coll., 1941; Chambers e coll., 1973; Barnes e Schadt, 1979).

La diminuita eccitabilità dei motoneuroni α e γ e degli interneuroni spinali è da ascrivere, durante lo shock spinale, ad una *disfacilitazione*, cioè ad una ridotta facilitazione dei neuroni spinali da parte della corteccia cerebrale, nucleo vestibolare laterale e formazione reticolare

facilitatoria. Una soppressione di influenze toniche inibitrici dell'inibizione ricorrente, indotta dal taglio spinale può anche contribuire alla depressione dei riflessi spinali (Sastry e Sinclair, 1977).

Il grado dell'influenza discendente sopraspinale proveniente dalla corteccia cerebrale o dalle altre strutture sottocorticali sopra menzionate, come è rivelato dallo shock spinale, è in relazione col processo di encefalizzazione che si ha nella evoluzione filogenetica. Nei primati, infatti, il grande processo di encefalizzazione fa sì che acquistino particolare importanza le vie discendenti corticospinali. La loro sezione, infatti, è capace di produrre i sintomi dello shock spinale. Inoltre l'intensità e la durata dello shock nei mammiferi superiori e nell'uomo sono molto maggiori (dell'ordine di mesi) rispetto ai mammiferi inferiori.

Per una descrizione dettagliata del quadro dello shock spinale e della sua evoluzione si rinvia al capitolo della presente trattazione dedicato alle *sindromi midollari* (v. sotto, col. 1373).

Vie modulatorie discendenti dal tronco encefalico

Il controllo della funzione spinale da parte dei centri superiori è mediato da una serie di vie discendenti, la maggior parte delle quali utilizzano una stazione di relè nel tronco encefalico.

Le vie vestibolospinale, rubrospinale, reticolospinale, tettospinale, interstiziospinale, praestiziospinale, solitario- e olivospinale costituiscono i tratti noti.

In questo capitolo ci si occuperà tuttavia soltanto dei collegamenti relativi alle prime tre vie citate, per le quali lo studio anatomico e, parallelamente, quello elettrofisiologico hanno fornito un'interpretazione funzionale meglio definita.

Si ricorda che, qualora non venga precisato altrimenti, i dati riportati si riferiscono a studi effettuati sul gatto, da cui tuttavia, trattandosi di funzioni motorie relativamente elementari, è possibile con una certa cautela estrapolare all'uomo.

Via vestibolospinale

Il controllo vestibolare sui neuroni spinali, esteso sino a livello lombosacrale, è mediato dalla via vestibolospinale laterale, i cui neuroni di origine sono situati nel nucleo vestibolare laterale di Deiters; assoni derivati dal nucleo vestibolare mediale viaggiano inoltre nel fascicolo longitudinale mediale che termina a livello toracico medio (Nyberg-Hansen, 1964), connettendosi con motoneuroni destinati alla muscolatura del collo e dell'arto anteriore.

La via vestibolospinale laterale, composta da fibre a velocità di conduzione molto variabile (da 25 a 140 m/sec [metri al secondo]) decorre nel fascicolo anterolaterale del midollo per terminare nella lamina VIII di Rexed e nella parte ventromediale della lamina VII, con connessioni in gran parte monosinaptiche, almeno negli arti posteriori (Shapovalov, 1971) facilitatorie sui motoneuroni α e γ estensori omolaterali.

L'ipertonia estensoria osservata nella rigidità da decerebrazione, indotta dalla sezione del mesencefalo al di sopra dei nuclei vestibolari, è con grande probabilità sostenuta in buona parte dall'attività tonica dell'*input* deitersiano sui motoneuroni, «liberato» dall'interruzione di vie inibitorie provenienti da centri superiori.

L'effetto inibitorio del nucleo vestibolare laterale sui riflessi flessori omolaterali pare invece indiretto, mediato dalla sostanza reticolare pontobulbare ventrale.

Compatibilmente con la sua assai precoce comparsa nella scala filogenetica, questa via mostra in conclusione azioni piuttosto stereotipate, confinate, nell'ambito del controllo della postura, alla facilitazione di riflessi da stiramento sui gruppi muscolari antigravitari.

Via rubrospinale (fascicolo di Monakow)

Nei mammiferi inferiori il nucleo rosso può essere suddiviso in una porzione a cellule piccole (parvicellulare) e una a cellule grandi (magnicellulare); da quest'ultima trae origine la via rubrospinale. Nell'uomo il tratto rubrospinale ha caratteristiche vestigiali, mentre la parte parvicellulare del nucleo costituisce la porzione principale, con connessioni preferenziali dirette al nucleo olivare inferiore. Come già detto, una certa cautela va dunque adottata nell'estrapolare i dati sperimentali dall'animale all'uomo.

Le fibre costituenti il tratto in esame, quasi nella totalità crociate, decorrono nei fasci laterali della sostanza bianca midollare ventralmente e lateralmente rispetto alla via corticospinale crociata, per terminare, in parte anche con contatti monosinaptici, sui neuroni delle lamine V (parte laterale), VI e VII (parte centrale e dorsale).

La stimolazione del nucleo rosso provoca un aumento di eccitabilità prevalente (Hongo e coll., 1969) o, in ogni caso, più frequente (Shapovalov e coll., 1971) sui motoneuroni flessori distali degli arti (Ghez, 1975), preferenzialmente su neuroni del tipo *fast*, con parallela inibizione degli estensori. L'effetto è presente sia sui motoneuroni α che sui γ (Appelberg e Jenseskag, 1972).

La disposizione midollare della via rubrospinale, in stretto rapporto con quella corticospinale, l'azione prevalente di entrambe sui gruppi muscolari flessori distali e la connessione in buona parte monosinaptica con neuroni motori del tipo *fast* suggeriscono la possibilità di una serie di funzioni comuni ai due tratti. A favore di questa ipotesi starebbe anche il fatto che la sezione della via piramidale, in un gatto in fase di pieno compenso dopo lesione del tratto rubrospinale, conduce alla ricomparsa di deficit sovrapponibili sul lato opposto, costituiti essenzialmente da dismetria del cammino (atassia) e aumento del tono estensore (Evans e Ingram, 1939).

Una serie di azioni, in ogni caso più flessibili rispetto alla via vestibolospinale, sono attribuite a questo tratto, in grado, ad es., di modificare un semplice e stereotipato *pattern* di innervazione reciproca tra flessori ed estensori in un tipo di attivazione più complesso, rappresentato dalla contrazione simultanea di gruppi antagonisti, utile ad es. per fissare il polso durante l'esecuzione di movimenti precisi delle dita della mano (Hugh Davson, 1978).

Vie reticolospinali

Le vie discendenti di collegamento tra la sostanza reticolare e il m. s. originano dalle porzioni mediali della sostanza reticolare bulbare, pontina e, in parte molto minore, mesencefalica (Toayama e coll., 1979).

Il decorso nel midollo avviene nei fasci anteriori e laterali della sostanza bianca con connessioni verificate che, nel gatto, raggiungono il rigonfiamento lombare.

Una serie di studi anatomici basati sulla degenerazione retrograda (Brodal, 1957), sul metodo Nauta (Nyberg-Hansen, 1966) e sulla tecnica della perossidasi (Toayama e coll., 1979) hanno in parte permesso di localizzare i nuclei reticolari di origine e la disposizione fascicolare nel midollo, per cui sono identificate attualmente almeno tre vie di collegamento reticolospinali: via reticolospinale anteromediale, via reticolospinale ventrolaterale e via reticolospinale dorsolaterale.

Via reticolospinale anteromediale. – Dalla sostanza reticolare pontina (*nucleus reticularis pontis oralis* e *pontis caudalis*) proviene uno dei contingenti principali, in massima parte omolaterale, mentre la sostanza reticolare bulbare fornisce a questa via buona parte delle fibre discendenti omolateralmente dal *nucleus reticularis gigantocellularis* dorsale.

Una piccola parte di assoni discendenti dalla sostanza reticolare mesencefalica omolaterale si assommano infine al tratto reticolospinale anterolaterale.

Le connessioni con i sistemi segmentari, che avvengono soprattutto a livello della lamina VIII di Rexed, sono in parte di tipo monosinaptico, in particolare per gli assoni reticolospinali ad alta velocità di conduzione (superiore a 120 m/sec) provenienti dal *nucleus reticularis pontis caudalis* e *gigantocellularis*.

Le funzioni della via reticolospinale mediale sembrano essere prevalentemente motorie con effetto essenzialmente *facilitatorio* sui motoneuroni spinali. Va tuttavia ricordato che le aree di ori-

gine di questo tratto, identificate anatomicamente, sono situate più caudalmente e medialmente rispetto al cosiddetto centro facilitatorio pontomesencefalico di Magoun e Rhines (1946), la cui stimolazione notoriamente produce facilitazione sui sistemi riflessi segmentari.

Via reticolospinale ventrolaterale. – Questa via riceve un modesto contingente dalla sostanza reticolare mesencefalica omolaterale e uno più consistente dalla reticolare pontina omolaterale (*nucleus reticularis pontis oralis*). La massima parte delle fibre della via reticolospinale ventrolaterale proviene tuttavia dalla reticolare bulbare e in particolare dal *nucleus reticularis gigantocellularis* dorsale (omolaterale) e ventrale (omo- e controlaterale), quest'ultimo noto anche con il nome di *nucleus reticularis magnocellularis*.

Le connessioni, in parte monosinaptiche, avvengono con interneuroni e motoneuroni della lamina VII. Ricerche di Jankowska e coll. (1968) hanno dimostrato che l'azione di questa via è essenzialmente di tipo inibitorio con meccanismo diretto o indiretto, interneuronale e presinaptico (Carpenter, 1966). L'inibizione avverrebbe a carico della trasmissione da fibre F.R.A., Ia, Ib verso motoneuroni flessori ed estensori degli arti e del collo.

Un'ulteriore conferma deriva dal fatto che tale azione inibitoria viene abolita dalla sezione dei funicoli ventrolaterali. Uno studio di correlazione tra dati anatomici ed elettrofisiologici ha permesso di concludere che il *nucleus reticularis magnocellularis* coincide, con buona approssimazione, con il cosiddetto centro inibitore bulbare ventromediale di Magoun e Rhines (1946), la cui stimolazione provoca soppressione dell'ipertono estensorio nell'animale decerebrato, almeno in parte attraverso l'inibizione dei neuroni fusimotori γ (Granit e Kaada, 1952).

Via reticolospinale dorsolaterale. – La sostanza reticolare pontina (*nucleus reticularis pontis caudalis*) controlaterale contribuisce in parte a questa via con assoni costituenti il tratto reticolospinale pontino crociato. Il contingente principale della via reticolospinale dorsolaterale pare tuttavia provenire dal *nucleus raphe magnum*, del *nucleus reticularis magnocellularis* (parte ventrolaterale) e del *nucleus reticularis lateralis*.

L'effetto motorio derivato dalla stimolazione di questo tratto è prevalentemente inibitorio sulla trasmissione segmentaria dalle fibre F.R.A. e Ib ai motoneuroni.

La presenza di fibre provenienti dal *nucleus raphe magnum*, ricco di neuroni serotoninergici, permette di correlare il tratto reticolospinale dorsolaterale con una delle due vie reticolospinali identificate farmacologicamente (la noradrenergica e, appunto, la serotoninergica: Andersen e coll., 1964; Fuxe e coll., 1974; Nygren e Olson, 1977).

Anche questa via, costituita da assoni amielinici a bassa velocità di conduzione (20-30 m/sec) possiede infatti effetto inibitorio sulla trasmissione F.R.A.-motoneuroni.

Il tratto reticolospinale dorsolaterale inoltre è in grado di innalzare la soglia all'*input* dolorifico, configurando così un ruolo nel meccanismo dell'analgesia.

Riassumendo: la parte craniodorsale della sostanza reticolare del tronco sembra avere un effetto prevalentemente *facilitatorio* sul tono, mediato in gran parte dalla via reticolospinale anteromediale, mentre la parte caudoventrale eserciterebbe un'azione *inibitoria* attraverso le vie reticolospinali ventro- e dorsolaterali, capaci di un controllo sopraspinale sulla trasmissione sinaptica degli impulsi afferenti esterocettivi e nocicettivi responsabili del riflesso flessorio.

Secondo dati recenti di Peterson e coll. (1979), la parte caudoventrale della sostanza reticolare avrebbe connessioni dirette facilitatorie selettivamente con motoneuroni assiali (collo e dorso) e soltanto accesso indiretto ai *pools* motoneurali degli arti, mentre la parte craniodorsale dimostrerebbe un effetto diretto sui motoneuroni che innervano la muscolatura degli arti.

Il significato funzionale di una tale organizzazione topografica deriverebbe dalla presenza, all'interno della formazione reticolare, considerata *in toto* come un centro premotore, di una serie di zone collegate con differenti canali distinti spazialmente e capaci di inviare comandi diretti a diversi «sottogruppi» di motoneuroni spinali. Queste stesse aree reticolari riceverebbero anche connessioni dirette afferenti specifiche, costituenti, in alcuni casi, la branca ascendente di riflessi a lungo arco spino-reticolospinali.

Bibliografia

Abrahams V. C., *J. Physiol. (Lond.)*, 1970, **209**, 45.
Adamovich N. A., Borgest A. N., Evadokimov S. A., *Neurofiziologiya*, 1969, **1**, 235.
Aestermark B., Lundberg A. *et al.*, *Neurosci. Letters*, 1979, Suppl. **3**, S1.
Andersen P., Eccles J. G. *et al.*, *J. Neurophysiol.*, 1964, **27**, 92.
Appelberg B., Jenseskag T., *Exp. Brain Res.*, 1972, **15**, 97.
Baldissera F., Illert M., Hultborn H., *Integration in Spinal Neuronal Systems*, in Brooks V. ed., *Handbook of Physiology*, sect. *Neurophysiology*, vol. III, *Motor Control*, 1980, Amer. Physiol. Soc., Washington.
Barnes C. D., *Arch. Int. Physiol. Biochim.*, 1964, **72**, 871.
Barnes C. D., Schadt J. C., *Prog. Neurobiol.*, 1979, **12**, 1.
Brodal A., *The Reticular Formation of the Brain Stem Anatomical Aspects and Functional Correlations*, 1957, The Henderson Trust Lecture, Oliver & Boyd, Edinburgh.
Bullock T. H., Horridge G. A., *Structure and Functions in the Nervous Systems of Invertebrates*, 1965, Freeman, S. Francisco.
Carpenter D., Engberg I., Lundberg A., *Arch. Ital. Biol.*, 1966, **104**, 73.
Chambers W. W., Liu C. N., Couch G. P., *Brain Behav. Evol.*, 1973, **8**, 5.
Christensen B. N., Perl E. R., *J. Neurophysiol.*, 1970, **33**, 293.
Cullheim, Kellerth, *Neurosci. Letters*, 1979, **95**, Suppl. **3**, 21.
Davson H., Segal M. B., *The Red Nucleus*, in *Introduction to Physiology*, vol. 4, 1978, Academic Press, New York.
Delwaide P. J., *Etude expérimentale de l'hyperréflexie tendineuse en clinique neurologique*, 1971, ARSCIA, Bruxelles.
Donkelaar H. J., Kosuma A., *Neurosci. Letters*, 1979, Suppl. **3**, S1.
Dubner R., Sessle B. J., *Exp. Neurol.*, 1971, **30**, 223.
Eccles J. C., *The Physiology of Nerve Cells*, 1957, Oxford Univ. Press, London.
Eccles J. C., Schmidt R. F., Willis W. D., *J. Neurophysiol.*, 1963, **26**, 646.
Ellaway P. H., *J. Physiol. (Lond.)*, 1971, **216**, 419.
Ellaway P. H., Trott J. R., *J. Physiol. (Lond.)*, 1978, **276**, 49.
Erulkar S. D., Sprague J. M. *et al.*, *J. Neurophysiol.*, 1966, **29**, 626.
Evans B. H., Ingram W. K., *J. Comp. Neurol.*, 1939, **70**, 461.
Fetz E. E., Jankowska E. *et al.*, *J. Physiol. (Lond.)*, 1979, **293**, 179.
Fuxe K., Jonsson G., *Further Mapping of Central 5-hydroxytriptamine Neurone: Studies with the Neurotoxic Dihydroxytriptamine*, in Costa E., Gessa G. L., Sandler M. eds., *Serotonin: New Vistas. Histochemistry and Pharmacology. Advances in Biochemical Psychopharmacology*, 1974, Raven, New York.
Ghez C., *Brain Res.*, 1975, **98**, 93.
Granit R., Kaada B. R., *Acta Physiol. Scand.*, 1952, **27**, 130.
Grillner S., Lund S., *Acta Physiol. Scand.*, 1968, **74**, 274.
Hagbarth K. E., *Acta Physiol. Scand.*, 1952, **26**, Suppl. **94**.
Holmqvist B., Lundberg A., *Acta Physiol. Scand.*, 1961, **54**, Suppl. **186**, 1.
Hongo T., Jankowska E., Lundberg A., *Exp. Brain Res.*, 1969, **7**, 344.
Hultborn H., Jankowska E., Lindström S., *J. Physiol. (Lond.)*, 1971, **215**, 591.
Hultborn H., Illert M., Santini M., *Acta Physiol. Scand.*, 1976 a, **96**, 351.
Hultborn H., Illert M., Santini M., *Acta Physiol. Scand.*, 1976 b, **96**, 368.
Hultborn H., Illert M., Santini M., *Acta Physiol. Scand.*, 1976 c, **96**, 193.
Hultborn H., Lindström S., Wigström H., *Exp. Brain Res.*, 1979, **37**, 399.
Hultborn H., Wigström H., *Motor Response with Long Latency and Maintained Duration Evoked by Activity in Ia Afferents*, in Desmedt J. ed., *Progress in Clinical Neurophysiology*, vol. 8, 1980, Karger, Basel.
Illert M., Lundberg A., Tanaka R., *Exp. Brain Res.*, 1977, **29**, 323.
Illert M., Tanaka R., *Exp. Brain Res.*, 1978, **31**, 131.
Jankowska E., Lund S. *et al.*, *Arch. Ital. Biol.*, 1968, **106**, 124.
Jankowska E., Roberts W. J., *J. Physiol. (Lond.)*, 1972, **222**, 623.
Kostyuk P. G., *Neurofiziologiya*, 1970, **2**, 189.
Kotz Y. M., *The Organization of Voluntary Movement*, 1977, Plenum, New York.
Lloyd D. P. C., *J. Neurophysiol.*, 1943, **6**, 293; 317.
Lloyd D. P. C., *J. Neurophysiol.*, 1946, **9**, 421; 439.
Lloyd D. P. C., McIntyre A., *J. Neurophysiol.*, 1948, **11**, 455.
Lloyd D. P. C., *Spinal Mechanisms Involved in Somatic Activities*, in Field J., Magoun H. W., Hall V. E. eds., *Handbook of*

Physiology, sect. 1, *Neurophysiology*, vol. II, 1960, Am. Soc. Physiol., Washington, p. 929.
Lund S., Pompeiano O., *Acta Physiol. Scand.*, 1968, **73**, 1.
Lundberg A., *Convergence of Excitatory and Inhibitory Action on Interneurons in the Spinal Cord*, in Brazie M. A. B. ed., *The Interneurons*, 1969, Univ. California Press.
Lundberg A., *Exp. Brain Res.*, 1971, **12**, 317.
Lundberg A., Oscarsson O., *Acta Physiol. Scand.*, 1962, **54**, 270.
Magoun H. W., Rhines R., *J. Neurophysiol.*, 1946, **9**, 165.
McCouch G. P., Highes J., Stewart W. B., *J. Neurophysiol.*, 1941, **4**, 547.
Meinck H. M., Piesiur B., *Neurosci. Letters*, 1978, S100, Suppl. **1**, S1-S458.
Melzack R., Wall P. D., *Science*, 1965, **150**, 971.
Moruzzi G., *Fisiologia della vita di relazione*, 1978, UTET, Torino.
Mountcastle V. B., *Trattato di fisiologia medica*, 1973, Piccin, Padova.
Nathan P. W., *Brain*, 1976, **99**, 123.
Nyberg-Hansen R., *J. Comp. Neurol.*, 1964, **122**, 355.
Nyberg-Hansen R., *Ergeb. Anat. Entwickl. Gesch.*, 1966, **39**, Heft 2, 1.
Oscarsson O., *Acta Physiol. Scand.*, 1956, **38**, 145.
Peterson B. W., Pitts N. G., Fukushima K., *Exp. Brain Res.*, 1979, **36**, 1.
Ramón y Cajal S., *Histologie du système nerveux*, I, 1909-11, Maloine, Paris; ristampa: 1952, Consejo superior de Investigaciones cientificas, Madrid.
Renshaw B., *J. Neurophysiol.*, 1941, **4**, 167.
Rexed B. A., *J. Comp. Neurol.*, 1952, **96**, 415.
Rexed B. A., *J. Comp. Neurol.*, 1954, **100**, 297.
Rudomin P., Nunez R. *et al.*, *J. Neurophysiol.*, 1974, **37**, 413.
Ryall R. W., *J. Neurophysiol.*, 1970, **33**, 257.
Rymer W. Z., Houk J. C., *Exp. Brain Res.*, 1979, **37**, 93.
Sastry B. S. R., Sinclair J. G., *Brain Res.*, 1977, **124**, 109.
Schmidt R. F., Willis W. D., *J. Neurophysiol.*, 1963, **26**, 44.
Schmidt R. F., *The Gate Control Theory of Pain. An Unlikely Hypothesis*, in Janzen R., Kreidel W. D. *et al.* eds., *Pain*, 1972, Churchill-Livingstone, London, p. 124.
Shapovalov A. I., Kurchavyi G. G. *et al.*, *Experientia*, 1971, **27**, 522.
Shapovalov A. I., *Neurofiziologiya*, 1972, **4**, 453.
Sherrington C. S., Laslett E. E., *J. Physiol.*, 1903, **29**, 58.
Sherrington C. S., *The Integrative Action of the Nervous System*, 1906, Cambridge Univ. Press.
Sinclair J. G., Sastry B. S. R., *Neuropharmacology*, 1974, **13**, 741.
Toayama M. *et al.*, *Brain Res.*, 1979, **175**, 215.
Vasilenko D. A., Kostyuk P. G., *Zh. Vyssh. Nerv. Deyst. Im. I. P. Pavlova*, 1965, **15**, 695.
Wiesendanger H., *Ergeb. Physiol.*, 1969, **61**, 72.
Willis W. D. jr., *The Localization of Functional Groups of Interneurons*, in Brazier M. A. B. ed., *The Interneurons*, 1969, Univ. California Press, p. 267.
Willis W. D., Trevino D. L. *et al.*, *J. Neurophysiol.*, 1974, **37**, 358.
Young R. F., King R. B., *J. Neurophysiol.*, 1972, **35**, 87.

MAURO MANCIA E PAOLO CRENNA

SEMEIOTICA

SOMMARIO

Premessa

La metodologia semeiologica impiegata per rilevare alterazioni funzionali del m. s. è quella corrente della semeiotica neurologica, riportabile a un esame della motilità somatica e vegetativa e della sensibilità nei vari segmenti corporei, che, nel caso del m. s., sono gli arti ed il tronco.

Il riconoscimento di un'alterata funzione del m. s. deriva da una valutazione complessiva dei risultati dell'esame semeiologico. Attraverso questi risultati sarà anche possibile individuare il livello di lesione, precisando così meglio la sede di questa. La sede deve essere riferita al segmento midollare (cervicale, toracico, lombosacrale), precisando anche il metamero: CI-CVIII per il cervicale, TI-TXII per il toracico, LI-SV per il lombosacrale. Si tenga sempre presente che i livelli midollari, ad eccezione del segmento cervicale, sono spostati rispetto agli omonimi vertebrali (v. *anatomia*, in particolare fig. 2, col. 1314).

I risultati dell'esame semeiologico midollare, insieme alle caratteristiche d'insorgenza e di decorso della malattia, ai dati di laboratorio e strumentali e a quelli provenienti da un esame clinico generale, potranno essere utilizzati per formulare la diagnosi di natura della lesione.

Le modificazioni funzionali, e quindi i reperti semeiologici di una lesione midollare, si manifestano a valle e a livello di questa. Esse sono diverse a seconda che facciano immediatamente seguito a un'azione lesiva acuta o sopravvengano durante un'azione lesiva lenta. Nel primo caso si ha un blocco di tutte le funzioni midollari a valle della lesione, che si risolve in tempi vari. A questa sintomatologia segue quella conseguente a difetti di funzione e di centri lesi dall'agente morboso. Questa sintomatologia si identifica con quella che si manifesta nelle lesioni a decorso lento.

Blocco totale di funzione da azione lesiva acuta

Il blocco funzionale del m. s. può manifestarsi senza danno anatomico (v. coll. 1402-1403: commozione midollare), e in tal caso si risolve in qualche ora, al massimo in 48 h, senza postumi, oppure sopravvenire per sezione trasversa midollare acuta (v. *shock spinale*, col. 1373).

Il blocco funzionale è caratterizzato dalla scomparsa di ogni funzione nervosa nei segmenti corporei che ricevono o mandano impulsi al segmento midollare sottostante il metamero colpito dalla *noxa* patogena. Così in queste parti del corpo scompare ogni motilità volontaria e riflessa, è perduta ogni sensibilità, viene a mancare ogni funzione vegetativa.

Questo quadro è sempre bilaterale; il limite superiore dei difetti motori e sensitivi (questi ultimi meglio precisabili) corrisponde al territorio di innervazione di un metamero spinale e delle sue radici ed indica il livello superiore della lesione.

Semeiotica di danno a decorso subacuto o cronico o di postumi di danno acuto

Un agente nocivo che lede lentamente fasci e centri del m. s. provoca al di sotto, e a livello della lesione, difetti di funzione che possono interessare la motilità volontaria e riflessa, la sensibilità e le funzioni vegetative. Questi difetti, che spesso coesistono, si manifestano con sintomi e segni ben noti alla semeiologia neurologica, ma che hanno loro proprie caratteristiche quando esprimono un danno midollare.

Disturbi della motilità volontaria

L'impossibilità di eseguire un movimento volontario (*plegia* o *paralisi*), oppure l'eseguirlo con scarsa forza (*paresi*), può essere facilmente presente in una lesione midollare. Questi deficit motori possono interessare un arto o parte di questo (*monoplegia*), un emisoma (*emiplegia*), ambedue gli arti inferiori (*paraplegia*), i quattro arti (*tetraplegia*).

TAB. III. INNERVAZIONE SEGMENTALE DEI MUSCOLI DELL'ARTO SUPERIORE (da Bing)

<table>
<tr><th></th><th colspan="8">Segmenti cervicali</th><th colspan="2">Segmenti dorsali</th></tr>
<tr><th></th><th colspan="2">V</th><th colspan="2">VI</th><th colspan="2">VII</th><th colspan="2">VIII</th><th colspan="2">I</th></tr>
<tr><td rowspan="6">SPALLA</td><td colspan="2">Sopraspinoso</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">Piccolo rotondo</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Deltoide</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="4">Infraspinale</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="4">Sottoscapolare</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="5">Grande rotondo</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="5">BRACCIO</td><td colspan="4">Bicipite</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="4">Brachiale anteriore</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="4">Coracobrachiale</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="6">Tricipite brachiale</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="4">Anconeo</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="18">AVAMBRACCIO</td><td></td><td colspan="4">Lungo supinatore</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td colspan="4">Breve supinatore</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td colspan="5">Estensore radiale del carpo</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="4">Pronatore rotondo</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="4">Flessore radiale del carpo</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="4">Flessore lungo del pollice</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td colspan="3">Abduttore lungo del pollice</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td colspan="3">Estensore breve del pollice</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td colspan="4">Estensore lungo del pollice</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td colspan="5">Estensore comune delle dita</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td colspan="5">Estensore proprio dell'indice</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td colspan="5">Estensore ulnare del carpo</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td colspan="5">Estensore proprio del 5° dito</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="6">Flessore superficiale delle dita</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="6">Flessore profondo delle dita</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="6">Pronatore quadrato</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="5">Flessore ulnare del carpo</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="5">Lungo palmare</td></tr>
<tr><td rowspan="10">MANO</td><td></td><td></td><td colspan="4">Adduttore breve del pollice</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="4">Flessore breve del pollice</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="4">Opponente del pollice</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="4">Flessore proprio del 5° dito</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="4">Opponente del 5° dito</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="3">Abducente del pollice</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="3">Palmare breve</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="4">Abduttore del 5° dito</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="4">Lombricali</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="4">Interossei</td></tr>
</table>

INNERVAZIONE SEGMENTALE

<table>
<tr><th colspan="8">Segmenti cervicali</th><th colspan="7">Segmenti</th></tr>
<tr><th>I</th><th>II</th><th>III</th><th>IV</th><th>V</th><th>VI</th><th>VII</th><th>VIII</th><th>I</th><th>II</th><th>III</th><th>IV</th><th>V</th><th>VI</th><th>VII</th></tr>
<tr><td colspan="15">MUSCOLI PROFONDI</td></tr>
<tr><td colspan="2">Muscoli cervicali profondi corti</td><td colspan="6">Splenio</td><td colspan="4">Dentato posteriore e superiore</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">Trapezio</td><td colspan="4">Grande dorsale</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="3">Elevatore della scapola</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="3">Romboide</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="4">Lungo del capo</td><td colspan="4">Lungo del collo</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="3">Retto</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="6">Scaleni</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="3">Obliquo</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="5">Grande pettorale</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="2">Succlavio</td><td colspan="3">Piccolo pettorale</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="3">Grande dentato</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="3">Diaframma</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Muscoli</td></tr>
</table>

INNERVAZIONE SEGMENTALE DEI MUSCOLI DELL'ARTO INFERIORE

(da Bing)

	Dxii	Li	Lii	Liii	Liv	Lv	Si	Sii
ANCA	Psoas iliaco							
	Tensore della *fascia lata*							
	Gluteo medio							
	Piccolo gluteo							
	Quadrato del femore							
	Gemello inferiore							
	Gemello superiore							
	Grande gluteo							
	Otturatore interno							
	Piriforme							
COSCIA	Sartorio							
	Pettineo							
	Lungo adduttore							
	Quadricipite							
	Gracile							
	Adduttore breve							
	Otturatore esterno							
	Grande adduttore							
	Piccolo adduttore							
	Articolare del ginocchio (tensore sinoviale)							
	Semitendinoso							
	Semimembranoso							
	Bicipite femorale							
GAMBA	Tibiale anteriore							
	Estensore lungo dell'alluce							
	Popliteo							
	Plantare gracile							
	Estensore lungo delle dita							
	Soleo							
	Gastrocnemio							
	Peroneo lungo							
	Peroneo breve							
	Tibiale posteriore							
	Flessore lungo delle dita							
	Flessore lungo dell'alluce							
PIEDE	Estensore breve dell'alluce							
	Estensore breve delle dita							
	Flessore breve delle dita							
	Abduttore dell'alluce							
	Flessore breve dell'alluce							
	Lombricale							
	Adduttore dell'alluce							
	Abduttore del 5° dito							
	Flessore breve del 5° dito							
	Opponente del 5° dito							
	Quadrato plantare							
	Interossei							

DEI MUSCOLI DEL TRONCO

(da Bing)

dorsali					Segmenti lombari					Segmenti sacrali					Segm. cocc.
VIII	IX	X	XI	XII	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	
LUNGHI DEL DORSO															
	Dentato posteriore e inferiore											Elevatore dell'ano, muscoli rettali, muscolo coccigeo			
dell'addome															
esterno dell'addome															
Trasverso dell'addome															
Obliquo interno dell'addome															
				Quadrato dei lombi											
intercostali															

Queste plegie midollari (quanto viene detto per le plegie è estensibile anche alle paresi) dipendono da lesioni omolaterali del 1° neurone di moto (fascio piramidale) o del 2° (motoneuroni spinali). Possono essere colpiti contemporaneamente i due sistemi in lesioni del rigonfiamento cervicale e della parte alta di quello lombare; il solo fascio piramidale (sintomi: spasticità dei muscoli paretici, riflessi profondi vivaci e scattanti, riflesso di Babinski) nelle lesioni del midollo cervicale al di sopra del relativo rigonfiamento e del midollo toracico. Sono colpiti i soli motoneuroni spinali (sintomi: flaccidità e atrofia dei muscoli paretici, riflessi profondi assenti) nelle lesioni del cono midollare.

1. *Monoplegia.* – Può rappresentare lo stadio iniziale di una paralisi che poi evolverà in un'emi-, tetra- o paraplegia. Essa può essere dovuta a lesione parziale del fascio piramidale omolaterale al di sopra del livello midollare a cui corrispondono i muscoli plegici, oppure a lesioni dei motoneuroni spinali che innervano questi muscoli (in questo caso documentano il livello di lesione). Nei muscoli da paresi del 2° neurone di moto è facile osservare fascicolazioni.

2. *Emiplegia.* – È rara, interviene per lesione completa del fascio piramidale omolaterale a livello cervicale al di sopra del rigonfiamento, e facilmente evolve verso una tetraplegia; può far parte di una sindrome di Brown-Séquard alta (v. BROWN-SÉQUARD, SINDROME DI). Si differenzia dall'emiplegia encefalica per l'assenza di deficit di nervi cranici.

3. *Tetraplegia, paraplegia.* – Sono tipiche paralisi spinali dovute a lesioni bilaterali del fascio piramidale a livello cervicale o a livello toracico che si esprimono con paralisi dei quattro arti (*tetraplegia*) o dei due arti inferiori (*paraplegia*). Si parla anche di paraplegia superiore (paralisi degli arti superiori), forma rarissima dovuta a lesione dei motoneuroni del rigonfiamento cervicale.

Queste paralisi da lesione spinale si differenziano da quelle di origine encefalica (ad es. sindrome pseudobulbare, meningioma della falce) per il mancato interessamento di nervi cranici e per la frequente presenza di altri segni di lesione spinale (turbe della sensibilità e sfinteriche).

Come già detto, la presenza di paralisi da lesione del 2° neurone di moto permette di risalire al livello di lesione: per questa determinazione ci si serva della tab. III (ripresa da Bing) in cui sono riportati i segmenti midollari da cui originano le fibre nervose motorie dei vari muscoli. I segni di paresi dei muscoli del tronco sono di difficile apprezzamento.

Disturbi della coordinazione

Nell'esame del movimento volontario si tiene conto, oltre che della forza, anche dell'armonia, e della giusta misura e intensità con cui si svolge il movimento (*coordinazione*). Le turbe della coordinazione riconoscono varie cause (lesione spinale, cerebellare, frontale, etc.), quelle midollari sono dovute a lesioni dei fasci gracile e cuneato, che portano impulsi della sensibilità profonda a livello della coscienza, e dei fasci spinocerebellari della sensibilità profonda inconscia.

Per identificare un'incoordinazione, oltre a osservare i movimenti spontanei del paziente, si ricorre a prove varie. Per un controllo della coordinazione degli arti superiori, si invita il paziente a toccarsi il naso con l'indice della mano destra e sinistra (*prova indice-naso*); per gli arti inferiori il paziente, in posizione supina, si toccherà con un calcagno il ginocchio dell'altro lato (*prova calcagno-ginocchio*). Queste prove, anche se positive, non hanno valore quando gli arti sono paretici.

L'incoordinazione appare anche nella marcia (lancio esagerato degli arti inferiori, oscillazioni del tronco) e nella difficoltà o impossibilità a mantenere la stazione eretta a piedi ravvicinati; quando questa è possibile possono intervenire grandi oscillazioni o caduta alla chiusura degli occhi (*prova di Romberg positiva*).

L'incoordinazione midollare è diversa a seconda se dipenda da lesione del fascio di Goll e di Burdach o dei fasci spinocerebellari. Nel primo caso, i movimenti sono imprecisi per eccesso o per difetto: ciò è specialmente evidente agli arti inferiori durante la marcia (in questi casi si parla più propriamente di *atassia*). Nell'incoordinazione da lesione dei fasci spinocerebellari vi è instabilità nella stazione eretta, con allargamento del poligono di base, e la marcia avviene con ondeggiamenti (marcia cerebellare).

Spesso le lesioni dei due sistemi coesistono, per cui la sintomatologia diviene mista.

Un'incoordinazione da lesione midollare si accompagna di solito ad altri segni e sintomi di lesione di questo settore del S.N.C.

Disturbi della motilità riflessa

Le lesioni midollari si accompagnano quasi costantemente a una modificazione dei riflessi (per la tecnica d'esame, v. RIFLESSI NERVOSI), in quanto la limitata superficie di sezione del midollo rende quasi impossibile che una lesione non interessi i fasci piramidali, o le fibre pre- e postsinaptiche, o i centri sinaptici di uno o più riflessi.

I riflessi che possono essere modificati da un danno midollare sono i seguenti (fra parentesi la sede sinaptica).

Riflessi profondi: stiloradiale (CVI); cubito-pronatore (CVI-DI); tricipitale (CVII-CVIII); mediopubico (TVI-LII); rotuleo (LII-LIV); adduttori (LII-LIV); achilleo LV-SII.

Riflessi superficiali: addominale superiore (TVII-TIX); medio (TIX-TX); inferiore (TXI-TXII); cremasterico (TXII-LI); plantare (SI-SII); anale (SIV).

I riflessi, per lesioni midollari, possono presentare le seguenti modificazioni.

Areflessia: essa riguarda in modo particolare i riflessi profondi e si manifesta quando sono colpite le radici e i cordoni posteriori (fibre presinaptiche) e si accompagna a scomparsa della sensibilità profonda; oppure i motoneuroni spinali e le radici anteriori (fibre postsinaptiche) e si accompagna a paresi e ad atrofia muscolare.

In questi casi il livello midollare del riflesso mancante più rostrale si identifica con il livello superiore della lesione.

Areflessia è pure presente nelle paraplegie in flessione di origine midollare.

Un particolare tipo di areflessia, tipica delle lesioni midollari, è costituita dal riflesso invertito, cioè dalla scomparsa della risposta riflessa principale e dalla comparsa di risposte riflesse secondarie in altri muscoli. Così la percussione dell'ipofisi stiloidea del radio, non provoca la risposta principale di flessione dell'avambraccio sul braccio, ma solo la flessione delle dita della mano, movimento appena accennato e non avvertibile nella risposta normale.

Questa particolare risposta riflessa è dovuta alla dispersione delle afferenze provenienti dal muscolo stimolato. Queste si portano principalmente sui motoneuroni di questo muscolo e in quantità molto minore sui motoneuroni vicini che innervano altri muscoli. Il blocco funzionale dei motoneuroni del muscolo stimolato spiega la mancanza della risposta riflessa principale, mentre la conservata od accresciuta funzionalità dei motoneuroni vicini permette la risposta secondaria.

Iperreflessia profonda, scomparsa dei riflessi superficiali, presenza del riflesso di Babinski: questo quadro, associato alla spasticità e alla paresi, è quello della lesione piramidale (v. col. 1363). Esso si manifesta isolato nelle lesioni midollari cervicali alte e toraciche in cui, anche se presenti, lesioni di motoneuroni spinali sono di difficile o impossibile rilevamento.

Può accadere che questa iperreflessia profonda, sia pure accompagnata dal riflesso di Babinski, sia limitata ad alcuni riflessi, mentre altri sono scomparsi. Ciò può dipendere o da lesioni multiple, o da un'unica lesione che interessa contemporaneamente vie piramidali e archi dei riflessi profondi. In questi casi i riflessi scomparsi sono rostrali ai riflessi aumentati, e la lesione è riportabile ai metameri sede dei centri dei riflessi più rostrali, scomparsi.

Riflessi da automatismo spinale: sono sempre riflessi patologici che si presentano nelle lesioni midollari trasverse. Si differenziano dai riflessi di difesa, presenti nel soggetto normale (ad es. retrazione dell'arto inferiore per stimoli dolorosi) per una maggiore lentezza nella risposta, per assenza d'inibizione volontaria. I riflessi di automatismo spinale sono presenti agli arti superiori e inferiori; questi ultimi, di importanza semeiotica (fenomeno del raccorciamento o retrazione tripla), si manifestano nelle paraplegie ingravescenti, dapprima con una flessione dorsale del piede per strisciamento sulla pianta con oggetto smusso; quindi, con l'aggravarsi della paraplegia, la risposta riflessa aumenta di intensità e di estensione: si ha la flessione della gamba sulla coscia, e di questa sul bacino (fig. 32). La maggiore intensità di risposta si accompagna a un estendersi dell'area reflessogena e a un abbassamento della soglia di stimolo, tanto che un semplice stimolo tattile portato sulla gamba e sul piede può provocare la retrazione dell'arto.

Fig. 32. Triplice retrazione nei riflessi da automatismo spinale.

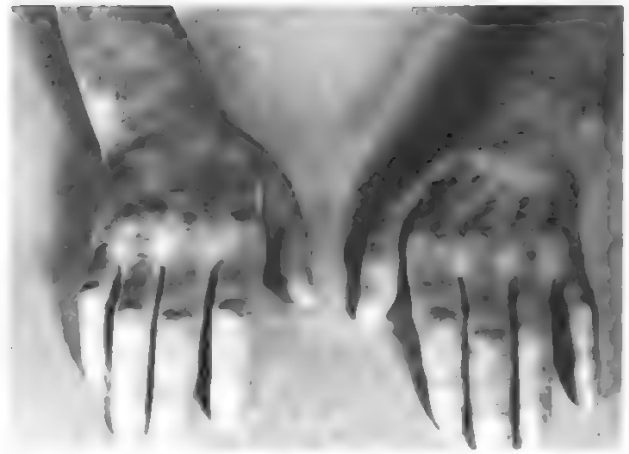



Fig. 33. Paralisi con atrofia dei piccoli muscoli della mano da lesione midollare del II neurone di moto, a livello di Cvii-Ti.

Fascicolazioni

Nelle lesioni a decorso cronico dei motoneuroni spinali insorgono frequentemente fascicolazioni nei corrispondenti muscoli. Queste si rivelano, all'ispezione della cute che ricopre i muscoli superficiali, come contrazioni rapide di fascetti muscolari che sopravvengono a intervalli irregolari (da 1 a 20 sec) nelle più varie parti del muscolo, senza provocare movimento. La loro insorgenza può essere favorita da una percussione leggera del muscolo o da una breve stimolazione elettrica faradica, insufficiente a provocare contrazioni.

Le fascicolazioni, oltre che in lesioni croniche dei motoneuroni, si presentano anche in lesioni (ad es. nelle encefaliti [v.], nella corea fibrillare di Morvan [v. COREE]) in altre sedi neurologiche, in malattie non neurologiche e anche in individui apparentemente sani. Le fascicolazioni che si presentano in queste due ultime condizioni si definiscono benigne e si differenziano da quelle midollari perché non si accompagnano a segni elettromiografici da denervazione.

Disturbi del tono muscolare

Abbiamo già illustrato che le paresi da lesione piramidale si accompagnano a ipertono, e che nelle paresi da lesione dei motoneuroni spinali vi è ipotonia muscolare.

Ipotonia si manifesta in tutti i difetti della sensibilità profonda, per lesione delle radici posteriori, dei fasci gracile e cuneato e dei fasci spinocerebellari. In questi casi, oltre all'ipotonia, si ha scomparsa dei riflessi profondi senza apprezzabili modificazioni della motilità volontaria.

Disturbi trofici

Abbiamo già detto come nei muscoli paretici da lesione dei motoneuroni spinali sopravvenga un'ipotrofia (fig. 33).

Nelle estese anestesie dolorifiche (siringomielia, lesioni midollari trasverse, etc.) insorgono frequentemente piaghe da decubito dove la cute è compressa per lunghi periodi (considerata la degenza a letto di questi pazienti, le zone cutanee colpite sono la regione lombosacrale, la faccia posteriore dei calcagni, etc.).

Queste piaghe, che possono raggiungere grande estensione, vanno incontro a infezioni con conseguente distruzione di tessuti molli e raccolte imponenti di pus.

A carico delle ossa vi può essere decalcificazione, con possibilità di fratture spontanee.

Quadri particolari sono il male perforante del piede (piaga torpida di modesta estensione che dalla pianta raggiunge il dorso del piede), i patereccì e i flemmoni indolori delle dita delle mani che possono portare a perdita di falangi.

Disturbi neurovegetativi
Nelle lesioni trasverse a decorso cronico si ha ipotermia con attenuazione del dermografismo. La sudorazione e i riflessi pilomotori sono indipendenti dalle corrispondenti risposte sopralesionali. Il riflesso pilomotore sottolesionale, provocato, ad es., da pizzicamento della cute o flessione forzata delle dita dei piedi, si arresta in prossimità del livello di anestesia, che talvolta, però, supera di qualche centimetro, in quanto la distribuzione delle fibre simpatiche non è strettamente segmentaria come quella delle fibre sensitive e, inoltre, sono presenti sovrapposizioni.

Nelle lesioni unilaterali a livello di TI-TII compare omolateralmente la sindrome di Bernard-Horner (miosi, enoftalmo, lieve ptosi palpebrale, v. BERNARD-HORNER, SINDROME DI).

Disturbi della minzione
Nelle lesioni midollari insorgono frequentemente disturbi della minzione; per la loro comprensione è necessario tener presente la funzione vescicale normale e la sua innervazione (v. MINZIONE; VESCICA URINARIA). In questa sede si ricorda che l'urina, raggiunta la vescica, la distende in quanto per azione del simpatico si ha un rilasciamento del muscolo detrusore e una contrazione dello sfintere interno. Lo svuotamento, invece, avviene per via riflessa parasimpatica. L'impulso afferente parte quando la quantità di urina nella vescica ha raggiunto i 250-300 ml; la risposta riflessa provoca contrazione del muscolo detrusore e rilascio dello sfintere interno.

L'inibizione della minzione, per contrazione volontaria del muscolo sfintere esterno della vescica, blocca la risposta riflessa. Questo muscolo è innervato da motoneuroni sacrali che ricevono impulsi della motilità volontaria da fibre che decorrono nel fascio piramidale.

La minzione volontaria a vescica contenente anche pochi ml di urina avviene per aumento della pressione addominale per contrazione volontaria dei muscoli addominali e del diaframma. Questo aumento pressorio si trasmette alla vescica, e lo sfintere interno viene forzato, cosicché una piccola quantità di urina fluisce nell'uretra posteriore. La presenza di urina in questa sede provoca, in via riflessa, l'apertura dello sfintere esterno con svuotamento della vescica.

Nelle lesioni parziali del fascio piramidale a livello midollare, questi impulsi per gli atti volontari raggiungono con difficoltà i motoneuroni sacrali, per cui il paziente ha difficoltà a trattenere l'urina e ad avviare la minzione. In casi di perdita completa del controllo volontario della vescica, se la lesione è al di sopra di TXII, le azioni inibitorie che si esercitano sui centri pregangliari simpatici situati da TXII a LIII vengono a mancare, cosicché prevalgono sulla vescica gli impulsi simpatici con il rilasciamento completo del detrusore e contrazione massima del muscolo sfintere interno della vescica. In queste condizioni si ha ritenzione urinaria che porta a una dilatazione massima la vescica; al limite si ha un aumento pressorio endovescicale, che forza lo sfintere interno, per cui si ha fuoriuscita lenta, involontaria di urina (*iscuria paradossa*).

Nelle lesioni estese a livello lombare manca il controllo volontario della vescica e anche l'innervazione simpatica. In questi casi si ha una minzione riflessa per intervento dei centri parasimpatici quando la vescica contiene 200-300 ml di urina (*vescica automatica*).

Nelle lesioni estese anche ai centri sacrali compare ancora una minzione riflessa: la vescica, controllata solo dai plessi nervosi presenti nelle sue pareti, si svuota quando l'urina mette in tensione le sue pareti flaccide. Il modesto aumento di pressione dell'urina è capace di vincere la debole resistenza offerta dal muscolo sfintere interno (*vescica autonoma*).

La vescica automatica si differenzia dall'autonoma, in quanto in quest'ultima mancano i riflessi bulbocavernoso e anale, presenti nella prima.

Ambedue i tipi di svuotamento lasciano residuo vescicale.

V. anche: INCONTINENZA URINARIA (VII, 1720).

Disturbi della defecazione
La defecazione (v.) come la minzione avviene per via riflessa e volontaria. Il colon, il retto e lo sfintere anale interno hanno una innervazione simpatica e parasimpatica. Quella simpatica ha i suoi centri pregangliari in TX-LIII e inibisce la contrazione del colon e del retto, mentre provoca quella dello sfintere anale interno. La innervazione parasimpatica ha i suoi centri pregangliari in SI-SIII e provoca la contrazione del colon e del retto e il rilasciamento dello sfintere interno.

La motilità volontaria può inibire o provocare la defecazione. L'inibizione avviene attraverso la contrazione dello sfintere anale esterno, innervato da motoneuroni a sede sacrale controllati da impulsi che decorrono in fibre contenute nel fascio piramidale. La provocazione della defecazione avviene, come per la vescica, per aumento della pressione endoaddominale e rilascio dello sfintere anale esterno.

Le lesioni midollari al di sopra di TX diminuiscono o aboliscono il controllo volontario della defecazione. In questi casi vi è anche una disinibizione dei centri pregangliari simpatici a livello di TX-LIII con conseguente stipsi, accompagnata da dilatazione del colon e del retto.

Nelle lesioni a livello lombare rimangono funzionanti i centri parasimpatici; in questi casi si mantiene una defecazione riflessa. Una lesione del midollo sacrale e dei centri parasimpatici comporta incontinenza di feci.

V. anche: INCONTINENZA FECALE (VII, 1713).

Disturbi dell'apparato genitale maschile
Lesioni midollari provocano anche alterazioni di funzione nell'apparato genitale maschile, particolarmente nell'erezione (v.) e nell'eiaculazione (v.). Non abbiamo nozioni precise sulla sede delle lesioni responsabili. Regola generale, sia pure non priva di eccezioni, è che nelle paralisi flaccide, erezione ed eiaculazione sono assenti, mentre sono presenti sia pure in modo incompleto nelle paralisi spastiche.

Disturbi della sensibilità
Impulsi della sensibilità esterocettiva e propriocettiva, provenienti da tutto il corpo, esclusa la testa, raggiungono il m. s. attraverso le radici posteriori.

I territori di provenienza, particolarmente quelli della sensibilità esterocettiva, sono suddivisi in zone definite (i dermatomeri) (fig. 34) ognuna delle quali è sotto il controllo di una radice posteriore, alla quale, come è noto, corrisponde un metamero spinale.

Ogni dermatomero, oltre che dalle fibre della radice corrispondente, è innervato nella metà superiore dalla radice che precede e nella metà inferiore dalla radice che

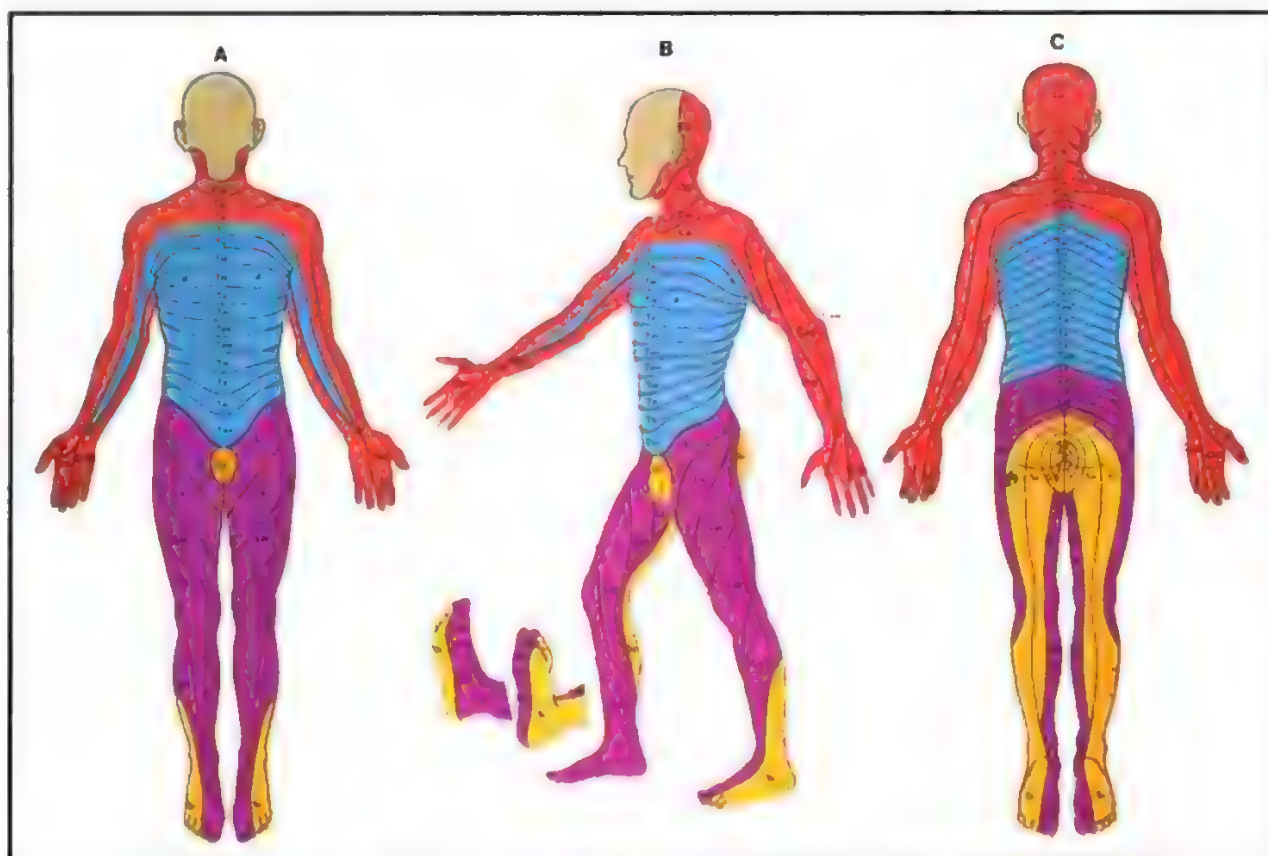



Fig. 34. Innervazione segmentale della cute. *A*) Dermatomeri della faccia anteriore del corpo; *B*) i dermatomeri visti lateralmente; *C*) dermatomeri della faccia posteriore del corpo. (*Da Foerster, modificata e ridisegnata*).

segue, cosicché l'estensione di un dermatomero, e i suoi confini, possono essere riconosciuti attraverso un blocco funzionale di 3 radici in stretta successione e omolaterali. La zona anestetica che ne risulta è il dermatomero, che riceve fibre dalla radice intermedia delle 3 bloccate.

Le fibre di ogni radice posteriore, raggiunto il m. s., si suddividono secondo il tipo di sensibilità che conducono, e ogni sistema di neuroni che ne risulta ha sede e rapporti sinaptici diversi (v. sopra, *anatomia*).

Le alterazioni della sensibilità, presenti nelle lesioni del m. s., sono sempre caudali alla lesione, e hanno come limite superiore il livello di questa.

1. *Iperestesie e dolori.* – Nelle lesioni midollari, zone iperestesiche a distribuzione radicolare sono presenti quando la lesione midollare è a stretto contatto di una radice ed ha carattere irritativo. Spesso queste iperestesie hanno una componente dolorosa che può avere carattere dominante.

Tipici delle lesioni midollari sono i dolori cordonali, dovuti ad azioni irritative che si esercitano sui cordoni spinotalamici laterali e sulle fibre che a questi afferiscono, o sui cordoni posteriori. Nella prima evenienza i dolori possono essere metamerici mono- o bilaterali, se le fibre che conducono questa sensibilità sono lese a livello del loro incrocio nella commessura bianca o al punto di entrata nel fascio spinotalamico, oppure colpire tutto l'emisoma sottolesionale controlaterale, se è colpito il cordone laterale. Questi dolori sono di solito avvertiti come brucianti e corrispondono, nella parte più rostrale, al livello di lesione.

I dolori da lesione irritativa cordonale posteriore sono avvertiti come scosse elettriche che investono tutto il rachide, in occasione dei movimenti di flessione della testa sia spontanei che provocati dall'esaminatore.

2. *Anestesie complete.* – Per anestesie complete intendiamo la perdita di tutte le sensibilità al di sotto della lesione; sono dovute a lesioni trasverse complete del m. s. In dipendenza del livello di lesione l'anestesia completa può interessare i soli arti inferiori (lesione del midollo lombare), questi e il tronco (lesione a livello toracico), i quattro arti e il tronco (lesione del midollo cervicale). Dal livello superiore di anestesia si può risalire al livello di lesione midollare.

3. *Sensibilità dissociate.* – Nelle lesioni parziali del m. s. si osserva frequentemente mancanza di un tipo di sensibilità con conservazione di altre: disturbi dissociati della sensibilità. La causa di questa dissociazione è dovuta, come già detto, al fatto che le varie sensibilità decorrono in fasci separati a sede diversa (v. sopra, *anatomia*). Si riconoscono vari tipi di dissociazione.

a) *Dissociazione tabetica.* – Questa dissociazione è dovuta a lesione dei fasci di Goll e di Burdach che conducono la sensibilità profonda e si ritrova nella tabe e nelle sindromi neuroanemiche. Vi è perdita della sensibilità profonda (pallestesica, senso di posizione) e conservazione delle sensibilità tattile, termica e dolorifica. Di solito questa dissociazione è bilaterale e prevalente agli arti inferiori. (V. anche: TABE).

b) *Dissociazione siringomielica.* – Questa dissociazione è conseguente a lesione del fascio spinotalamico laterale

che conduce la sensibilità termodolorifica o delle fibre che, passando attraverso la commessura bianca anteriore, vanno dalle corna posteriori a questo fascio. Questo tipo di dissociazione consiste nella perdita della sensibilità termodolorifica e conservazione della sensibilità tattile e profonda; esso si presenta in vaste zone cutanee mono- o bilateralmente, talvolta in modo simmetrico. Si ritrova nella siringomielia (v. SIRINGOBULBIA E SIRINGOMIELIA), nei tumori endomidollari, nell'ematomielia (v.).

c) *Dissociazione nell'emisezione midollare.* – Si ha scomparsa delle sensibilità superficiali dalla parte opposta alla lesione, scomparsa delle sensibilità profonde dalla stessa parte della lesione (per più ampi dettagli, v. sotto, col. 1374).

Semeiotica radiologica e strumentale

L'*indagine radiografica diretta del rachide,* associata eventualmente alla stratigrafia, è di notevole utilità, soprattutto nel caso di fratture, di tumori spinali e midollari, e di tumori primari e secondari della colonna vertebrale che diano interessamento delle radici o del midollo.

La visualizzazione radiografica del m. s., dei suoi involucri meningei e degli spazi tra questi compresi, eseguita previa somministrazione di opportuni mezzi di contrasto, costituisce la *mielografia.* Si tratta di un'indagine di grande importanza diagnostica per la patologia del midollo. Per la descrizione delle tecniche, delle indicazioni e controindicazioni si rinvia alla voce MIELOGRAFIA.

Di notevole interesse diagnostico, è l'*angiografia midollare,* o radiografia delle arterie del midollo e delle radici: viene effettuata, secondo quanto proposto da Di Chiro e Djindjian, mediante cateterismo selettivo, per via femorale, delle arterie che possono dare origine a rami midollari: arterie succlavie o vertebrali, tronchi tirocervico-scapolari, arterie intercostali e lombari. Questo esame, particolarmente indaginoso, permette di riconoscere le arterie spinali anteriori e posteriori, in particolare quella di Adamkiewicz, ricercando stenosi, aneurismi arterovenosi e, più raramente, vascolarizzazioni patologiche tumorali.

La *flebografia rachidea* è una tecnica che può venire impiegata nell'indagine radiologica del m. s.; viene eseguita sempre per cateterismo, essendo stato abbandonato il metodo transosseo a livello della apofisi o dei corpi vertebrali. Si esplora il distretto lombare per mezzo della vena lombare ascendente, ovvero il distretto cervicale tramite la vena vertebrale. È possibile visualizzare le vene epidurali longitudinali, le vene trasverse che le riuniscono e le vene del canale di coniugazione: per mezzo della dimostrazione di compressioni o blocchi distrettuali, si evidenziano processi espansivi, in particolare ernie del disco, e si dimostra chiaramente la patologia epidurale.

Una tecnica di indagine di recente introduzione è la *mieloscintigrafia,* per la quale si rinvia alla voce SCINTIGRAFIA.

Nella semeiotica radiologica del m. s. trova anche impiego la *tomografia assiale computerizzata* (T.A.C.): a livello spinale, consente di dimostrare con chiarezza lo stato del rachide e dei tessuti circostanti in condizioni sia normali che patologiche; ancora difficile, senza la somministrazione di mezzo di contrasto idrosolubile, è la visualizzazione del contenuto dello spazio subaracnoideo, per cui questa è considerata, al momento attuale, una metodica di secondo impiego, da usarsi in associazione con quella mielografica piuttosto che in sua sostituzione. Per più ampi dettagli v. MIELOGRAFIA; v. anche: TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA.

Un certo interesse diagnostico può avere, infine, l'*ecografia,* che valuta i diametri del canale osseo rachideo e le strutture pararachidee.

Altri esami sono: quello che utilizza i potenziali evocati somestesici per documentare la continuità o meno del midollo in caso di lesione trasversa ed il riflesso di Hoffmann che dà informazioni sull'eccitabilità spinale sottolesionale, per la descrizione dei quali rinviamo al testo di col. 1374.

L'esame del liquor è di grande utilità nelle lesioni del m. s.; le variazioni nella sua composizione citochimica sono simili a quelle che si riscontrano nelle affezioni morbose encefaliche; reperti specifici si hanno nel liquor in caso di blocco e li illustreremo nelle sindromi da compressione midollare (v. col. 1384). V. anche LIQUOR (VIII, 2168).

Bibliografia

De Jong R. N., *The Neurologic Examination,* 1967, Hoeber, New York.
Fazio C., Loeb C., *Neurologia,* 1980, Universo, Roma.
Haymaker W., *Bing's Local Diagnosis,* in *Neurological Diseases,* 1969, Mosby, St. Louis.
Mayo Clinic - Mayo Foundation, *L'esame clinico in neurologia,* 1968, Piccin, Padova.

OSVALDO MALECI

SINDROMI MIDOLLARI

SOMMARIO

Raccolti i sintomi riferibili a una lesione midollare, occorre inquadrarli in una sindrome. Questo inquadramento, precisando la sede, estensione in senso longitudinale e trasversale della lesione, è di aiuto nella diagnosi etiopatogenetica della malattia responsabile.

Anche per le sindromi vale quanto detto per i sintomi; esse, pur avendo la stessa topografia, sono diverse a seconda che la lesione sia intervenuta acutamente (entro secondi o al massimo alcune ore) o in modo subacuto o cronico, durante settimane e mesi.

Sindrome midollare trasversa da lesione acuta

Questa sindrome, dovuta a sezione trasversa completa o parziale molto estesa, riconosce varie cause: traumi, emorragie, infiammazioni acute. La sindrome si presenta bilateralmente nei segmenti corporei che sono sotto il controllo del segmento midollare che l'azione lesiva ha separato dall'asse cerebrospinale; perciò si estende dalla punta dei piedi fino alla zona sensitivo-motoria controllata dal metamero midollare sovrastante la lesione.

Quando la sezione midollare è completa, il paziente si trova nelle condizioni anatomofisiologiche sperimentali dell'«animale spinale», e per analogia prende il nome di «uomo spinale».

La sindrome midollare trasversa da lesione acuta, sia a sezione completa che parziale, inizia con il quadro dello *shock spinale.*

Shock spinale
Questo quadro segue immediatamente l'azione nociva ed è caratterizzato dalla perdita di ogni motilità sia somatica che viscerale e dalla perdita di tutte le sensibilità nel settore corporeo che si trova sotto il controllo del segmento midollare isolato.

Sintomi sopralesionali e globali sono presenti nelle lesioni sopra TI e sono dovute a blocco funzionale dei centri simpatici vasocostrittori. Essi sono:

1) dilatazione paralitica dei vasi congiuntivali; edema, sempre per vasodilatazione, della mucosa nasofaringea con conseguente difficoltà respiratoria;

2) ipotensione arteriosa che scompare dopo pochi giorni dallo shock e ipotensione ortostatica che invece rimane a lungo anche dopo la scomparsa di quest'ultimo;

3) scomparsa della termoregolazione, per cui il controllo della temperatura ambiente diviene fondamentale ai fini dell'assistenza del paziente.

La perdita di sensibilità e di motilità volontaria sottolesionale, che permane nelle lesioni trasverse complete anche a shock spinale risolto, ha come limite superiore, rispettivamente, il dermatomero corrispondente al metamero più craniale interessato dalla lesione e i muscoli innervati da motoneuroni che hanno sede in questo metamero.

I limiti di anestesia e di motilità volontaria variano, perciò, con il livello di lesione midollare (cfr. fig. 34, tab. III), ma in tutti sono presenti turbe sfinteriche rappresentate da flaccidità della parete vescicale, rilasciamento dello sfintere interno ed esterno della vescica, e dello sfintere interno ed esterno dell'ano.

Vi è pure perdita dei riflessi pilomotori.

I deficit motori somatici danno luogo a quadri sindromici caratteristici per ogni livello di lesione.

Nelle lesioni a livello CI-CII, oltre alla tetraplegia e flaccidità delle pareti addominali, vi è paralisi di tutti i muscoli respiratori che porta rapidamente a morte il paziente.

Nelle lesioni a livello CIII-CIV, si mantiene la tetraplegia e le paralisi dei muscoli del tronco; la respirazione è ancora difficile perché affidata ad alcuni muscoli ausiliari del collo. I muscoli sternocleidomastoideo e trapezio vanno incontro ad atrofia. Queste atrofie muscolari, come anche quelle in lesioni a più bassi livelli, sono dovute a lesione dei corrispondenti motoneuroni e quindi hanno significato di livello (cfr. tab. III).

Nelle lesioni a livello CV-CVII, la motilità volontaria è conservata nei muscoli adduttori del braccio, flessori dell'avambraccio, estensore del carpo e flessori delle dita, mentre scompare negli adduttori del braccio, negli estensori dell'avambraccio, nei flessori del carpo e negli estensori delle dita. In conseguenza di queste paralisi e della permanenza in alcuni muscoli della motilità volontaria, il paziente tiene gli arti superiori in una posizione obbligata (*posizione di Thorburn*): bracci abdotti, avambracci flessi, carpi estesi, dita flesse.

La respirazione è presente, ma con il solo intervento del muscolo diaframma.

I muscoli sovra- e sottospinoso, posteriori del braccio, brachioradiale vanno incontro ad atrofia. Dei riflessi può essere presente lo stilo-radiale (CVI) assenti tutti gli altri.

In una lesione a livello di CVIII, la motilità volontaria agli arti superiori è quasi normale; sono presenti paralisi atrofiche dei muscoli flessori delle dita, a sede nell'avambraccio, e dei piccoli muscoli della mano (*mano di Aran-Duchenne*). La respirazione toracica è ancora assente. Sono presenti i riflessi stilo-radiale e cubito-pronatore, assenti gli altri.

Nelle lesioni a livello TII-TXII, si conserva la respirazione toracica che è tanto più completa, quanto più basso è il livello di lesione. Nelle lesioni a livello di TVIII-TXII, si osserva uno spostamento in alto dell'ombelico quando il paziente solleva la testa (*segno di Beevor*). Sono presenti i riflessi addominali con questo rapporto di livello: addominale superiore: lesione TVIII-TIX; addominale medio: TX; addominale inferiore: TXI-TXII.

Nelle lesioni a livello di LII-LIII, sono possibili, sia pure con scarsa forza, movimenti volontari dei muscoli flessori dell'anca, del quadricipite e degli adduttori della coscia, impossibili i movimenti degli altri muscoli del cingolo pelvico e degli arti inferiori. Atrofie possono comparire nel muscolo sartorio, negli adduttori, nel quadricipite. Conservato il riflesso cremasterico, assenti i riflessi degli arti inferiori.

Nelle lesioni a livello di LIV, sono normalmente funzionanti i muscoli della regione lombare; è conservata l'adduzione della coscia, ridotta la paresi del quadricipite. Il paziente può stare seduto e mantenere con difficoltà la stazione eretta.

Nelle lesioni al di sotto di LV, la sintomatologia da shock non è riconoscibile, in quanto essa dipende da un blocco funzionale del tratto di m. s. a valle della lesione e al di sotto di LV questo tratto di midollo è di fatto assente. Nelle lesioni a questo livello, i segni di blocco funzionale vengono a confondersi con i segni di lesione delle strutture midollari.

Nelle lesioni a livello di LV-SII, vi è paralisi con atrofia dei muscoli anteriori della gamba, a eccezione del tibiale anteriore, degli interossei e dei lombricali. Vi sono, inoltre, paresi con atrofia dei muscoli posteriori della coscia e del polpaccio e paralisi del grande e del piccolo gluteo. Il riflesso achilleo è assente e così pure quello plantare; sono presenti i riflessi rotuleo e degli adduttori. Il paziente è in grado di camminare sia pure con difficoltà.

Nelle lesioni del cono terminale (SIII-SV), non si hanno paralisi; invece gravi sono i sintomi vescicali (vescica autonoma) e del retto (incontinenza fecale). L'anestesia cutanea è limitata alla regione perineale ed ai genitali.

Esami strumentali in corso di shock spinale. – I problemi diagnostici e di decorso che pone uno shock spinale consistono nel riconoscere se la lesione midollare trasversa è parziale o totale e nel rilevare informazioni sulle condizioni del midollo al di sotto della lesione. Una risposta a questi interrogativi potremo averla attraverso esami che utilizzano i potenziali evocati somestesici e il riflesso di Hoffmann.

Si ricorda brevemente che, nel normale, la stimolazione di un nervo sensitivo evoca, a livello della circonvoluzione postcentrale, un *potenziale registrabile* (potenziale evocato somestesico, PES). Un PES può essere registrato stimolando lo sciatico popliteo esterno, qualora tutte le vie, lungo le quali si propaga il corrispondente impulso, siano integre. Se vi è, a livello spinale, una soluzione di continuo completa, questo impulso non raggiunge la corteccia cerebrale, il che invece avviene se l'interruzione è incompleta anche se la trasmissione è bloccata da shock. Questo metodo dei PES permette, non solo di documentare, attraverso la forma e l'ampiezza dei potenziali registrati, se la sezione midollare è parziale o totale (fig. 35), ma, ripetendo l'esame a brevi intervalli di tempo, di seguire l'evolversi di una lesione midollare. È stato così osservato, in ricerche sperimentali nella scimmia, che una buona conduzione dopo il trauma può andare gradualmente incontro a un peggioramento dovuto al sopraggiungere di altre cause nocive (di solito turbe vascolari). In altri casi, invece, si è osservato l'opposto; a un'iniziale insufficiente conduzione segue, cioè, un ritorno graduale alla normalità.

L'altro esame elettrofisiologico utilizzato nelle lesioni midollari è la ricerca del *riflesso di Hoffmann* in nervi misti al di sotto della lesione trasversa (di solito sullo sciatico popliteo esterno). Le variazioni di potenziale, che prendono origine quando sono stimolate elettricamente fibre sensitive, raggiunto il m. s., scaricano sui motoneuroni provocando una risposta riflessa (*riflesso H*). Questo riflesso serve a documentare l'eccitabilità dei neuroni spinali, più o meno privi, a seconda dell'entità della lesione, delle influenze sopranucleari.

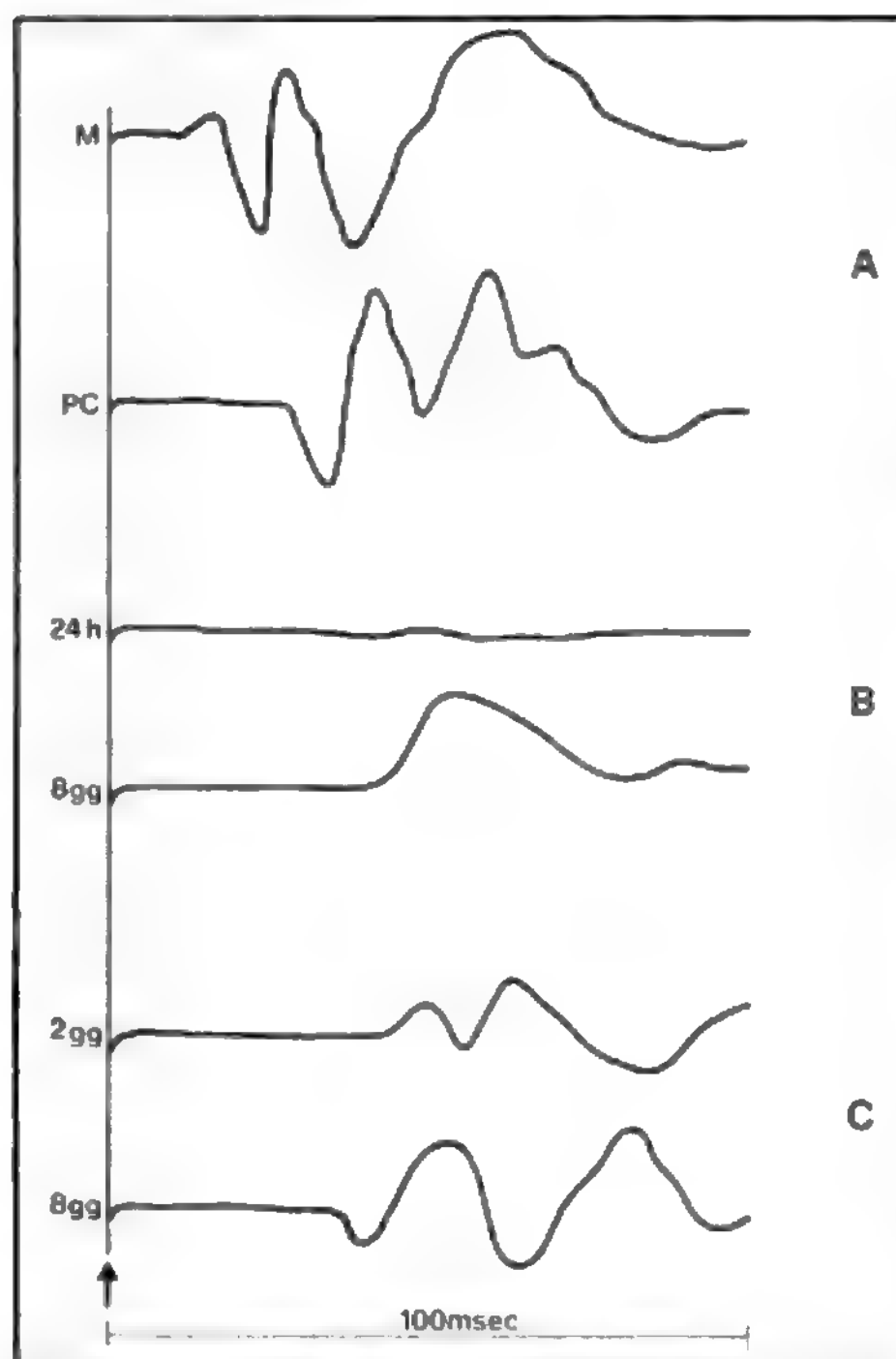



Fig. 35. Potenziali evocati somestesici (durata totale dell'analisi: 100 msec). *A*) Soggetto normale: M) da stimolazione del nervo mediano; PC) da stimolazione del nervo peroniero comune. *B*) Caso di sezione midollare con shock spinale; stimolazione del nervo peroniero comune alla 24ª ora e dopo 8 giorni: risposta monofasica positiva ritardata al 43° msec. *C*) Caso di sezione midollare incompleta; stimolazione del nervo peroniero comune: al 2° giorno, risposta inizialmente negativa ritardata al 45° msec, dopo 8 giorni, risposta di morfologia e di latenza abituale. (*Da Cadilhac et al.*).

Decorso e altri sintomi della sindrome midollare trasversa acuta

Lo shock spinale si risolve in un tempo che va da poche settimane a 1 mese e oltre, a seconda che la lesione trasversa sia completa o parziale, che l'assistenza prestata al paziente sia più o meno adeguata.

Il malato affetto da sezione midollare trasversa, ha necessità di assidue cure che possono essere praticate solo in centri specializzati. Queste cure hanno essenzialmente lo scopo di prevenire le piaghe da decubito che si formano sulla cute che ricopre superfici ossee e sulla quale si esercita, nella posizione supina mantenuta dall'ammalato, una pressione continua (regione sacrale, glutea, faccia posteriore del calcagno, etc.) e, se queste sono già in atto, di farle regredire; di evitare l'insorgenza di una cistite (che può dar luogo a una cistopielite e a una pielonefrite) e di curarla quando questa si sia instaurata. Piaghe da decubito e infezioni delle vie urinarie sono frequentemente causa di morte in questi pazienti. Sono da evitare posizioni viziate degli arti.

Il risolversi dello shock spinale comporta, nel segmento midollare isolato, il ritorno in attività dei centri nervosi ivi contenuti sui quali, nelle lesioni trasverse complete, non si esercita alcuna influenza da parte dei centri encefalomidollari sovrastanti. In questi casi, le attività nervose presenti esprimono l'autonomia funzionale del segmento midollare isolato. Nelle lesioni incomplete, in dipendenza dei fasci risparmiati dalla lesione trasversa, impulsi sensitivi potranno, dal segmento midollare sottolesionale, raggiungere la corteccia e divenire coscienti, e dalla corteccia impulsi della motilità volontaria potranno raggiungere i motoneuroni del segmento midollare parzialmente leso.

1. *Motilità*. – Nell'uomo spinale, la motilità che si ripristina è solo quella riflessa; nelle sezioni incomplete si potrà aggiungere più tardivamente una motilità volontaria che controllerà quella riflessa e la cui completezza dipende dall'integrità dei fasci piramidali a livello della lesione. Il ritorno dei riflessi avviene in direzione caudo-cervicale. Il primo riflesso a presentarsi è il *riflesso di Babinski* (v. RIFLESSI NERVOSI), che, come abbiamo già detto, aumenta, con il passare dei giorni, sia per quanto riguarda la zona di stimolazione, sia per l'estendersi della risposta (v. sopra, col. 1365). Al riflesso di Babinski si aggiungono, da 1 settimana a 1 mese dopo, il riflesso patellare e quindi l'achilleo. Questi riflessi divengono vivaci e, sia pure raramente, si può avere clono.

Una volta ritornati, i riflessi profondi possono regredire qualora, per difetto di assistenza, sia sopravvenuto uno stato tossinfettivo dovuto ad ampie piaghe da decubito e ad infezione delle vie urinarie.

La scomparsa dei riflessi ha significato infausto per la vita del paziente.

2. *Spasticità*. – Il ritorno e l'aumento del tono muscolare procede parallelamente al ritorno e all'accentuarsi dei riflessi profondi, in accordo con la regola fondamentale che la riduzione o l'assenza delle afferenze piramidali ai motoneuroni spinali provoca un aumento del tono dei muscoli da questi innervati.

La spasticità da lesione midollare, che prende il nome di fasica, deve essere distinta da quella da lesione capsulare che prende il nome di tonica (v. SPASTICITÀ). Nella spasticità midollare si riconoscono due componenti (Michaelis): quella di base, diretta conseguenza della mancanza delle afferenze piramidali alle cellule delle corna anteriori, e quella chiamata spasticità in eccesso-dipendente, da stimoli occasionali portati sugli arti plegici dalla posizione in cui questi sono posti.

Una documentazione clinica dell'esistenza di questa seconda componente, l'abbiamo dal costituirsi, nelle sezioni midollari trasverse, di una paraplegia in flessione o in estensione.

Secondo la vecchia teoria di Riddoch (1917), la paraplegia in flessione si manifestava nelle sezioni complete del midollo, mentre quella in estensione era tipica di una sezione incompleta. Questa teoria è oggi, dopo ripetute osservazioni cliniche, rifiutata, in quanto si è riconosciuto che la paraplegia in flessione è conseguenza della posizione in cui vengono tenuti questi pazienti: decubito supino con arti inferiori leggermente flessi, ponendo sotto i ginocchi cuscini o equivalenti. Questa posizione, mantenuta a lungo, accentua il riflesso di accorciamento dei muscoli flessori, cui segue la contrattura che fissa stabilmente questa posizione. Con corretta assistenza, cercando di tenere solo per pochi giorni gli arti in flessione, si passa presto alla paraplegia in estensione, che viene mantenuta in modo permanente.

3. *Sensibilità*. – La sezione completa del m. s. comporta la perdita di tutte le sensibilità coscienti a valle

della sezione. Quando la sezione è parziale, le varie sensibilità si ripristinano in dipendenza dei sistemi sensitivi superstiti. Il tempo che intercorre fra sezione parziale midollare e ritorno della sensibilità non supera, di solito, i 3 mesi, anche se in alcuni rari casi supera l'anno.

In questa particolare situazione possono presentarsi varie turbe della sensibilità, fra cui, dominanti, dolori di vario tipo.

a) *Dolori brucianti*. – Essi precedono, nelle sezioni midollari incomplete, il ritorno della sensibilità. Nelle sezioni midollari cervicali sono riferiti alle mani; nelle sezioni toraciche ai piedi. Questi dolori durano ca. 10 giorni e si accentuano con i movimenti passivi degli arti plegici. La loro etiopatogenesi è ignota.

Somiglianze con questi dolori ha il *dolore della zona terminale* del tratto prossimale del midollo. Esso insorge preferibilmente nelle lesioni del cono e della cauda. Questo dolore è bilaterale, simmetrico e localizzato al limite superiore dei segmenti paralizzati; segue lo spostamento in senso caudale del ritorno della motilità volontaria di questi segmenti. L'insorgenza precoce di questo dolore e la sua forte intensità sono considerati un segno prognostico favorevole per il recupero.

Questo dolore origina da un segmento midollare leso, dove si costituisce una cicatrice con un eccesso di vascolarizzazione. I meccanismi attraverso i quali, da queste condizioni, prendono origine impulsi dolorosi sono ignoti.

Oltre alle precedenti algie che appartengono alle sezioni incomplete del m. s., è tipico della sezione completa il *dolore bruciante sotto il livello di lesione*: è raro nelle sezioni alte, frequente in quelle della cauda. Esso interviene dopo una settimana o dopo mesi dalla lesione e può continuare per mesi, riferito agli arti plegici come un continuo bruciore, mal localizzato senza alcuna distribuzione radicolare. La sua etiopatogenesi è oscura; un'ipotesi di Davis e Martin (1947) ritiene che sostanze istaminosimili, liberate dal segmento midollare distale, stimolino le terminazioni nervose alla periferia. Le fibre corrispondenti, attraverso le vie simpatiche, raggiungerebbero il segmento midollare spinale. Altra ipotesi ammette che gli stimoli responsabili della sensazione bruciante sorgano per fenomeni cicatriziali a livello del moncone del tratto prossimale e da qui raggiungerebbero per vie sensitive la corteccia.

b) *Arti fantasma*. – A complemento di questi disturbi della sensibilità conviene accennare agli arti fantasma.

Il paziente, nei primi giorni di una sezione completa del midollo, continua ad avvertire la presenza degli arti innervati dal segmento distale e ha la sensazione che gli arti si trovino in condizioni strane non corrispondenti alla realtà. Talvolta ha l'impressione che, nel tentativo di muovere volontariamente gli arti plegici, questi si muovano realmente. Queste sensazioni non sono né piacevoli né spiacevoli, si attenuano dopo alcune settimane o mesi, ma la loro scomparsa totale è rara.

La patogenesi degli arti fantasma è oggi riportata a una alterata attività del segmento corrispondente della circonvoluzione parietale ascendente. La mancanza di afferenze, da parte degli arti mancanti o neurologicamente isolati, ai dispositivi di controllo giacenti in questo settore corticale e nei neuroni intercalari, provoca in questi una ipereccitabilità capace di mantenere un'immagine sia statica che dinamica dell'arto mancante o isolato.

c) *Dolore viscerale*. – Pazienti con sezione completa midollare, a livello cervicale e toracico alto, si lamentano, passato il periodo di shock, di dolori viscerali che spesso appaiono in dipendenza di alterate funzioni di visceri addominali, come: meteorismo intestinale, distensione vescicale, idronefrosi, etc. In alcuni casi non è riconoscibile alcuna causa apparente. Nella prima evenienza è verosimile che il dolore, conseguenza delle turbe addominali, sia trasmesso dalla periferia, attraverso vie simpatiche, al segmento prossimale del m. s. e da qui all'encefalo. Nella seconda evenienza, non è identificabile, per il momento, alcuna causa.

3. *Funzione vescicale, defecazione, apparato genitale maschile*. – Sul controllo di queste funzioni da parte delle strutture encefaliche e sulla loro autonomia, quando esse, come nelle sezioni trasverse, sono prive in modo più o meno completo di tale controllo, abbiamo detto nella semeiotica midollare e ad essa rinviamo (v. sopra, coll. 1367-1368). Ricordiamo che lo svuotamento automatico e anche quello imperfettamente volontario della vescica nelle sezioni midollari trasverse può istituirsi, terminato lo stato di shock, quando la vescica non ha subito distensioni eccessive, tali da rendere il muscolo detrusore ineccitabile da impulsi nervosi.

4. *Sistema cardiovascolare*. – Scomparso lo shock, continua nelle lesioni complete del midollo cervicale, una ipotensione diastolica, la quale va gradualmente diminuendo quanto più sono caudali le lesioni, per stabilizzarsi nelle lesioni TVII-TVIII. Questo comportamento pressorio, che va riducendosi anche con il tempo, è attribuito a una mancanza di controllo da parte delle formazioni encefaliche sul simpatico. Con l'abbassarsi del livello di lesione questo controllo ritorna gradualmente per divenire completo al di sotto di TVII.

Risposte cardiocircolatorie. – In una sezione completa del midollo cervicale si hanno le seguenti risposte cardiocircolatorie.

a) *Ipotensione ortostatica*. – Il sollevamento della testa è accompagnato da una caduta della pressione sistolica e diastolica e da un modico aumento della frequenza del polso. Questo abbassamento pressorio, che può dar luogo a lipotimie, è probabilmente dovuto a una diminuita risposta vasocostrittiva conseguente a impulsi provenienti dai barocettori.

b) *Risposte ipertensive*. – Risposte ipertensive esagerate, accompagnate da diminuzione della frequenza cardiaca si osservano nelle contrazioni muscolari, così come si possono avere negli stimoli dolorosi, nell'esposizione al freddo, etc.

La causa di queste risposte in eccesso è attribuita a un'esagerata attività riflessa del sistema vegetativo isolato.

5. *Apparato respiratorio*. – Abbiamo già illustrato (col. 1373) come nello stato di shock spinale, al di sotto della lesione, vi sia un blocco dei muscoli respiratori; un'attività respiratoria fuori di ogni controllo sopranucleare non è stata bene individuata; essa sembra presente a livello intercostale.

Lesioni cervicali basse e toraciche alte comportano riduzione della capacità vitale e del volume di riserva respiratoria. La tosse, in questi casi, è resa difficile, con notevole rischio per il paziente di una polmonite *ab ingestis*.

6. *Termoregolazione*. – I complessi, multiformi meccanismi che regolano la temperatura corporea sono alterati nelle lesioni spinali acute, in particolare nelle zone prive di attività motoria volontaria e in cui l'innervazione simpatica è priva di un controllo encefalico.

Questa mancanza non incide in modo apprezzabile sulla termoregolazione generale dell'individuo mantenuto in condizioni climatiche adatte e in buone condizioni di salute, ma si rivela in tutta la sua importanza per lo stato generale dell'individuo, quando questo è colpito da malattie che comportino turbe termiche o si trovi in condizioni climatiche inadatte.

Sindromi trasverse a inizio lento e postumi di sezioni trasverse acute

Malattie a decorso subacuto o cronico che provocano una lesione circoscritta del m. s. danno luogo a una sindrome midollare trasversa che esprime i difetti di funzione dei fasci e dei centri midollari lesi.

Questa sindrome, in dipendenza dal decorso della malattia causale o delle sue complicazioni, può stabilizzarsi senza una completa lesione del midollo. In questo caso la sindrome è uguale a quella dei postumi di una sindrome trasversa acuta parziale che ha leso gli stessi fasci allo stesso livello. Nel caso che evolva fino a provocare una completa sezione trasversa, la sindrome che ne deriva, uguaglia quella dei postumi di sezione trasversa completa allo stesso livello.

Una sindrome trasversa a decorso lento inizia usualmente con sintomi di sofferenza piramidale e dei sistemi sensitivi: paresi mono- o bilaterali, iperreflessia profonda, segno di Babinski, dolori di tipo radicolare, che indicano il livello di lesione, o cordonale, zone di ipoestesia, anche con dissociazione. L'estendersi della lesione fino a interessare tutta la sezione trasversa del midollo si rivelerà come sindrome da sezione completa che è già stata illustrata (col. 1372 e segg.).

La sindrome da lesione trasversa incompleta del m. s., descritta genericamente, merita di essere illustrata in alcuni quadri particolari che si presentano con una certa frequenza e dovuti a lesioni di fasci specifici, spesso conseguenti a determinate malattie. Questi quadri possono insorgere in modo acuto o cronico. Nel caso di insorgenza acuta, se la lesione è estesa, si manifesterà lo shock spinale. La descrizione che riportiamo è quella che si presenta a shock spinale risolto.

Sindrome da emisezione spinale o sindrome di Brown-Séquard

È un quadro raro nella sua purezza, in quanto rare sono le lesioni che con precisione geometrica ledono una metà trasversa del m. s., mentre frequenti sono le lesioni che ledono un settore più o meno ampio di una metà, destra o sinistra, del midollo. In questi casi la sindrome da emisezione sarà più o meno completa.

La sindrome da emisezione del m. s. è caratterizzata, *omolateralmente* alla lesione e a livello del dermatomero corrispondente, da una zona di anestesia totale con sovrastante iperestesia per lesione delle radici posteriori e per irritazione delle vie spinotalamiche. Sempre *omolateralmente*, al di sotto del livello di lesione, si ha una paralisi spastica per lesione del fascio piramidale e un deficit della sensibilità profonda e della sensibilità tattile discriminativa per lesione del cordone posteriore. *Controlateralmente*, sempre al di sotto del dermatomero corrispondente al livello di lesione, si avrà un'anestesia termodolorifica per lesione del fascio spinotalamico (v. anche: BROWN-SÉQUARD, SINDROME DI).

Sindromi segmentarie

1. *Sindrome segmentaria ventrale, o delle corna anteriori.* – Il deficit è caratterizzato da paralisi flaccida dei muscoli, la cui innervazione è in rapporto ai segmenti midollari interessati: vi è ipotonia e atrofia muscolare con presenza di fascicolazioni, areflessia osteotendinea e, a volte, turbe vegetative. Questa sindrome è caratteristica della poliomielite anteriore acuta e cronica e delle affezioni vascolari midollari interessanti l'arteria spinale anteriore.

2. *Sindrome segmentaria dorsale o delle corna posteriori.* – La sintomatologia è essenzialmente sensitiva; vi è un'anestesia termodolorifica sospesa con conservazione della sensibilità tattile (dissociazione siringomielica); spesso vi è abolizione dei riflessi osteotendinei.

La sindrome, in genere, è causata da tumori intramidollari.

Questi due quadri clinici spesso si trovano associati a determinare una *sindrome centromidollare* nella siringomielia, nell'ematomielia e nei rammollimenti midollari cosiddetti «a matita».

Sindromi cordonali

1. *Sindrome del cordone anterolaterale.* – Per interessamento, parcellare o completo, delle vie piramidali ed extrapiramidali, delle vie spinotalamiche e di quelle spinocerebellari potremo avere rispettivamente paralisi omolaterale con spasticità e iperreflessia, anestesia termodolorifica nell'emisoma controlaterale al disotto del segmento midollare colpito, anche disturbo dell'equilibrio e della coordinazione.

Molte malattie possono determinare il quadro clinico, più o meno completo, di tale sindrome; tra queste ricordiamo: i tumori, in prevalenza extramidollari; la sclerosi a placche; la malattia di Friedreich (o degenerazione spinocerebellare).

2. *Sindrome del cordone posteriore.* – La sindrome deficitaria è caratterizzata da un disturbo delle sensibilità profonde e della sensibilità tattile discriminativa; quella irritativa è caratterizzata da dolori caratteristici lungo il rachide, soprattutto nei movimenti di flessione del capo.

Le malattie che causano tale sindrome sono: i tumori, la sclerosi a placche e la tabe dorsale, in cui è caratteristica la perdita delle sensibilità profonde con conservazione di quella termodolorifica (dissociazione tabetica).

3. *Sindrome associata dei cordoni laterale e posteriore.* – La sintomatologia non è sempre completa; prevalgono, in genere, i deficit motori per lesione delle vie piramidali, e disturbi sensitivi con atassia per deficit delle sensibilità profonde e delle afferenze cerebellari.

La mielosi funicolare (v.), o sclerosi combinata, mielopatia di natura carenziale, è la malattia che più frequentemente determina tale quadro sindromico.

Sindromi della cauda equina

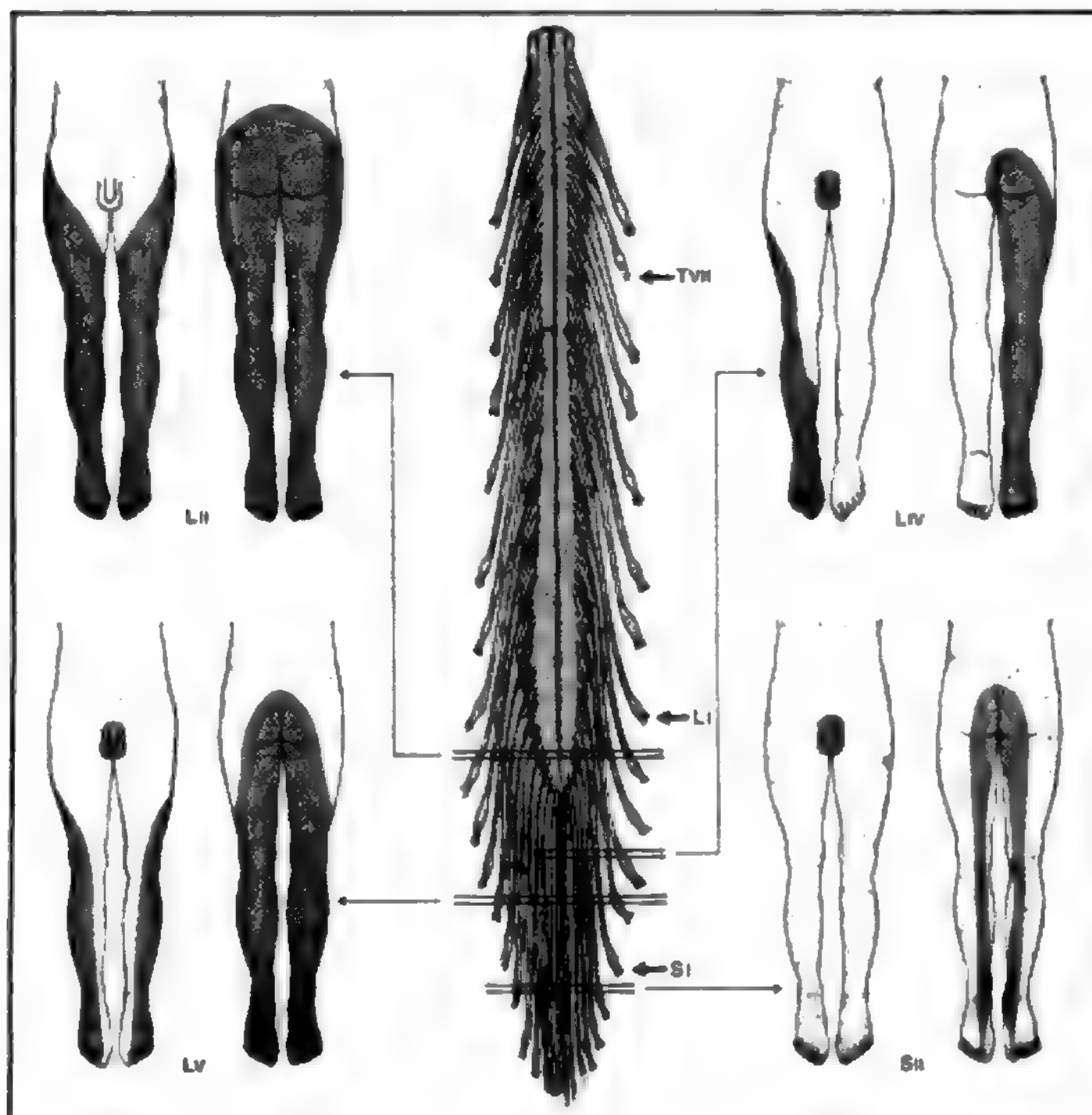
La cauda equina, in apparente continuazione del m. s., occupa lo spazio subaracnoideo privo di midollo nel tratto che va dalla I e II vertebra lombare al margine superiore della II vertebra sacrale, estremità caudale del sacco meningeo.

La cauda equina è costituita dalle radici spinali LII-Co che dalla loro origine midollare, raggiungono i corrispettivi forami di coniugazione. Entro la cauda equina, sulla linea mediana decorre il *filum* terminale.

La patologia della cauda a stretto rigore, dovrebbe rientrare nella patologia del sistema nervoso periferico, ma poiché si tratta di radici nervose contenute nello spazio subaracnoideo e in apparente continuazione del m. s., è consuetudine trattare le sindromi della cauda in appendice a quelle spinali (tanto più che hanno sintomi in comune) da cui però si differenziano per mancanza di sintomi di lesione di centri e di fasci spinali (per es. sintomi piramidali).

L'estensione della cauda equina comporta che essa possa essere lesa a vari livelli, cosicché si riconosce una sindrome da lesione completa della cauda e una sindrome superiore, media, e inferiore. Esistono ovviamente sindromi intermedie.

Le cause che danno luogo a queste sindromi sono di solito tumori delle radici (neurinomi), ernie del disco, traumi. La patologia del *filum* terminale è costituita solo da tumori.

Fig. 36. Distribuzione del disturbo sensitivo in varie sindromi della cauda. LII) Sindrome da lesione completa; LIV) sindrome da lesione unilaterale; LV) sindrome da lesione media ed inferiore; SII) sindrome da lesione inferiore. (*Da Fazio e Loeb, ridisegnata*).

I sintomi e i segni di lesione della cauda possono essere unilaterali, bilaterali asimmetrici o simmetrici. Spesso la sintomatologia inizia unilateralmente per poi interessare anche il lato opposto.

La sindrome della cauda si manifesta con difetti di moto e di senso nel territorio compreso fra LII ed SV e con disturbi vescicali e rettali. La topografia dei difetti sensitivi è riportata nella fig. 36. Per i difetti motori si tengano presenti le seguenti innervazioni radicolari: muscolo quadricipite (estensione della gamba) LII-LIV; muscoli anteriori della gamba (flessione dorsale del piede ed estensione delle dita) LIV-SI; muscoli della regione glutea (abduzione, rotazione ed estensione della coscia), muscoli posteriori della coscia (flessione della gamba), muscoli posteriori della gamba (flessione plantare del piede e delle dita), muscoli del piede (motilità delle dita del piede) LV-SII; muscoli sfinteri dell'uretra e dell'ano SIII-SV.

Sindrome da lesione completa della cauda. – Questa sindrome è caratterizzata da paraplegia (con interessamento anche dei muscoli del cingolo pelvico) di tipo periferico (flaccidità con assenza del riflesso achilleo e rotuleo), e da anestesia nei territori di distribuzione delle radici LII-SV. In questi territori sorgono dolori, se la lesione è di tipo irritativo. Le turbe vescicali sono di varia entità, si passa da difficoltà a trattenere le urine, alla ritenzione completa e infine a una vescica autonoma. Le turbe della defecazione consistono in stipsi o, più raramente, in incontinenza.

Sindrome da lesione superiore della cauda. – In questa sindrome sono interessate le radici LII-LIV. I dolori, se la lesione è irritativa, e le anestesie sono presenti nel territorio di distribuzione delle fibre sensitive di queste radici. Vi è paresi di tipo flaccido del quadricipite, diminuzione o assenza del riflesso rotuleo. Le turbe sfinteriche, in questa e nelle successive sindromi, sono quelle da lesione completa.

Sindrome da lesione media della cauda. – In questa sindrome le lesioni sono limitate alle radici LV-SII. I dolori e le anestesie corrispondono alla distribuzione sensitiva di queste radici. I deficit motori colpiscono i muscoli anteriori della gamba, i muscoli posteriori della gamba, i muscoli posteriori della coscia e i muscoli del cingolo pelvico. Manca il riflesso achilleo.

Sindrome da lesione inferiore della cauda. – Questa sindrome è dovuta a lesione delle radici SIII-SV; mancano deficit motori somatici. I dolori e le anestesie sono in sede perineale; mancano i riflessi anale e bulbocavernoso, è presente il riflesso cremasterico.

La sindrome della cauda pone in discussione le diagnosi differenziali con la sindrome del cono midollare e del *filum* terminale: diagnosi differenziali molte volte impossibili, anche perché una stessa lesione colpisce contemporaneamente queste strutture.

Nelle lesioni limitate al *cono midollare* (per lo più tumori) vi è paralisi flaccida limitata ai muscoli glutei ed anteriori della gamba con atrofia e fibrillazioni. Permane il riflesso achilleo mentre sono scomparsi i riflessi anale

e bulbocavernoso; sono presenti dolori o anestesia al perineo e disturbi sfinterici.

La patologia del *filum terminale* è dovuta esclusivamente a tumori, i quali comprimono le radici della cauda con conseguente insorgenza di una sintomatologia da lesione più o meno completa di questa. Il trovarsi il *filum* terminale al centro della cauda spiega come la sintomatologia sia fin dall'inizio simmetrica (dolori ischialgici bilaterali, disturbi sfinterici, assenza o torpidità dei riflessi achillei e patellari, anestesia a sella).

Compressioni midollari

Il m. s. può essere compresso da masse di varia natura e sede, designate con il nome generico di *tumor*. Lo studio, da un punto di vista generale, delle compressioni midollari ci permetterà di comprendere gran parte della sintomatologia dei veri tumori midollari, degli ascessi, dei granulomi, delle raccolte ematiche.

La sindrome da compressione midollare si manifesta nel modo più puro quando una massa si accresce nello speco vertebrale fuori del midollo (extramidollare). Lo stretto spazio fra questo e la parete ossea fa sì che la massa venga ben presto a contatto con il midollo e quindi a comprimerlo contro la parete ossea. Una compressione avverrà anche quando una massa si accresce entro il m. s. spingendolo contro la parete ossea; ma in questi casi vi sarà facilmente anche una distruzione di strutture nervose da parte del processo morboso.

Anatomia patologica

Una massa che cresce gradualmente entro il canale vertebrale, fuori del midollo, viene dapprima a contatto con questo e quindi lo sposta dalla sua normale posizione, provocandone torsione o flessione e infine causandone cambiamenti di forma, appiattimento, riduzione di volume. L'azione comprimente della massa viene ad accentrarsi per l'interferenza con la circolazione sanguigna, particolarmente con quella venosa. Per effetto della compressione, i vasi venosi superficiali del midollo saranno compressi e occlusi: donde, replezione a monte degli stessi con conseguente accentuazione della compressione e difettosa nutrizione del m. s. per un'estensione superiore a quella direttamente compressa dalla massa.

Il quadro istologico, denominato da alcuni AA. *mielite da compressione*, è caratterizzato da edema interstiziale, da piccole emorragie e infine da piccoli focolai di rammollimento. Le pareti vasali facilmente si ispessiscono, specialmente nell'endotelio (endoarteriti), e modesti manicotti di cellule mobili si dispongono intorno ai vasi (infiammazione secondaria). L'evoluzione di questo processo porta alla *sclerosi interstiziale*, che si accompagna a disintegrazione delle guaine mieliniche e quindi dei cilindrassi e delle cellule nervose.

Anche le radici vengono variamente interessate dalla massa comprimente: esse sono stirate, schiacciate e inglobate da questa. Istologicamente, vi sono alterazioni equivalenti a quelle illustrate nel m. s., comprese le reazioni infiammatorie secondarie. L'esito di queste alterazioni è una sclerosi con degenerazione delle fibre nervose.

Sintomatologia

I sintomi della compressione del m. s. sono dipendenti dalle alterazioni anatomopatologiche, e quindi, come queste, dal volume della massa comprimente e dalla sua velocità di accrescimento. La sintomatologia e il decorso sono vari: converrà descrivere la sindrome tipica e completa, e successivamente accennare alle varietà.

Tipicamente si riconoscono due periodi, detti dal sintomo dominante, periodo algico e periodo paralitico, accompagnati da segni liquorali e radiologici.

1. *Fase algica.* – Precede di un periodo, variabile da qualche giorno ad alcuni mesi, la fase paralitica; è caratterizzata da dolori di vario tipo: *a*) dolori radicolofunicolari, parossistici, intensi, con carattere bruciante, di scossa elettrica, a distribuzione radicolare, che vengono accentuati da tutte quelle cause che provocano un aumento della pressione endorachidea (colpi di tosse, sforzi della defecazione, compressione bilaterale delle giugulari, etc.), come pure da improvvisi urti, diretti e indiretti (ad es., caduta sui piedi, etc.) sulla colonna vertebrale; *b*) dolori di origine midollare per lesioni dei corni posteriori e dei cordoni spinotalamici; anche questi hanno carattere parossistico e raggiungono una notevole violenza. Sono dolori a distribuzione radicolare, nel caso di lesione dei corni posteriori; a irradiazione lungo il rachide, dall'alto al basso, quando sono di origine cordonale. Queste algie vengono accentuate dai movimenti bruschi della colonna, per cui l'ammalato cerca di mantenere una posizione rigida.

Questi vari tipi di algie possono accompagnarsi, nel territorio in cui è proiettato il dolore, a segni obiettivi di ipoestesia e d'iperestesia come pure a dissociazione di tipo siringomielico (ad es., nelle lesioni dei corni posteriori). Queste algie sono dovute alla compressione della massa espansiva sulle radici spinali nel caso di dolori radicolari, sul m. s. (cordoni laterali o corni posteriori) nel caso di dolori midollari. Le algie radicolari hanno significato localizzatorio quando sono topograficamente costanti e accompagnate da alterata sensibilità nel loro territorio di proiezione; per l'identificazione del livello midollare interessato occorrerà riferirsi al territorio di distribuzione delle radici spinali. Le caratteristiche di queste algie potranno darci un indirizzo sulla sede della massa espansiva: dolori radicolari sono più frequenti quando la massa è extramidollare, mentre dolori da lesione dei corni posteriori o cordonali sono più frequenti quando la massa è intramidollare.

Può avvenire che il dolore non corrisponda al livello determinato attraverso altre indagini: in questo caso, si deve anche pensare alla possibilità di tumori multipli.

2. *Fase paralitica.* – Un'ulteriore compressione sul m. s. viene a provocare, dopo i segni irritativi, dei segni deficitari; fra questi i più precoci sono i segni di paresi da lesione del 1° neurone di moto, poiché il fascio piramidale è fra i meno resistenti agli agenti lesivi. Possono anche comparire paresi da lesione del 2° neurone di moto, ma limitate al tratto di m. s. sul quale si esercita la compressione; queste paresi hanno valore di livello. Ai disturbi di moto seguono i disturbi della sensibilità. Questi sono vari: interessamento pressoché uguale di tutte le sensibilità, oppure dissociazione di vario tipo (la più frequente è quella siringomielica). All'inizio dello stadio paralitico sono frequenti asimmetrie di lato dipendenti da una compressione lateralizzata; si originano, così, sindromi da sezioni incomplete del m. s., per lo più atipiche, di cui la più frequente è la sindrome di Brown-Séquard.

3. *Segni liquorali.* – Una massa che comprime il m. s. porta a un blocco delle vie liquorali, e di conseguenza a modificazioni pressorie e istochimiche del liquor sottostante, che prende il nome di *liquor da blocco*. Nel caso di un blocco completo, l'estrazione del liquor sottostante al blocco non potrà essere compensata, come avviene normalmente, da un afflusso di liquor dagli spazi encefalici e midollari soprastanti al blocco; perciò vi sarà una caduta di pressione che giungerà fino a impedire la fuoruscita di liquor; inoltre, l'aumento di pressione che avviene nella cavità cranica per la manovra di Queckenstedt non si trasmetterà al liquor sottostante al blocco (*manovra di Queckenstedt negativa*). In caso di blocco incompleto, queste anormalità pressorie saranno attenuate.

Il liquor da blocco va incontro a profonde modificazioni dei suoi costituenti chimici, dovute a passaggio di

componenti del plasma dai vasi meningei al liquor, che si arricchisce di sostanze proteiche senza aumento di elementi cellulari (*dissociazione albuminocitologica*). Spesso, questo liquor acquista un colore giallo-oro più o meno intenso (*xantocromia*) in rapporto al contenuto proteico ed alla presenza di prodotti di scissione dell'emoglobina. Queste modificazioni liquorali sono tanto più cospicue quanto più basso è il blocco. Un particolare quadro liquorale da blocco basso è la *sindrome di Froin*: coagulazione massiva spontanea del liquor (per il notevole contenuto in albumina e fibrinogeno) e xantocromia (v. LIQUOR).

Il liquor superiore al blocco si presenta normale, tuttavia in alcuni rari casi di tumori della cauda è iperalbuminoso e xantocromico (in grado inferiore al liquor sottostante al blocco). Questo reperto è stato attribuito a una mobilità della massa comprimente che, spostandosi, lascia saltuariamente pervio il canale midollare in modo che liquor sottostante al blocco viene a mescolarsi con quello soprastante.

4. *Segni radiologici*. – Nei casi di compressione midollare è opportuno completare le ricerche con un esame radiologico della colonna vertebrale, il quale potrà evidenziare masse espansive radiopache o erosioni della colonna vertebrale da parte di masse contenute nel canale vertebrale. Esami che necessita fare in casi di compressione midollare sono la mieloscintigrafia e la mielografia (v.); quest'ultima documenta in modo sicuro il livello della compressione.

Decorso

Il decorso di una sindrome da compressione, in assenza di ogni trattamento terapeutico, è in dipendenza dall'espansione della massa comprimente. Col progredire della compressione avviene un aggravamento della sintomatologia: le paresi diventano paralisi (para- o tetraplegia); i disturbi della sensibilità si completano fino a raggiungere l'anestesia completa; i disturbi sfinterici divengono sempre più gravi, fino a giungere a una ritenzione urinaria completa e a perdita di feci. Si costituisce una sindrome trasversa completa a insorgenza lenta.

Nel caso che la massa venga asportata, o che sia riassorbita, avviene un arresto nella progressione della sintomatologia, seguito da una più o meno completa regressione di questa.

Questa regressione è in dipendenza dalla gravità raggiunta dalla sintomatologia prima del trattamento terapeutico. Un preciso giudizio prognostico sulla regredibilità dei sintomi è spesso difficile; alcune volte si assiste a una regressione completa anche in casi con segni di interruzione completa da tempo istituitasi.

La sindrome midollare da compressione non è sempre così completa come siamo andati illustrando: vi sono variazioni in rapporto all'evoluzione delle masse all'interno del canale vertebrale. Fra le più comuni variazioni vanno ricordate: *a*) mancanza di dolori iniziali: ciò può avvenire per la crescita molto lenta del *tumor*, il quale, facendosi strada lentamente nel canale vertebrale, non irrita le strutture nervose; i tumori intramidollari sono quelli che più spesso, infiltrandosi lentamente fra i fasci midollari e distruggendoli, evolvono senza provocare dolori; *b*) istituzione rapida di una sindrome paralitica. La crescita di una massa nel canale vertebrale è per lo più lenta, e la sintomatologia ha un decorso subacuto o cronico; ma vi possono essere complicazioni (emorragie, edemi, etc.) che provocano il suo rapido aumento di volume, per cui si istituisce una rapida sintomatologia midollare trasversa acuta con shock spinale (v. sopra: col. 1372 e segg.); *c*) decorso non uniformemente progressivo, anche fuori di ogni trattamento terapeutico, con regressioni e recidive. Questo decorso è in dipendenza da variazioni di volume della massa comprimente (riassorbimento di emorragie, scomparsa di edema, etc.).

Un quesito diagnostico che viene a porsi di fronte a una riconosciuta compressione midollare è se la massa comprimente si trovi in sede intra- o extramidollare. Questa differenziazione non raggiunge quasi mai un carattere di sicurezza, ma solo di probabilità, e viene fatta in base ai seguenti dati: nei *tumori extramidollari* sopravvengono più facilmente i dolori radicolari, sono più precoci la paraplegia ed il blocco liquorale; nei *tumori intramidollari* sono più frequenti i disturbi della sensibilità a tipo siringomielico, i segni di lesione del 1° neurone, la sindrome di Brown-Séquard. I dati che ci fornisce un esame semeiologico accurato permettono di individuare, nella maggior parte dei casi, il preciso livello al quale si trova la massa comprimente; tuttavia, non è del tutto eccezionale che alcuni segni di lesione si trovino sopra la compressione, tanto da rendere difficile il riconoscimento di quest'ultima e della sua sede. Questa sintomatologia *sopralesionale* è varia: disturbi della sensibilità a tipo siringomielico (in questi casi è giustificato ammettere l'esistenza di una cavità siringomielica sopra al tumore); diminuzione o scomparsa di tutte le sensibilità, ipotrofie muscolari, a un livello superiore alla sede del *tumor*. Questi segni sono stati ritenuti, in tumori della parte inferiore del m. s., conseguenza di compressione di radici provenienti da segmenti spinali superiori a quelli in cui risiede il *tumor*. Nelle compressioni cervicali possono essere presenti segni cerebellari, bulbari, vestibolari e di ipertensione endocranica, tanto da far pensare a una lesione della fossa cranica posteriore. Questi segni vengono giustificati da un aumento della pressione liquorale a monte del tumore, o da alterazioni aracnoiditiche che dal tumore si estendono fino alla fossa cranica posteriore.

Diagnosi differenziale

La diagnosi di compressione midollare comporta la discussione di alcune diagnosi differenziali; tratteremo le malattie più comuni ricordando quei segni che le differenziano dalla sindrome di compressione midollare: *a*) *mielite luetica*: vi è mancanza di un livello ben definito dei disturbi della sensibilità; la reazione di Wassermann e le altre sierodiagnosi per la sifilide nel liquor sono positive; *b*) *sclerosi multipla*: vi sono remissioni nel decorso; i disturbi della sensibilità sono rari e limitati alle sensibilità profonde; non vi è liquor *da blocco; c*) *siringomielia*: vi è perdita segmentale della sensibilità dolorifica e di quella termica; liquor normale; *d*) *pachimeningite*: vi sono disturbi di moto raramente gravi; livello non ben definito dei disturbi della sensibilità; blocco midollare incompleto, con tasso proteico liquorale elevato; *e*) *aracnoidite*: sopravviene spesso dopo traumi o infezioni; i disturbi della motilità non sono gravi; incerto il livello dei disturbi della sensibilità; blocco liquorale incompleto, con elevato tasso proteico.

Bibliografia

Cadilhac G. *et al.*, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1977, **43**, 160.

Ducker T. B., *Experimental Injury of the Spinal Cord*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Neurology*, vol. 25, 1976, North-Holland, Amsterdam.

Guttmann L., *Spinal Shock*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Neurology*, vol. 25, 1976, North-Holland, Amsterdam.

Kissel P., Schmitt, *Syndromes médullaires*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 17044 A 10, 1972, Ed. Techniques, Paris.

Pastorino P., *Sindromi midollari*, in Fazio C., Loeb C., *Neurologia*, 1, 1980, Universo, Roma.

OSVALDO MALECI

PATOLOGIA

SOMMARIO

Tumori spinali (col. 1387): *Generalità.* - *Etiologia.* - *Tumori extradurali.* - *Tumori intradurali extramidollari.* - *Tumori intradurali intramidollari.* - **Granulomi e ascessi midollari** (col. 1396). - **Malattie vascolari** (col. 1397): *Mielopatie ischemiche.* - **Traumi** (col. 1401): *Generalità ed etiologia.* - *Patogenesi.* - *Quadri clinici e terapia.*

Tumori spinali

Generalità

Con il termine *tumori spinali* si indicano tutti i processi occupanti spazio nel canale vertebrale, neoplastici o infiammatori, che comprimono il m. s. Essi comprendono i tumori propriamente midollari, quelli delle radici, delle meningi e delle vertebre.

Il tumore spinale è una malattia relativamente rara: sono repertati in ca. lo 0,5% delle autopsie, rappresentando il 2,06% di tutti i tumori, con un rapporto 1/6 rispetto ai tumori cerebrali (Schlesinger).

Il tasso d'incidenza oscilla fra l'1,1 e il 2,5/100.000 abitanti/anno, con una prevalenza di 10,1-12,9/100.000 abitanti (Kurland, 1958; Gudmundson, 1970).

Classicamente vengono suddivisi in *intradurali* ed *extradurali*; i primi, a loro volta, in extramidollari e intramidollari; si possono inoltre osservare tumori detti «a clessidra», di forma affusolata con una strozzatura centrale, per lo più con estrinsecazione a cavallo dei forami di coniugazione e sede extradurale intra- ed extravertebrale.

Nella casistica di Rasmussen (1940), il 72% dei casi è costituito da tumori intradurali (53% extramidollari, 11% intramidollari e 8% intra- ed extramidollari) e il 28% da tumori extradurali.

La frequenza dei tumori spinali ai vari livelli del m. s. è proporzionale alla lunghezza dei diversi segmenti: ca. il 20% si riscontra a livello cervicale, il 60% a livello dorsale e il 20% a livello lombosacrale (Alter, 1975). Ca. l'1% è a localizzazione multipla.

Etiologia

L'etiologia delle neoplasie spinali è oscura, come quella delle altre neoplasie: va peraltro notato come talora esse si accompagnino a processi malformativi, quali spina bifida, mielo- e meningocele. Sono presenti anche forme congenite, quali teratomi, ma anche, talora, gliomi, angiomi e lipomi.

TAB. IV. PERCENTUALI DI FREQUENZA DEI VARI TIPI ISTOLOGICI DI TUMORI MIDOLLARI IN RELAZIONE ALL'ETÀ

Tipi istologici	Tutte le età (Slooff e coll., 1964)	Età pediatrica (Coxe, 1961)
Neurinomi	29,0%	5,1%
Meningiomi	25,5%	—
Gliomi	22,0%	33,9%
Sarcomi	11,9%	28,8%
Tumori vascolari	6,2%	3,4%
Cordomi	4,0%	—
Epidermoidi, dermoidi, teratomi	1,4%	27,1%
Non specificati	—	1,7%

Talune forme sono ereditarie: la neurofibromatosi diffusa (malattia di Recklinghausen), talora ereditaria, può manifestare tumori spinali (neurofibromi), anche multipli; l'angiomatosi diffusa (malattia di Lindau), congenita, talora ereditaria, può presentarsi con tumori vascolari delle meningi e del m. s.

I rapporti tra traumi pregressi e neoplasie spinali, in analogia con quanto rilevato per altri organi e apparati, è tuttora oggetto di opinioni contrastanti.

Le classi di età più colpite sono comprese fra i 40 e i 60 anni: tuttavia, in alcune casistiche, si rileva una maggiore rappresentazione nelle età più avanzate (Percy e coll., 1972). Sono rari nell'infanzia. Si osservano, inoltre, notevoli differenze nell'infanzia rispetto all'età adulta per quanto attiene al tipo istologico, come si può rilevare dalla tab. IV.

Non sembrano esservi chiare preferenze di sesso, per quanto alcuni AA. riportino una modesta preferenza per il sesso maschile.

I tumori spinali appartengono, come i tumori cerebrali, a diverse categorie anatomoistologiche (tab. V). Dal punto di vista clinico, tuttavia, la sintomatologia è discretamente uniforme, determinando essi comunque la cosiddetta sindrome da compressione midollare (v. sopra, col. 1383), peraltro con significative differenze in rapporto alla loro sede rispetto alle strutture vertebromidollari.

Tumori extradurali

Costituiscono ca. il 30% dei tumori spinali. Traggono origine dai tessuti vertebrali e perivertebrali (forme primitive), o si sviluppano comunque in esse (forme metastatiche).

I primi — tumori vertebrali — comprendono: osteomi e osteosarcomi, condromi e condrosarcomi, cordomi, emangiomi, lipomi, oltre ai tumori metastatici e alle forme infiammatorie (v. sotto: *granulomi e ascessi midollari*).

Merita qui ricordare che i tumori vertebrali metastatici hanno prevalente origine da neoplasie broncopolmonari (30% ca. di tutte le neoplasie vertebrali metastatiche), prostatiche, renali, mammarie e dell'apparato digerente (ca. 10% ciascuno). Le neoplasie che danno con maggiore frequenza metastasi vertebrali sono, tuttavia, nell'ordine, quelle prostatiche (ca. 60% dei casi), renali (ca. 40%), tiroidee, mammarie, polmonari, etc.

I tumori extravertebrali traggono origine dai tessuti perivertebrali extraspinali, e raggiungono il canale vertebrale attraverso i forami di coniugazione, dando luogo ai cosiddetti «tumori a clessidra».

Per quanto riguarda le caratteristiche anatomoistologiche e cliniche dei tumori extradurali merita qui solo ricordare come essi, per lo sviluppo a carico delle ossa vertebrali, diano spesso un quadro radiologico sufficientemente tipico, e come la sintomatologia neurologica si evidenzi, ovviamente, allorquando essi cominciano a determinare una compressione midollare o radicolomidollare.

Per la terapia, v. sotto: *chirurgia*, col. 1405 e segg.

Tumori intradurali extramidollari

Sono i tumori spinali più frequenti, presentandosi in un rapporto di ca. 3/1 rispetto ai tumori intramidollari (tab. V). Traggono origine dalle meningi, dai vasi meningei e dalle radici spinali.

1. *Meningiomi* (*sin.*: *meningoendoteliomi, psammomi, sarcomi angiolitici, fibroblastomi meningei, etc.*). – Costituiscono, con i neurinomi, l'oncotipo più frequente dei

TAB. V. CATEGORIE ANATOMOISTOLOGICHE, LIVELLO E SEDE DEI TUMORI SPINALI
(Nittner, 1975)

Categorie anatomoistologiche	N. dei casi	%	Midollo allungato	Cervicale	Toracico	Lombosacrale	Rachidea	Extradurale	Extra-intradurale	Intradurale Extramidollare	Intramidollare
Tumori maligni	193	**34,2**	9	43	113	37	36	55	11	34	57
Carcinomi	45	8,0		4	34	7	17	21	6	1	2
Sarcomi	35	6,2		9	19	7	10	18	2	4	1
Plasmocitomi	16	2,8		1	13	2	9	5	2		
Gliomi *	47	8,3	7	16	21	3		1		12	34
Ependimomi e ependimoblastomi	34	6,0	2	9	10	13				13	21
Tumori non classificati	16	2,8		4	10	2	1	9		2	4
Tumori benigni	246	**43,5**	5	65	149	27	7	31	13	186	9
Osteocondromi	9	1,6			5	4	7	2			
Meningiomi	126	22,3	5	25	93	3		11	3	108	4
Neurinomi	111	19,5		40	51	20		18	10	78	5
Malformazioni	72	**12,8**	1	10	33	26	7	16	5	28	16
Cisti	11	1,9		4	6	1				2	9
Angiomi	29	5,1	1	5	19	3	6	6		13	4
Dermoidi	19	3,4			4	15	1	3	3	12	
Lipomi	13	2,3		1	5	7		7	2	1	3
Lesioni non classificate	34	**6,0**	1	8	18	7	2	8		5	19
Altri tipi di lesioni compressive	20	**3,5**		2	15	3		16		3	1
Totale	565	**100**	16	128	328	100	52	126	29	256	102

* Gliomi: 34 gliomi diagnosticati istologicamente, 13 tumori intramidollari non classificati.

tumori spinali: su 4674 tumori spinali raccolti in letteratura da Guidetti e Fortuna (1975) rappresentano il 26,61% dei casi; assieme ai neurinomi (25,84%) costituiscono più della metà di tutti i tumori spinali. I meningiomi aderiscono alla dura, spesso infiltrandola, sporgono nello spazio subaracnoideo, comprimono il m. s. aderendo ad esso molto lassamente e infiltrandolo solo eccezionalmente; raramente sono a sviluppo extradurale, insinuandosi nei forami di coniugazione e dando luogo ai cosiddetti «tumori a clessidra». La parete ossea peritumorale è molto vascolarizzata, talora erosa. Tendono ad assumere forma sferica, pur risentendo della forma dello spazio in cui si accrescono: hanno lunghezza di 1-2 cm, potendo peraltro raggiungere dimensioni maggiori. Hanno sede prevalentemente toracica: nella casistica di Oddsson (1947) il 14,4% aveva sede cervicale, l'83% toracica, e il 2,6% lombosacrale; in quella di Brown (1942) le cifre sono rispettivamente, per le tre sedi, del 18, 78 e 4%; molto raramente sono multipli. Rispetto al m. s. sono più spesso dorsolaterali (52%); le altre localizzazioni essendo nel 24,6% dei casi ventrolaterali, nell'8,9% dorsali, nel 3,9% ventrali e nel 10,6% a localizzazione più estesa (Oddsson). Dal punto di vista istologico (fig. 37), si osserva una maggiore incidenza delle forme meningoteliali (56%), fibroblastiche (28%) e psammomatose (15%), essendo gli altri oncotipi più rari; il 6% ha caratteri di malignità (Slooff e coll., 1964). Per la descrizione dei singoli quadri istopatologici, si rinvia alla voce MENINGIOMI.

Sono neoplasie a lenta evoluzione, proprie dell'età adulta: nella casistica di Slooff il 55,8% si raggruppava fra i 40 ed i 59 anni, e l'85,7% fra i 30 ed i 69 anni, con una netta preferenza per il sesso femminile (con un rapporto M/F compreso fra 1/3 e 1/5 nelle varie casistiche).

Sono, salvo i casi di meningosarcomi, neoplasie a carattere benigno: asportati, non danno recidive. Il quadro clinico è quello tipico della compressione midollare a lenta evoluzione. La terapia è l'asportazione chirurgica (v. sotto, col. 1410).

2. *Neurinomi* (*sin*: *neurolemmoma, schwannoma, fibroblastoma perineurale*; per alcuni AA. è anche sinonimo di *neurofibroma*). – I neurinomi nascono, per lo più, dalla radice motoria o sensitiva, e in tal caso si sviluppano a livello intradurale, assumendo un aspetto allungato in senso verticale; meno frequentemente traggono origine da un nervo rachideo e hanno pertanto uno sviluppo extradurale. La sede è prevalentemente intradurale: 62% dei casi nella serie di Slooff e coll., rispetto al 32% di forme extradurali e 6% intra- ed extradurali; in quest'ultima evenienza, assumono la forma di «tumore a clessidra» (fig. 38), erodendo i peduncoli vertebrali. Ca. i 4/5 dei casi hanno sede cervicodorsale. Sono neoplasie dell'età adulta, ma possono essere osservate anche nell'infanzia (tab. IV). È stata notata una modesta preferenza per il sesso maschile (M:F = 1,4:1 secondo Alter).

I neurinomi possono essere multipli (per i rapporti con la malattia di Recklinghausen, v. NEUROFIBROMATOSI); la molteplicità può essere rappresentata da un neurinoma e da semplici ingrossamenti delle radici; ma possono anche essere presenti due o più tumori ben costituiti: tipico l'aspetto «a grappolo d'uva» dei neurinomi multipli della cauda. Il neurinoma ha forma cilindrica od ovoidale, ma

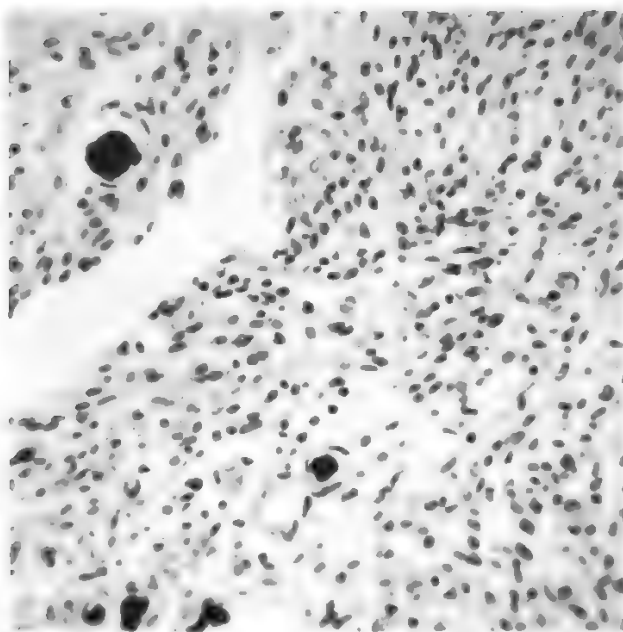



Fig. 37. Quadro istologico di meningioma spinale. Da notare le calcificazioni sferoidali fortemente colorate dall'ematossilina. (*Osservazione Maleci*).

la forma è spesso determinata dallo spazio nel quale si espande. Ha usualmente le dimensioni di una nocciola, ma può anche raggiungere il volume di un mandarino, specialmente nella cauda. Per l'istopatologia, v. il capitolo *tumori* della voce NERVOSO TESSUTO E le voci NEURINOMA E NEUROFIBROMA; v. anche la fig. 39.

La sintomatologia, a lento decorso, è quella da compressione midollare; più frequenti e più intense che in altri tumori sono, naturalmente — data la loro origine — le algie di tipo radicolare. Da rammentare, inoltre, la possibile coesistenza di algie rachidee, di rigidità e deviazioni dell'asse rachideo (iperlordosi o scoliosi cervicale; cifosi, scoliosi o cifoscoliosi dorsale; iperlordosi lombare). La terapia è chirurgica, con asportazione del tumore (v. sotto, col. 1412); questa può presentare difficoltà per la grossezza del neurinoma e per le radici spinali da sacrificare, particolarmente nei tumori della cauda equina.

3. *Tumori diffusi delle meningi* (*sarcomatosi e gliomatosi meningea*). – Sono tumori rari e a carattere istologico non sempre ben definito. Nella maggioranza dei casi

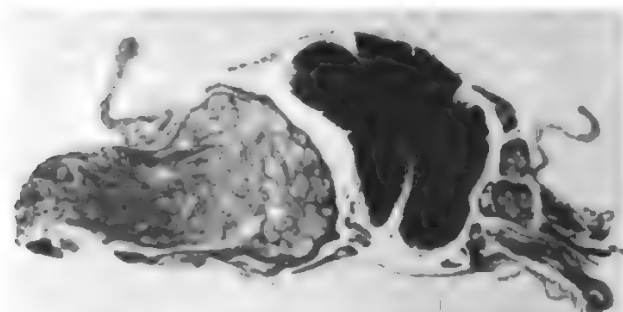



Fig. 38. Neurinoma «a clessidra» parzialmente in sede intradurale. Metodo Kulschitsky. (*Da Antoni*).

si tratta di diffusione per via liquorale di neoplasie gliali o sarcomatose del nevrasse; sono però note anche forme primitive. Esse si presentano come ispessimenti e, nei casi più lievi, come opacamenti, più di frequente posteriori e per tratti relativamente lunghi della leptomeninge; lo spazio subaracnoideo può essere ridotto o scomparso e le radici spinali inglobate dalla neoplasia. L'aspetto istologico è di tipo sarcomatoso (fig. 40) o gliomatoso, a seconda della loro natura. Tra le più frequenti neoplasie di questo tipo vanno annoverati i medulloblastomi del cervelletto.

Anche in queste neoplasie, la sintomatologia è costituita dall'usuale sindrome da compressione midollare; talora, peraltro, esse possono essere asintomatiche o dare una sintomatologia di tipo radicolare; coesistono spesso nella gliomatosi meningea disturbi dei nervi cranici, per diffusione della neoplasia alle meningi della base cranica.

Non vi è possibilità di asportazione chirurgica; può essere utile la radioterapia, specie per le neoplasie sarcomatose e, fra le gliali, per i medulloblastomi.

4. *Tumori vascolari*. – In questa sede verranno trattate sia le malformazioni vascolari (angiomi), sia le neoplasie vascolari propriamente dette (angioblastomi), data la discreta concordanza della fenomenologia clinica da esse causata, e rappresentata dai segni di compressione midollare.

Le malformazioni vascolari comprendono l'angioma cavernoso, l'angioma racemoso capillare, l'angioma racemoso arterovenoso e l'angioma racemoso venoso.

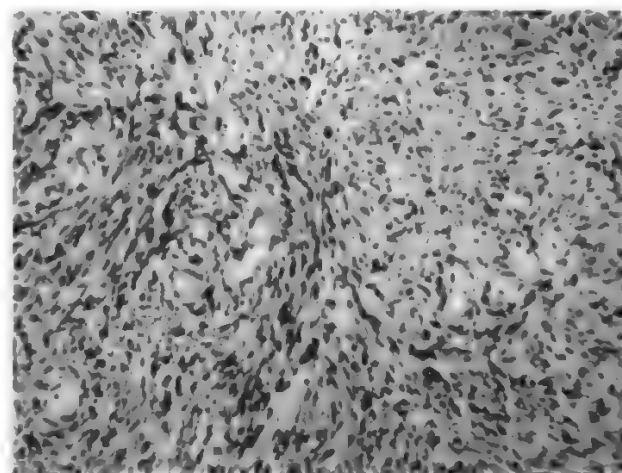



Fig. 39. Quadro istologico di neurinoma. (*Da Antoni*).

a) *Angioma cavernoso*. È un particolare tipo di malformazione congenita, costituita da spazi arteriosi intracomunicanti, fortemente ingrossati, con pareti rudimentali che proiettano setti nel lume dei vasi, senza tessuto connettivale, con un aspetto, in sezione, «a favo di miele». Possono essere vertebrali e, raramente, intramidollari.

Nel primo caso — più frequente — il corpo vertebrale ha un aspetto tipico, a trabecole verticali. Sono comunque assai rari costituendo nelle varie casistiche dall'1 al 12% dei tumori delle vertebre. Sono di solito reperto accidentale, e solo raramente causano sindrome da compressione radicolare o radicolomidollare. La loro sede preferenziale è medio- e bassodorsale, e lombare. È descritta una modesta preferenza per il sesso femminile.

Sono riportati anche casi di angioma cavernoso epidu-

rale, che spesso coesistono con la malformazione a sede vertebrale. Possono coesistere malformazioni vascolari cutanee e disrafic.

b) *Angioma racemoso capillare* (teleangettasie). È composto da una rete di piccoli vasi con conservazione dello stroma. Sono abbastanza rari nel m. s. e danno sintomatologia clinica solo in occasione di rottura della parete.

c) *Angioma racemoso arterovenoso.* È la più comune malformazione vascolare del m. s.: può essere intramidollare o iuxtamidollare, potendo quindi colpire, sia il m. s. sia le leptomeningi.

Hanno un aspetto macroscopico vario: aperta la dura si osserva un intreccio di arterie più grosse della norma, tortuose, pulsanti; le vene sono pure ispessite e dilatate ed è spesso impossibile distinguere i vasi afferenti ed efferenti (fig. 41). Possono estendersi per più segmenti del m. s.

Sede prevalente è la parte posteriore del tratto dorsolombare e la parte anteriore del rigonfiamento cervicale. Non sembra esservi prevalenza di sesso. Possono coesistere altre malformazioni. Possono essere asintomatici, o determinare una sindrome midollare da compressione a

Fig. 40. Quadro istologico di una sarcomatosi midollare. (*Da Schubert*).

lento decorso, ovvero a esordio acuto (in tal caso, per fenomeni di trombosi o di rotture vasali).

d) *Angioma racemoso venoso.* Detto anche angioma varicoso o angioma plessiforme, è composto da vene ectasiche dilatate, tortuose, che si distribuiscono sulla superficie del m. s. In alcune casistiche viene considerata la malformazione vascolare più frequente: ciò è dovuto alla difficoltà di distinguerlo dall'angioma arterovenoso. Appare, all'apertura della dura, come una massa di vasi piali di aspetto venoso, sinuosi ed anastomizzati, che si dispone per tratti più o meno lunghi sulla superficie del midollo (fig. 42); tali malformazioni si possono estendere al midollo sottostante. Hanno preferenza per il sesso maschile e per la parte posteriore dei segmenti inferiori del m. s.

L'angioma racemoso venoso può essere accompagnato a malformazioni vascolari cutanee. Dà una sintomatologia di compressione midollare, spesso tuttavia con evoluzione a *poussées*, probabilmente legata a variazioni dell'irrorazione midollare per occlusione di tratti della malformazione.

La diagnosi delle malformazioni vascolari su esposte può essere difficile: tuttavia, l'uso appropriato degli esami

Fig. 41. Sezione trasversa di angioma arterovenoso del m. s.; numerosi vasi di differenti dimensioni e struttura invadono il m. s. (*Da Roger Wyburn-Mason*).

radiologici con mezzo di contrasto (mielografia, angiografia midollare selettiva) consente, di solito, una corretta impostazione. La terapia chirurgica dà spesso risultati poco soddisfacenti qualora si tratti di tumori vascolari intramidollari; buoni risultati possono ottenersi nei tumori vascolari, extramidollari, soprattutto con l'impiego della microchirurgia. Anche la radioterapia spesso non reca vantaggi, determinando in alcuni casi, anzi, fenomeni di trombosi.

e) *Emangioblastoma* (*emangioendotelioma capillare, angioma capillare, angioreticuloma, malattia di Lindau*). È la vera neoplasia vascolare; se associata ad angiomatosi retinica e cerebellare costituisce la malattia di Hippel-Lindau. Per i rapporti tra malattia di Lindau propriamente detta e l'angiomatosi retinica isolata, o malattia di von Hippel, v. LINDAU, MALATTIA DI.

L'età preferenziale è fra i 30 e i 40 anni, senza chiara preferenza di sesso. Usualmente, ha sede nella parte dorsale del canale vertebrale, a livello del midollo cervicale, ma può essere reperito in tutti i segmenti, e anche a livello della cauda. Ha sede sia intra- che extradurale. Presenta un aspetto rotondeggiante, rosso o giallastro, spongioso, e può contenere cisti e calcificazioni. Possono

Fig. 42. Sezione trasversa di angioma racemoso venoso. Enorme aumento del numero dei piccoli vasi della sostanza grigia. (*Da Roger Wyburn-Mason*).

osservarsi scarichi venosi con vasi turgidi, dilatati, tortuosi.

La sintomatologia è quella da compressione midollare, con le varianti legate alla sede. La diagnosi, facilitata, eventualmente, dalla concomitanza di emangioblastomi in altre sedi, è basata sull'esame mielografico e angiografico midollare. La terapia è chirurgica sia nei casi extramidollari che nei casi intramidollari (v. sotto: *chirurgia*, col. 1419).

5. *Lipomi*. – Sono neoplasie rare. Giuffrè (1966) ne ha raccolto in letteratura 78 casi. Costituiscono ca. l'1% dei tumori spinali intradurali. Essi sono a sede intradurale, solitamente extramidollare, trovandosi in sede sottopiale iuxtamidollare, senza un chiaro piano di clivaggio.

Sono reperto più frequente nei primi anni di vita (13,8% nel 1° anno; 13,2% fra 1 e 10 anni), nell'adolescenza e nella giovinezza (36% fra 11 e 30 anni); in altre casistiche la preferenza per l'età infantile è ancora maggiore.

La sede è per lo più dorsale o cervicodorsale, presentandosi in posizione posteromediana o posterolaterale rispetto al m. s. Possono essere associati a malformazioni congenite o a deviazioni dell'asse rachideo. Hanno una modestissima preferenza per il sesso maschile.

Istologicamente i lipomi sono formati da solo tessuto adiposo, oppure da tessuto adiposo e fibroso (fibrolipoma) o adiposo e muscolare (miolipoma).

La sintomatologia clinica è rappresentata dalla consueta sindrome da compressione midollare; viene segnalata la modestia della componente radicolare; il decorso è molto lento. La terapia è chirurgica (v. sotto: *chirurgia*, col. 1409).

6. *Dermoidi ed epidermoidi*. – Sono tumori più frequentemente intradurali-extramidollari, ma possono anche avere sede extradurale e intradurale-intramidollare. Le cisti dermoidi ed epidermoidi intraspinali sono, tuttavia, neoplasie piuttosto rare, costituendo ca. l'1,5-2% dei tumori spinali, più frequenti nell'infanzia, epoca nella quale, secondo qualche casistica, raggiungono il 4-5%. La sede preferenziale è toracica e lombosacrale. Sono più frequenti nei maschi. Si associano spesso a malformazioni della colonna vertebrale e del m. s.

Presentano i caratteri fondamentali della cute nei suoi soli costituenti epiteliali (epidermoidi) o anche connettivali (dermoidi). Possono contenere calcificazioni o depositi di colesterolo.

Sono tumori di origine disembriogenetica. Tuttavia va segnalato come, di recente, sia stata esposta da alcuni la possibilità che possano aver origine da frammenti di cute trasportati nel canale spinale durante puntura lombare, particolarmente in soggetti sottoposti per lungo tempo a terapie intrarachidee per meningiti specifiche e purulente. In tal caso sarebbero multipli, sempre extramidollari e non associati a malformazioni disrafiche.

Il quadro clinico è quello della compressione midollare. La terapia è chirurgica (v. sotto: *chirurgia*, col. 1413).

Tumori intradurali intramidollari

I tumori spinali intramidollari tipici appartengono alla classe dei gliomi (tab. V). In tale gruppo di neoplasie si inseriscono sia i gliomi propriamente detti (astrocitomi, astroblastomi, spongioblastomi polari, oligodendrogliomi e glioblastomi multiformi), sia gli ependimomi (che qualche A. classifica nei cosiddetti paragliomi). Essi costituiscono più del 20% di tutti i tumori spinali (tab. IV).

Hanno una modesta preferenza per il sesso maschile. Possono comparire in tutte le età, essendo peraltro, in qualche casistica, segnalata una relativa preferenza per l'infanzia. Si ritrovano in tutti i tratti del m. s., con una maggiore incidenza nei segmenti dorsali, e qualche differenza preferenziale a seconda del tipo istologico. Le dimensioni variano in modo considerevole, talora infiltrando anche vari segmenti midollari senza grossolane alterazioni dall'esterno, fatta eccezione per un edema; in alcuni casi possono estendersi per lunghi tratti (cosiddetti tumori «a matita»). Traggono talora origine dalla parte ventrale dei cordoni posteriori, in vicinanza del setto posteriore, talora in associazione con cavità siringomieliche (5 casi su 111 nella serie di Slooff e coll.). Possono diffondere in sede leptomeningea, dando luogo alla gliomatosi diffusa. In particolare possiamo considerare:

1) *Spongioblastomi*. – Neoplasie piuttosto rare (7,3% dei tumori spinali intramidollari nella serie di Guidetti e Fortuna), da taluni classificate nell'ambito degli astrocitomi, caratterizzate da elementi cellulari spongioblastici o astrocitari, discretamente differenziati; in generale solitari, ma talora multipli, possono essere associati a cavità siringomieliche.

2) *Astrocitomi*. – Sono spesso classificati secondo il grado di differenziazione del tessuto (*grading classification* di Kernohan); generalmente solitari, possono essere multipli se osservati in corso di malattia di Recklinghausen o di siringomielia. Rappresentano ca. 1/3 dei tumori spinali intramidollari.

3) *Oligodendrogliomi*. – Anch'essi spesso classificati secondo la *grading classification*, sono molto rari.

4) *Glioblastomi*. – Rari; sono le neoplasie meno differenziate della serie gliale, costituendo i gradi III e IV della classificazione dei tumori gliali secondo Kernohan; possono essere la risultante di una sdifferenziazione di una neoplasia gliale ad evoluzione più benigna (gradi I e II).

5) *Ependimomi e ependimoblastomi*. – Costituiscono 1/4-1/5 di tutti i tumori spinali intramidollari (tab. V). Circa metà di essi ha sede nella regione della cauda equina; pertanto, gli ependimomi veramente intramidollari sono circa la metà di tutte le neoplasie spinali di questo tipo. Il m. s. appare spesso ingrandito sino a 2-3 volte la sua dimensione, con aspetto fusiforme e reticolo venoso superficiale abnorme, di aspetto quasi angiomatoso; la loro altezza può essere di 4-8 cm, talora maggiore.

Il quadro clinico dei gliomi spinali è quello tipico dei tumori intramidollari, con decorso vario a seconda del tipo istologico (più grave, ovviamente, nell'ependimoblastoma [fig. 43]).

La terapia, fatte rare eccezioni, è sintomatica o tutt'al più radiante, giacché la sede delle neoplasie non consente un'exeresi, salvo per le neoplasie ependimarie della cauda.

Granulomi e ascessi midollari

I *granulomi* del m. s. sono molto rari. Comprendono classicamente: tubercoli e gomme; i granulomi in corso di actinomicosi, criptococcosi, tripanosomiasi, toxoplasmosi, cisticercosi; il granuloma eosinofilo; il granuloma sarcoideo. Tali granulomi, per la cui descrizione anatomoistologica si rinvia alle singole voci, sono per lo più unici e si comportano come processi espansivi, determinando, quindi, una sindrome da compressione midollare. Essi sono raramente localizzati solo a livello spinale.

La terapia, di solito, è chirurgica, sempre che essa non comporti la disseminazione dell'agente etiologico. La terapia nei casi specifici sarà inoltre chemioterapica e antibiotica.

Ancora più rare sono le *formazioni ascessuali* a livello spinale. Sono da ricordare anzitutto la spondilite tubercolare e quella luetica; inoltre, gli ascessi epidurali e in-

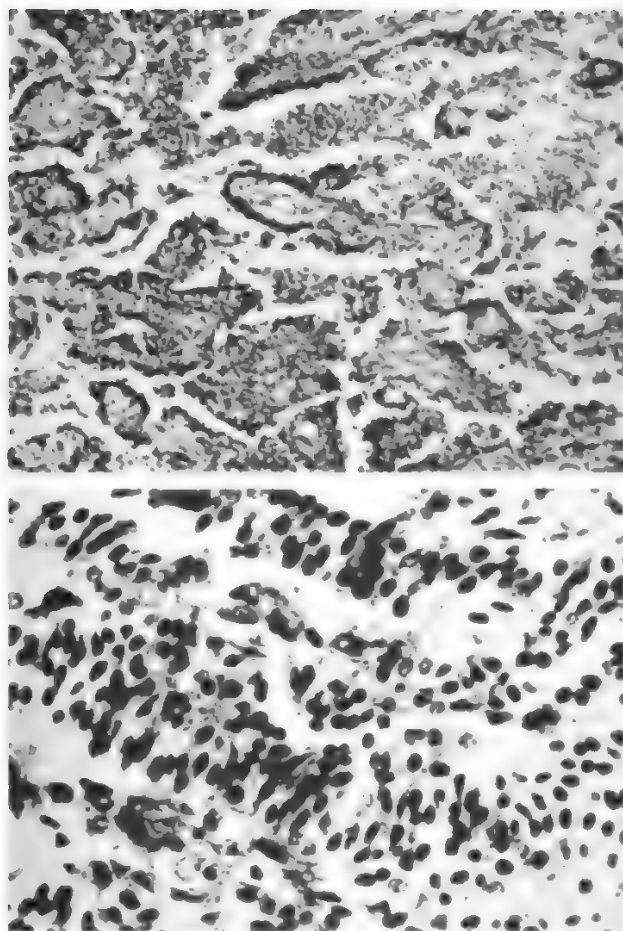



Fig. 43. Quadri istologici a piccolo (*sopra*) e a forte ingrandimento (*sotto*) di un ependimoblastoma midollare. (*Da Antoni*).

tradurali extramidollari; molto più rare le forme propriamente midollari. Si tratta di processi con diverso tipo di evoluzione, ma la sintomatologia clinica è sempre da compressione midollare, essendo, nelle forme propriamente midollari, anche a tipo mielite trasversa.

La terapia, ove possibile, sarà chirurgica (v. sotto), associata a intensa antibioticoterapia e chemioterapia.

Malattie vascolari

La patologia non tumorale del m. s. è stata per moltissimi anni dominata dal concetto di mielite. Attualmente, appare chiaro che numerose sindromi classificate come mieliti hanno, in realtà, origine vascolare.

Negli ultimi due decenni le conoscenze nel campo della anatomia, della patologia e della clinica delle mielopatie vascolari si sono notevolmente ampliate, così da consentire un reale sviluppo di questa parte della neurologia clinica.

Per un migliore inquadramento delle mielopatie vascolari occorre ricordare brevemente alcuni dati fondamentali dell'anatomia funzionale della vascolarizzazione del m. s. Le arterie nutritizie del m. s., arteria spinale anteriore ed arterie spinali posteriori, rami delle arterie vertebrali, non costituiscono un tutt'uno sino alla regione sacrale, ricevendo apporti da alcune arterie radicolari, la cui importanza è perciò considerevole, limitandosi le restanti arterie radicolari a vascolarizzare le radici omologhe. I primi metameri cervicali ricevono apporto dalle arterie vertebrali; i restanti metameri cervicali e quelli dorsali alti sono riforniti da varie arterie radicolari, a loro volta provenienti dalle arterie vertebrali, cervicali ascendenti, cervicali profonde e dalle arterie intercostali; la regione mediotoracica, poco ricca di apporto ematico, ha, per solito, una sola arteria radicolare, per lo più a TIV o TV; infine, il territorio dorsolombare con l'arteria radicolare magna di Adamkiewicz fra DVIII e LII, originata da un'arteria intercostale; il cono terminale riceve spesso un'arteria radicolare LV o SI derivata dall'arteria ileolombare.

Fra le aree del m. s. si trovano zone critiche di passaggio, nelle quali possono manifestarsi più facilmente *noxae* ischemizzanti: in particolare, da ricordare, secondo Zülch, il metamero DIV.

L'arteria spinale anteriore irrora i 2/3 anteriori del m. s.: corna anteriori, zona grigia centrale, cordoni anteriori e laterali, 1/3 anteriore dei cordoni posteriori; le arterie spinali posteriori vascolarizzano il restante m. s.: corna posteriori e 2/3 posteriori dei cordoni posteriori.

Dalla rete anastomotica perimidollare si dipartono arterie perforanti: per ciascun settore di vascolarizzazione, come sopra delineato, le arterie spinali anteriore e posteriori e le arterie perforanti sono di fatto arterie terminali. Fra le diverse zone vi sono, pertanto, aree critiche più sensibili all'ischemia generalizzata (DIV, LI, CIV nell'ordine), maggiormente evidenti, come ovvio, nelle zone distali delle arterie perforanti: tale disposizione anatomofunzionale è perciò la responsabile dei rammollimenti centromidollari, detti «a matita».

Le vene hanno disposizione analoga a quella delle arterie: tuttavia la loro rete anastomotica è molto più vasta e ricca, senza discontinuità lungo tutta l'estensione del m. s.

Le mielopatie vascolari possono essere divise in forme ischemiche e forme emorragiche. Le prime sono causate da un'insufficienza o da un'ostruzione di uno dei vasi arteriosi che vascolarizzano il m. s., ovvero da un'insufficienza circolatoria generale; spesso, tuttavia, ambedue i fattori sono combinati. Le forme emorragiche sono collegate a spandimenti emorragici intra- o extramidollari.

Mielopatie ischemiche

Comprendono forme cliniche legate a processi ischemici irreversibili (rammollimenti midollari) e forme dovute a insufficienza vascolare reversibile (*claudicatio spinalis*). Se si verifica un'ostruzione di un'arteria nutritizia del m. s., ne può conseguire un rammollimento midollare nel territorio dell'arteria ostruita, che coinvolge uno o più segmenti midollari a seconda dell'altezza della lesione. Un interessamento dell'arteria spinale anteriore provoca generalmente un rammollimento plurisegmentale, più evidente nel territorio centromidollare; l'ostruzione dell'arteria spinale posteriore determina un rammollimento della sostanza bianca posteriore e della testa delle corna posteriori.

Il quadro anatomopatologico del rammollimento midollare è caratterizzato all'inizio da vasodilatazione ed edema, con aspetto macroscopico del m. s. rigonfiato e affusato nella regione interessata, istologicamente costituito anche da emorragie per diapedesi e successivamente da corpi granulo-grassosi; dopo 7-8 giorni si ha necrosi del tessuto, con atrofia del m. s. ed eventuale comparsa di cavità cistiche centromidollari. In caso di ipossia cronica Jellinger ha descritto un aspetto cribroso, con piccole cavità cistiche e modesta reazione gliale: esso compare nelle cosiddette mielopatie vascolari croniche senili.

1. *Etiologia.* – Una classificazione etiologica delle vasculopatie midollari ischemiche irreversibili considera tre gruppi fondamentali: rammollimenti dovuti a lesione vascolare primitiva, rammollimenti secondari a compressioni vascolari per malattie vertebrali o meningee, e, infine, ischemie da insufficienza circolatoria generale

Nel primo caso sono imputati numerosi fattori causali, localizzati a livello dell'aorta, delle arterie lombari, delle intercostali, delle arterie vertebrali, delle arterie intramidollari o dei vasi venosi. Le lesioni aortiche comprendono: ateromi e aneurismi dell'aorta, in particolare aneurismi dissecanti, che agiscono per occlusione o restringimento del lume di alcune arterie lombari o intercostali; trombosi dell'aorta addominale; clampaggi aortici in corso di interventi chirurgici; sono descritti anche casi successivi ad aortografie addominali.

Le lesioni delle arterie vertebrali, responsabili di medullopatie cervicali ischemiche, comprendono soprattutto trombosi o grave stenosi di un'arteria vertebrale.

Le trombosi intramidollari possono essere determinate, soprattutto, da cause locali: arteriolosclerosi, arteriti infettive, panarteriti nodose, etc.; si considerano in questo gruppo anche le embolie gassose da decompressione, le embolie in corso di malattie cardiache embolizzanti o da endocarditi batteriche.

I rammollimenti di origine venosa sono molto rari. Tuttavia sono descritte flebiti del m. s., con sindrome midollare trasversa a decorso acuto o subacuto, talora in soggetti con processi infettivi dello scavo pelvico o con tromboflebiti addominali.

Nel secondo gruppo (rammollimenti secondari a compressione vascolare per malattie meningovertebrali) si comprendono, anzitutto, le lesioni traumatiche (v. sotto) con o senza interessamento osseo. Una protrusione discale, comprimendo l'arteria spinale anteriore, può determinare un rammollimento. Una spondiloartrosi cervicale, provocando compressione per mezzo di osteofiti vertebrali, soprattutto in canali spinali ristretti, può produrre sindromi croniche a livello cervicale. Anche le deviazioni dell'asse (cifoscoliosi), per stiramento abnorme o compressione delle arterie radicolari, possono essere un fattore etiologico. Va infine ricordato come anche tutte le neoplasie vertebrali o meningee, qualora comprimano le arterie radicolari o spinali, possano essere causa di rammollimenti secondari.

Una riduzione di flusso globale provoca solitamente un'insufficienza vascolare a livello delle zone critiche, che sono quelle delle aree terminali di ciascuna zona di irrorazione. Secondo Zülch i territori più frequentemente colpiti sono, pertanto, il territorio intermedio fra CVI-CVII e DIX-DX (in particolare DIV) e quello di LI. Anche Lazorthes ritiene che il segmento DIV-DVII sia il più colpito in queste occasioni. I reperti anatomici, in questi casi, indicano la concomitanza di una patologia vascolare locale (arteriosclerosi delle arterie spinali, panarterite nodosa, etc.); vengono solitamente attribuite a questo gruppo le mielopatie senili vascolari, che come è noto colpiscono in maggior misura il tronco e gli arti inferiori rispetto a quelli superiori.

2. *Sindromi cliniche.* – Le principali sindromi cliniche da vasculopatie midollari sono così sistematizzate:

a) *Rammollimento midollare.* In relazione al distretto vascolare colpito si distinguono le seguenti sindromi.

1) *Sindrome midollare trasversa.* Per lo più a carico del midollo toracico, talora preceduta da una *claudicatio intermittens spinalis* (v. sotto), è caratterizzata da una sindrome midollare trasversa acuta (apoplessia spinale). Si manifesta con paralisi flaccida, tetra- o, più spesso, paraplegia, con areflessia e anestesia preceduta da algie a livello della lesione. La diagnosi differenziale va posta con l'ematomielia, con una sindrome midollare trasversa acuta da compressione o con una mielite trasversa acuta. I dati anamnestici, gli esami liquorali, radiologici semplici e con mezzo di contrasto, dirimeranno il quesito diagnostico.

2) *Sindrome dell'arteria spinale anteriore.* Il quadro clinico non è costante: solitamente è a inizio acuto e subacuto con algie a livello lesionale e paralisi flaccida (para- o tetraplegia); le sensibilità mostrano per lo più una dissociazione di tipo siringomielico (anestesia termodolorifica e conservazione delle sensibilità profonde con medio interessamento della sensibilità tattile). Talora la sindrome è incompleta, potendo assumere un aspetto tipo sindrome di Brown-Séquard. Possono essere inserite in questo gruppo anche le mielopatie vascolari senili di Jellinger e Neumayer, che mostrano un quadro di lesione del primo e secondo motoneurone, dovuta a ipossia a livello delle corna anteriori e dei cordoni laterali per interessamento dei rami perforanti.

3) *Sindrome dell'arteria spinale posteriore.* Più rara, caratterizzata da interessamento ischemico dei cordoni posteriori e, talora, delle corna posteriori. Il quadro clinico comporta la presenza di turbe delle sensibilità profonda e tattile nel territorio al di sotto della lesione e anestesia globale sospesa a livello della lesione.

b) *Claudicatio spinalis.* Può essere considerata il corrispettivo midollare degli attacchi ischemici transitori cerebrali ed è legata a transitoria insufficiente irrorazione di segmenti del midollo e della cauda equina. Si considerano due varianti cliniche; ischemia intermittente midollare (*claudicatio spinalis*) e della cauda equina (*claudicatio* della cauda equina).

L'etiologia della *claudicatio spinalis* è sostanzialmente analoga a quella delle medullopatie ischemiche. Merita tuttavia ricordare la discreta importanza, data la loro sede, delle turbe dell'aorta e della spondiloartrosi lombare, nonché delle ernie del nucleo intervertebrale, sempre a sede lombare.

1) *Claudicatio intermittente del midollo spinale.* È caratterizzata da sintomi midollari dopo esercizio muscolare con totale o parziale scomparsa a riposo.

Colpisce prevalentemente i segmenti bassi del m. s. Dopo esercizio fisico, in genere dopo un certo periodo di deambulazione, compare una paresi centrale mono- o bilaterale a carico degli arti inferiori, che si riduce, o scompare, dopo un periodo di riposo. Di solito non vi sono turbe sensitive; coesistono invece, talora, turbe sfinteriche e dell'erezione. A riposo si possono osservare solo molto modesti segni piramidali. Il polso periferico agli arti inferiori è normale. La sindrome si può ripetere nel tempo; esitare in un rammollimento; portare ad una paraparesi spastica o atasso-spastica, senza chiara evidenza di rammollimenti; o, infine, migliorare qualora l'eventuale causa di essa (ad es., ernia discale) possa venire rimossa.

2) *Claudicatio della cauda equina.* È caratterizzata anch'essa dalla comparsa, dopo esercizio, di parestesie o algie agli arti inferiori, con astenia; tali disturbi scompaiono a riposo. L'esame neurologico dopo esercizio fisico può mostrare variazioni dei riflessi profondi (iperreflessia o areflessia), talora un fenomeno di Babinski. A riposo l'esame neurologico è negativo; possono però, talvolta, essere evidenti minimi segni della sindrome della cauda equina. Anche in questo caso il polso periferico agli arti inferiori è normale.

c) *Mielite necrotica subacuta di Foix e Alajouanine.* Affezione molto rara dell'adulto, con etiopatogenesi ancora non chiara. Essa è caratterizzata da una sclerosi obliterante delle piccole arterie intramidollari e meningee, con ispessimento delle pareti, vasi venosi di aspetto ipertrofico, angiomatoso, e necrosi secondaria del parenchima. Le ipotesi etiopatogenetiche prospettano una mielomalacia disgenetica, un'angiomatosi o una flebite midollare. Predilige i segmenti dorsali bassi e lombari.

Il quadro clinico, a decorso progressivo, è costituito da una paraparesi ingravescente, dapprima spastica, in seguito flaccida, con atrofia muscolare, turbe degli sfinteri e deficit delle sensibilità, inizialmente con dissociazione termodolorifica, poi globale.

d) *Ematomielia.* Gli accidenti vascolari emorragici del m. s. possono essere intra- e extramidollari. Nel primo caso, si ha ematomielia (v.); nel secondo, emorragia subaracnoidea (v. MENINGI); peraltro, uno spandimento emorragico può avere inizio intramidollare e versarsi anche nello spazio subaracnoideo, dando luogo alla contemporanea presenza dei due processi morbosi.

L'emorragia subaracnoidea presenta un quadro clinico sostanzialmente simile a quello dovuto a spandimento emorragico subaracnoideo intracranico.

L'ematomielia, assai rara, è in generale legata alla presenza di alterazioni delle pareti dei vasi intramidollari: uno sforzo fisico (tosse, coito, parto, etc.) può determinare una rottura in un luogo di minore resistenza. L'ematomielia può anche essere presente in corso di malattie emorragiche, durante trattamenti anticoagulanti, come complicazione di malattie neoplastiche e infettive ovvero può essere secondaria a traumi vertebrali (v. COLONNA VERTEBRALE).

Il *quadro clinico* esordisce, per solito, con algie vertebrali a livello della lesione, con brusca comparsa di una sindrome midollare trasversa (tetra- o paraplegia flaccida), anestesia, talora con dissociazione siringomielica delle sensibilità. Qualora vi sia spandimento ematico subaracnoideo coesistono segni meningei.

La *diagnosi* di ematomielia può essere difficile, essendo il quadro clinico assai simile a quello dei rammollimenti midollari totali. La concomitanza di agenti etiologici già citati e il dato anamnestico di precedenti episodi di *claudicatio* midollare possono essere d'aiuto nella diagnostica differenziale. L'esame del liquor, gli esami radiologici con mezzo di contrasto e la tomografia assiale computerizzata possono spesso risolvere il dubbio.

3. *Terapia.* – La terapia delle mielopatie vascolari in caso di rammollimento o di ematomielia è puramente sintomatica, e deve mirare a evitare le possibili complicanze (decubiti, anchilosi, turbe degli sfinteri, etc.). In caso di *claudicatio*, essa sarà invece legata all'identificazione dell'etiopatogenesi della sindrome.

La patologia vascolare midollare tumorale è trattata sia in questo capitolo (col. 1392) che nel capitolo che segue (v. sotto: *chirurgia*, col. 1419).

Per più ampi ragguagli sulle emorragie meningee endorachidee (ematoma epidurale, emorragia subaracnoidea spinale) v. MENINGI.

Traumi

Generalità ed etiologia

Le malattie traumatiche del m. s. non sono un'evenienza molto frequente. La loro incidenza, calcolata in ca. 9-10 casi nuovi, per anno, per milione di abitanti nel 1960, è tuttavia aumentata in questi ultimi tempi, sino a raggiungere in taluni paesi incidenze di 20, per anno, per milione di abitanti: tale aumento è dovuto, in particolare, alla loro notevole incidenza nella patologia del traffico nei paesi industrializzati. La loro importanza sociale è comunque notevole: ca. l'80% delle para- o tetraplegie da lesioni midollari è dovuto a traumi vertebrali.

Appaiono più frequenti nel sesso maschile (sino a raggiungere rapporti M/F = 4-5/1) e nel giovane adulto (ca. il 75% sotto i 40 anni).

Le cause, legate al lavoro agricolo nei paesi emergenti, in quelli industrializzati sono, invece, correlate a incidenti stradali, ferroviari e aerei, nell'ordine, e a infortuni sul lavoro. Da menzionare, tuttavia, anche i traumi da sport (tuffi, equitazione, rugby, ginnastica, etc.), da attività domestiche, e per tentato suicidio. Rare, in tempo di pace, le ferite da arma da fuoco.

Le sedi colpite sono in prevalenza dorsali (ca. il 50%), lombari (25%) e cervicali (20%), con una tendenza all'aumento delle forme cervicali negli ultimi anni.

Possono osservarsi lesioni traumatiche esposte (per lo più da arma da fuoco o da taglio), e chiuse (nelle altre evenienze già citate); queste ultime rappresentano la grande maggioranza dei casi.

Le sindromi neurologiche da trauma del m. s. variano in relazione alla natura e all'entità dell'agente traumatico: si possono osservare tutte le forme di passaggio da turbe transitorie della funzione (commozione e concussione midollare) sino alla sindrome di sezione midollare trasversa completa.

Patogenesi

Nelle lesioni esposte, la porta di ingresso è per lo più posteriore per il m. s. dorsale o lombare, posteriore o laterale per il m. s. cervicale. L'interessamento del m. s. può essere diretto, ovvero conseguente a fratture comminute con lesioni da scheggia ossea; le ferite possono comportare una breccia durale (in ca. 4/5 dei casi) ovvero determinare una lesione midollare a dura integra. In tutti i casi si ha una sezione midollare di varia dimensione o una contusione-lacerazione del m. s.

Nei traumi chiusi, che comportano abitualmente frattura o lussazione della colonna vertebrale, si hanno tre evenienze:

a) *commozione midollare*: con m. s. macroscopicamente normale, ma con possibilità di microlesioni istologiche per piccoli focolai emorragici disseminati e degenerazione mielinica acuta. La patogenesi della commozione midollare, già attribuita a un «disturbo molecolare dei neuroni» (Obersteiner, 1879), da un punto di vista più moderno può essere intesa come una transitoria disfunzione dei meccanismi di trasmissione sinaptica, ovvero come legata a una transitoria turba del microcircolo midollare;

b) *contusione midollare*: l'aspetto macroscopico è talora normale, ma più spesso il m. s. è ingrandito e pallido per edema, istologicamente presenta aspetto spongioso e piccole aree necrotiche, talvolta con numerose microemorragie a tendenza confluente, ovvero con aree di rammollimento;

c) *lacerazione midollare*, nella quale, oltre alla contusione, si rileva una rottura della superficie midollare.

Non va dimenticata la possibilità che l'agente traumatico determini un'ematomielia (v. sopra, col. 1401), ovvero un ematoma intrarachideo extramidollare, con conseguente compressione midollare (v. MENINGI). La medesima compressione può essere determinata dalle fratture o dalle lussazioni vertebrali, ma la rapidità con la quale si instaura l'azione lesiva ha quasi sempre come conseguenza la manifestazione di una concomitante contusione del m. s. sottostante.

In tutti i casi vi può essere un interessamento radicolare, tanto maggiore allorquando le lesioni siano laterali.

Quadri clinici e terapia

Come già accennato sopra, la sintomatologia delle malattie traumatiche del m. s. comprende numerose sindromi,

legate, da un lato al tipo di evento lesivo, dall'altro alla sede su cui la lesione è stata portata, nonché all'entità e alla natura del coinvolgimento delle strutture vertebrali e vascolari perimidollari.

Alcuni aspetti clinici comuni a differenti tipi di eventi traumatici possono essere schematizzati come segue.

a) *Commozione midollare (concussione midollare)*. – Definita come un transitorio disturbo della funzione del m. s., con recupero completo entro pochi minuti od ore. La sua reale frequenza e l'esatta delimitazione obiettiva sono mal definibili, giacché, spesso, la rapida remissione non consente di obiettivare i disturbi riferiti dal paziente.

In linea generale essa è conseguente a traumi chiusi di una certa entità, più facilmente a livello cervicale, e si manifesta con abolizione di tutte le funzioni midollari sottolesionali. Si ha abitualmente paralisi flaccida, con areflessia ed anestesia; qualora essa duri qualche ora si può osservare interessamento degli sfinteri con ritenzione urinaria. Si dilegua rapidamente, senza reliquati. Spesso, in fase iniziale, può essere difficile valutare se una sindrome come sopra indicata non nasconda, invece, una lesione midollare non reversibile. Talora il disturbo della funzione non è completo: in tal caso, i disturbi sensitivi sono prevalenti a carico dei cordoni posteriori e la turba motoria è incompleta.

b) *Sindromi da trauma chiuso*. – In fase iniziale si verifica una particolare condizione clinica definita *shock spinale* (v. sopra, col. 1373), ad inizio brusco, con deficit di tutte le funzioni sottolesionali: perdita totale della motilità volontaria, anestesia completa, areflessia, ritenzione urinaria (solo raramente incontinenza), paralisi intestinale, turbe del trofismo cutaneo con facilità a precoci decubiti; talora priapismo. Tale quadro fenomenico può durare 3-10 giorni, lasciando spazio successivamente, nei casi favorevoli, a un lento recupero che varierà in funzione della reale entità della lesione: vengono considerati segni prognostici favorevoli, in epoca precoce, la comparsa di piccoli movimenti distali, la presenza di un fenomeno di Babinski, la ripresa della reflettività profonda e la percezione di stimoli dolorifici agli arti inferiori.

Nei casi con lesione midollare completa si ha una evoluzione tipica della sindrome stessa (*sindrome midollare trasversa*; v. sopra coll. 1372-1379). Talora possono manifestarsi altre sindromi midollari, quali: sindrome da emisezione tipo Brown-Séquard, sindrome centromidollare, etc.

La prognosi *quoad vitam* delle sindromi da lesione trasversa completa è ancora molto grave, in particolare per la frequente comparsa di complicanze infettive (urinarie, da cateterismo; polmonari, da stasi; etc.) e per la comparsa di escare da decubito.

È molto importante cercare di muovere il meno possibile il soggetto colpito da trauma midollare, se non per quanto strettamente necessario al trasporto in ospedale. Una volta arrivato in reparto il malato deve essere valutato, dapprima globalmente, specie se politraumatizzato; poi, si effettueranno tutti gli esami necessari, compresi mielografia e tomografia assiale computerizzata per evidenziare le possibili lesioni vertebromidollari. Verranno successivamente valutate le eventuali fratture o lussazioni vertebrali e adottata la terapia ortopedica e/o neurochirurgica più opportuna (v. sotto).

La terapia deve essere successivamente mirata a evitare le già dette complicanze, mediante una attenta, scrupolosa assistenza che tenga a prevenire sia gli aspetti infettivi sia quelli legati alle turbe del trofismo cutaneo, sia, infine, quelli metabolici.

Vanno, pertanto, adottati particolari precauzioni ed accorgimenti per evitare le numerose complicazioni in pazienti medullolesi costretti a decubito obbligato; lettini a comando elettrico che si inclinano sui vari assi per cambiare frequentemente (ogni 1-2 h) la parte sottoposta a pressione continua (sacro, talloni); materassi a scomparti che si gonfiano alternativamente in modo da variare spesso il contatto con le diverse zone cutanee. Le ulcerazioni, infatti, sono purtroppo una facile complicazione del decubito protratto in una posizione; oltre alla costante possibilità di infezioni, va tenuto presente che esse provocano una perdita proteica ed elettrolitica che può determinare alterazioni plasmatiche. Una volta comparse, sono difficilmente reversibili e tendono ad approfondirsi nei tessuti sottostanti; per lo più l'applicazione di detergenti e cicatrizzanti locali è insufficiente e, talvolta, è necessario ricorrere all'intervento chirurgico plastico ricostruttivo. L'immobilità forzata in letto e i deficit motori provocano, inoltre, la comparsa di alterazioni articolari e muscolotendinee con possibilità di atteggiamenti e posizioni segmentarie degli arti obbligati: per evitare tale evenienza occorre un trattamento fisiocinesiterapico precoce. Particolare attenzione verrà posta inoltre alla possibile insorgenza di altre complicanze, quali flebotrombosi ed embolia polmonare.

Di notevole importanza, infine, il trattamento riabilitativo, che dovrà comprendere da un lato tutte le attività fisiocinesiterapiche, da valutarsi caso per caso, dall'altro eventuali apparecchiature atte a rendere autosufficienti, nei limiti del possibile, i pazienti. Non va naturalmente dimenticato l'aspetto psicologico, con opportuni interventi di sostegno ed eventuale farmacoterapia psicotropa.

c) *Sindromi da traumi esposti*. – La sintomatologia neurologica dei traumi esposti del m. s., nei quali l'agente lesivo mette il m. s. in comunicazione con l'ambiente esterno, non differisce grossolanamente da quella dei traumi chiusi. Significative differenze concernono, invece, le possibili complicazioni legate all'esposizione più o meno ampia del m. s.

Gli agenti lesivi comprendono proiettili da arma da fuoco e strumenti penetranti. Le sindromi neurologiche vanno dalla semplice commozione midollare sino alla sezione trasversa completa. L'entità e la natura delle lesioni delle parti molli e delle strutture vertebrali non presentano fenomeni caratteristici. Come nelle sindromi da trauma chiuso, è spesso difficile la valutazione della sindrome neurologica: in epoca precoce, infatti, è difficile stabilire quanto sia attribuibile allo shock midollare e quanto alla lesione organica del m. s.: solo il decorso clinico potrà chiarirlo.

Il trattamento delle lesioni da proiettile d'arma da fuoco è essenzialmente chirurgico e consiste nel tentativo di rimuovere il proiettile, dopo averne studiato radiologicamente la posizione e interpretato il tragitto, e di sopprimere le eventuali condizioni di compressione midollare. Anche nelle ferite da strumenti penetranti, la terapia è chirurgica. In tutti i casi, sarà necessaria una terapia antibiotica e con chemioterapici per prevenire o curare le complicazioni infiammatorie (meningiti, ascessi, etc.).

Gli esiti dei traumi esposti del m. s. ed il loro trattamento non differiscono da quelli dei traumi chiusi (v. COLONNA VERTEBRALE, *traumi*; v. sotto: *chirurgia, traumi vertebromidollari*, col. 1428).

Per la patologia midollare da ernia del disco e da discoartrosi, v. ERNIA DEL DISCO e v. sotto: *chirurgia*, col. 1423.

Bibliografia

Vinken P. J., Bruyn G. W. eds., *Handbook of Clinical Neurology*, voll. 12, 19, 20, 24, 25; 1972-76, North Holland, Amsterdam.

ALBERTO MURATORIO

CHIRURGIA

SOMMARIO

Introduzione

In questa sezione si illustrano i procedimenti chirurgici in uso nel trattamento delle malattie midollari e gli interventi sul midollo cosiddetti funzionali: rivolti, cioè, ad influenzare disturbi come, ad es., la spasticità (v.) e il dolore (v.).

Descriveremo, quindi, la tecnica di asportazione dei tumori midollari, il trattamento delle mielopatie da spondilosi e delle ernie discali comprimenti il midollo, dei traumi vertebromidollari, delle malformazioni mielovertebrali e, infine, il trattamento della spasticità; invece la terapia chirurgica del dolore incoercibile (*cordotomia, rizotomia,* etc.) è illustrata nella voce DOLORE (V, 556).

È doveroso ricordare che, già 40 anni or sono, la chirurgia spinale aveva raggiunto un alto livello di tecnica operatoria per l'appassionata opera di valenti studiosi e, soprattutto, di Charles Elsberg (1925).

In questi ultimi decenni, anche la chirurgia spinale, come altre discipline, ha migliorato le conoscenze cliniche e di laboratorio, ha utilizzato nuovi mezzi di contrasto per l'esame mielografico, nuovi mezzi di indagine, quali l'elettromiografia, la pneumomielostratigrafia, l'angiografia midollare selettiva, la venografia spinale intraossea, la T.A.C.

Sotto il profilo della tecnica operatoria, un progresso notevole si è avuto con l'*introduzione del microscopio operatorio,* di indubbia utilità, e della *coagulazione bipolare,* con la quale l'effetto coagulante rimane circoscritto soltanto al punto di applicazione, senza diffusione di corrente e quindi senza danni a distanza. Ma è bene sottolineare che il progresso è anche scaturito dal diffondersi di Centri di Neurochirurgia, espressione della generale consapevolezza che il neurochirurgo è il solo specialista in grado di trattare questa patologia, in stretta collaborazione col neuroradiologo e con il neurologo. I progressi tecnici raggiunti hanno ridotto la mortalità operatoria dal 40-50%, qual'era agli inizi del secolo, al 2-3% attuale, con risultati funzionali, sia immediati che a distanza, di gran lunga più soddisfacenti, anche in soggetti ultrasettantenni. Ciò si deve anche all'attuale metodica anestesiologica: la respirazione controllata, assicurando un'ossigenazione ottimale dei tessuti, un'efficiente circolazione venosa reflua e riducendo l'eventuale edema midollare, facilita le manovre operatorie e il compito del chirurgo.

L'approccio chirurgico al m. s. può essere eseguito con varie metodiche. La più diffusa è la via posteriore e consiste nella demolizione delle apofisi spinose e di entrambe le lamine (*laminectomia bilaterale* o, semplicemente, *laminectomia*); l'*emilaminectomia* consiste nell'asportazione della lamina di un solo lato, tra l'apofisi spinosa e l'articolazione intervertebrale. Nei bambini è stata anche proposta una *laminotomia osteoplastica,* che illustreremo tra breve. L'*approccio anteriore* o *laterale,* per lo più attraverso il corpo vertebrale, è limitato a determinate lesioni e vi ritorneremo a proposito di queste.

Laminectomia

La *posizione del paziente* sul tavolo operatorio deve consentire al chirurgo ampiezza e comodità di manovra, non deve ostacolare la respirazione, né comprimere gli organi addominali; schematicamente, la posizione prona è la più adottata negli interventi dorsali e lombari, la posizione seduta in quelli cervicali.

Per la *determinazione del livello della laminectomia* il metodo più sicuro è l'infissione, sotto controllo radiologico, di un chiodo di acciaio nell'apofisi spinosa immediatamente superiore o inferiore al livello della lesione. Un altro metodo, meno preciso, è quello di fissare a livello della lesione, in radioscopia, con un nastro adesivo, un repere opaco ai raggi X.

L'*intervento inizia* tracciando, con un bisturi, l'estensione del taglio, che deve essere proporzionato all'estensione della lesione. Si infiltrano, con una soluzione all'1% di cloruro di procaina ed adrenalina, cute, sottocutaneo e le docce paravertebrali, allo scopo di evitare inutili perdite di sangue.

Si esegue l'incisione della cute e del sottocutaneo sulla linea mediana e si applicano le pinze emostatiche; si approfondisce l'incisione fino ad identificare i processi spinosi; quindi, si sezionano le inserzioni muscolari dalle apofisi spinose (fig. 44) cominciando dall'estremità inferiore dell'incisione; un grosso scalpello completa lo scollamento subperiosteo dei muscoli paravertebrali fino alle faccette articolari, così da scoprire le lamine; strisce di garza bagnata sono pigiate a scopo emostatico. Si procede allo stesso modo dal lato opposto.

Posti due divaricatori autostatici di Adson, si può rilevare che i processi spinosi e le lamine appaiono completamente denudati fino alle faccette articolari. Le apofisi spinose vengono rimosse dal basso in alto con pinza ossivora di Horsley o a goccia di Semb-Stille (che può rimuovere anche parte delle lamine e che noi preferiamo); quindi, con pinza ossivora di Leksell, si asportano a piccoli morsi le lamine, insieme ai legamenti gialli, fino alle faccette articolari (fig. 45). Ove sia possibile, è bene rispettare queste ultime: a livello dorsale e lombare, esse possono essere rimosse impunemente; ma, a livello cervicale, rimuovendole si potrebbe favorire la dislocazione dei corpi vertebrali. Durante questa fase, che può rivelare un'infiltrazione neoplastica dell'osso o un tumore extradurale, il sanguinamento è, per lo più, modesto e comunque facilmente dominabile: con coagulazione, quello muscolare; con cera emostatica, quello dei margini ossei; con coagulazione bipolare, quello dello spazio epidurale.

Coperte le superfici muscolari esposte con quadrati di cotone imbevuti di soluzione fisiologica calda, per evitare eventuale stillicidio di sangue a dura aperta, si procede all'apertura della dura. L'attenta osservazione di questa meninge può mostrare: un suo assottigliamento o ispessimento; l'ingrossamento del sacco durale; il rilievo di un tumore sottodurale, che può essere anche percepito con una leggera e prudente ispezione digitale; la mancanza o riduzione del grasso epidurale in un determinato

A B

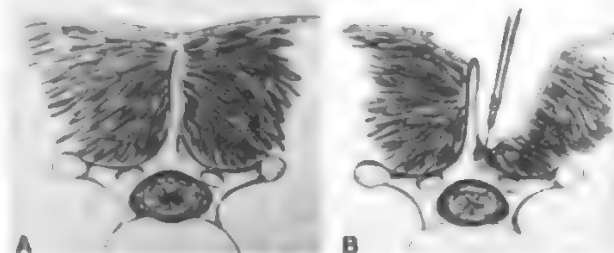



Fig. 44. Laminectomia. *A)* Sezione trasversale del canale spinale e della vertebra con i muscoli paravertebrali. *B)* Il bisturi elettrico disinserisce i muscoli dalle apofisi spinose e dalle lamine. (*Da Paillas e Lecuir*).

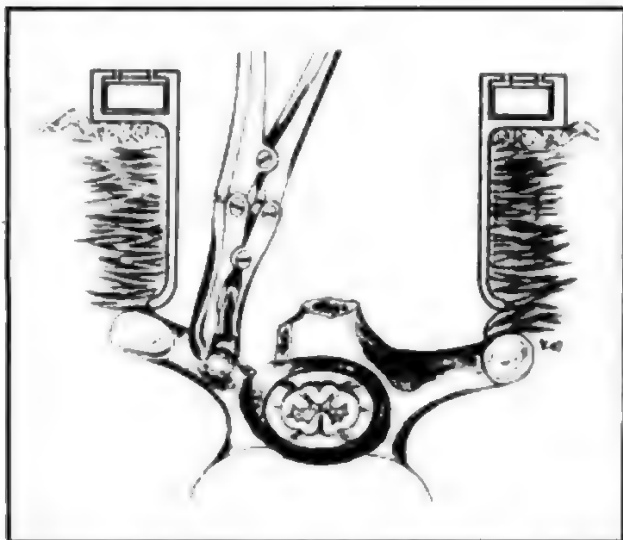



Fig. 45. Laminectomia. Il divaricatore autostatico è stato posto, l'apofisi spinosa asportata alla sua base; la pinza ossivora rimuove una lamina. (*Da Paillas e Lecuir*).

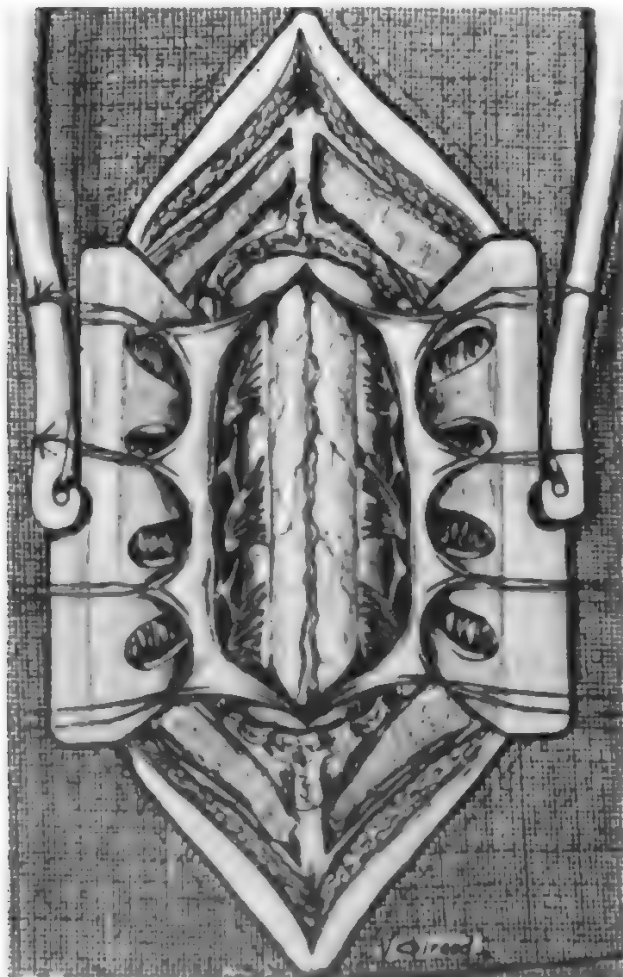



Fig. 46. Laminectomia. La dura madre è stata incisa sulla linea mediana e i margini sospesi con fili di seta. Il midollo e le radici sono esposte. (*Da Paillas e Lecuir*).

tratto, espressione di una tensione sottostante, tumorale o non. La dura esposta viene incisa sulla linea mediana per tutta l'estensione, iniziando tra due punti di presa mediani posti, per sollevarla, a un estremo della laminectomia; quindi, i margini durali vengono sospesi con fili ai bordi cutanei del campo (fig. 46). Nell'aprire la dura, è bene rispettare l'aracnoide, soprattutto per evitare uno pseudomeningocele postoperatorio, ma anche lesioni al tessuto nervoso. Per impedire la diffusione di sangue negli spazi subaracnoidei e la possibilità di un'aracnoidite postoperatoria, laminette di cotone vengono poste tra il midollo e il sacco durale, in alto e in basso rispetto all'apertura.

Trattata la lesione, la dura viene di regola richiusa con sutura continua (a meno che non si debba volutamente lasciarla aperta); l'emostasi dello spazio epidurale deve essere accurata (servendosi anche di lamine emostatiche di Spongostan® o Surgicel®), come deve esserlo quella delle superfici muscolari.

Infine si procede alla sutura con seta in punti staccati dei piani muscolari, dell'aponeurosi, del sottocutaneo e della cute.

In certi casi di interventi extradurali con stillicidio persistente è opportuno porre un drenaggio esterno aspirativo tipo Redon; ciò per evitare che un grosso ematoma, che nel migliore dei casi può ostacolare la guarigione della ferita, possa provocare, soprattutto, una compressione midollare postoperatoria.

Laminotomia osteoplastica

Per esporre il contenuto del canale spinale è stata proposta nei bambini, in luogo della laminectomia demolitiva, una laminotomia osteoplastica (Raimondi, 1978), cioè il ribaltamento di un lembo laminare di due o più segmenti, partendo dall'apofisi spinosa più bassa, che deve essere ribaltata, a quella più alta che rimane *in situ* (fig. 47, *A*). Eseguito l'intervento intrarachideo, questa tecnica consente al chirurgo di riporre la protezione ossea al m. s. (fig. 47, *B* e *C*) e di restituire alla colonna vertebrale la primitiva stabilità. L'intervento è lungo e meticoloso ed esige pazienza e cautela non essendo del tutto esente dal pericolo di danneggiare un midollo già sofferente.

Tumori spinali

In rapporto alla sede si distinguono: tumori extradurali, tumori intradurali-extramidollari (taluni con componente extradurale) e tumori intramidollari.

Tumori extradurali

Per la maggior parte, sono *tumori maligni di origine ossea, metastatici* o *primitivi*; di questi ultimi sono soprattutto frequenti i vari tipi di *sarcoma* (*reticolosarcoma, sarcoma di Ewing, fibrosarcoma*), mentre sono rari il *mieloma solitario* o *plasmocitoma*, e il *cordoma*. I sarcomi e le metastasi, soprattutto, invadono lo spazio epidurale, talora in modo rapido ed esteso con ingravescente paralisi degli arti e/o violenti dolori dovuti all'interessamento delle radici. La terapia consiste nella laminectomia decompressiva e nell'asportazione più ampia possibile del tumore. Talvolta, quest'ultimo già si riconosce al momento dell'esposizione delle lamine; la laminectomia deve essere ampia, sia in alto che in basso, oltre i limiti della lesione, sia lateralmente, anche oltre le faccette articolari; al termine dell'intervento, la superficie durale deve apparire libera, e così pure le radici coinvolte.

Nei tumori primitivi è d'obbligo la radioterapia postoperatoria; ma, nei sarcomi, la prognosi è infausta a breve scadenza; il cordoma recidiva in media dopo 2 anni; il mieloma solitario evolve, dopo 5 anni al massimo, nella malattia sistemica (*malattia di Kahler*).

I *tumori extradurali benigni* rappresentano poco più del 10%, costituiscono un gruppo molto vario, e ciascun oncotipo è più o meno raro. Quelli di *origine ossea* sono costituiti da lesioni sicuramente neoplastiche — come il

A B C

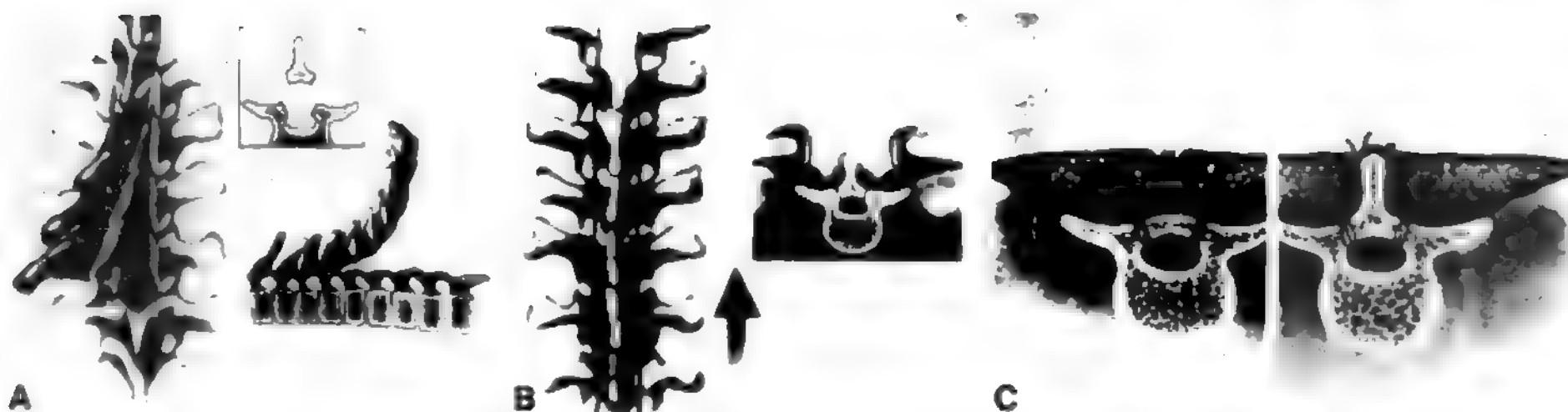



Fig. 47. Laminotomia osteoplastica. *A*) Lembo laminare ribaltato dopo osteotomia; nel riquadro un singolo processo spinoso e una porzione della lamina sono rappresentati liberi dalla parte ventrale del canale. *B*) Riposizione del lembo laminare e *C*) suo ancoraggio bilaterale con suture passanti attraverso fori ossei. Sutura dei muscoli ai legamenti interspinosi in strati superficiali e profondi (*a sinistra*), sutura dei legamenti sopraspinosi (*a destra*). (*Da Raimondi*).

tumore a cellule giganti, l'*osteoblastoma benigno*, il *condroma*, l'*osteoma*, l'*osteoma osteoide* — e da lesioni ritenute distrofie pseudotumorali come: il *granuloma eosinofilo*, l'*angioma vertebrale*, la *cisti aneurismatica*. Questi tumori ossei interessano spesso le apofisi spinose e le lamine, e sono, per lo più, molto vascolarizzati: in questi, l'intervento va eseguito con rapidità e sicurezza, senza preoccuparsi della notevole perdita di sangue, e tuttavia reintegrandola subito (Guidetti, 1974); ciò è preferibile a un intervento condotto lentamente per assicurare via via l'emostasi. Altri tumori extradurali benigni di diversa origine sono i *neurinomi* (dei quali parleremo a proposito dei tumori sottodurali), i rari tumori disembriogenetici come: il *lipoma*, l'*epidermoide*, il *dermoide*. I rari *meningiomi extradurali* possono presentare problemi particolari: innanzi tutto, l'aspetto può essere quello di un tumore maligno, e nel dubbio è necessario ricorrere all'esame istologico estemporaneo; nei meningiomi extradurali con base di impianto durale, questa va asportata; in essi è necessaria l'asportazione della dura madre adiacente anche se essa appare normale; è anche necessaria un'ampia escissione del grasso epidurale, possibile sede di focolai tumorali derivanti da isole aberranti di tessuto aracnoideo, e quindi fonte di possibili recidive (Fortuna *et al.*, 1969).

Tumori intradurali extramidollari

La grande maggioranza di questi tumori è rappresentata, nell'età adulta, da *meningiomi* e *neurinomi*, tumori di natura benigna che non aderiscono, salvo rare eccezioni, al midollo; nei bambini, invece, sono molto rari. Rare sono anche altre neoformazioni disembriogenetiche, quali: i *dermoidi*, gli *epidermoidi*, i *teratomi* e i *lipomi*.

Prima di descrivere i dettagli tecnici particolari a ciascun tumore, è bene premettere alcune note di tattica chirurgica comuni al trattamento di questi tumori (cfr. Guidetti, 1974).

a) Aperta la dura, si incide la membrana aracnoidea per l'estensione necessaria, e si ha fuoriuscita di liquor. Può accadere che, all'apertura delle meningi, non si rinvenga il tumore e non vi sia fuoriuscita di liquor; è necessario, allora, inserire nello spazio subaracnoideo un sottile catetere di gomma, spingerlo delicatamente verso l'alto e/o in basso fino ad incontrare l'ostacolo dovuto alla neoplasia, e ampliare quindi la laminectomia nella direzione di essa fino ad esporla.

b) I tumori a sede posteriore o posterolaterale si identificano facilmente; quelli anterolaterali, e soprattutto quelli anteriori, spingono il midollo indietro sì che questo può apparire ingrossato, talora pallido, percorso da vasi serpiginosi e/o varicosi, così da simulare l'aspetto di un tumore intramidollare. In questo caso, prima di prendere qualsiasi decisione operatoria, si deve esplorare la faccia anterolaterale del canale rachideo, o con un semplice dissettore, o ruotando il midollo dopo aver sezionato i legamenti dentati.

c) Durante la rimozione del tumore bisogna rispettare al massimo il midollo, evitando pressioni o trazioni, che devono essere esercitate sul tumore e mai sul midollo.

d) È indispensabile riconoscere e rispettare le arterie radicolomidollari (arterie radicolari satelliti, che non si esauriscono nella radice, ma contribuiscono all'irrorazione del midollo); esse possono avere rapporti con i tumori, specie con quelli «a clessidra», e la loro interruzione può provocare gravi danni midollari.

e) Per arrestare l'emorragia proveniente dal tumore o dal midollo, si ricorre alla coagulazione bipolare, all'uso di clip d'argento, al tamponamento con quadratini di garza imbevuti di acqua ossigenata, a quadratini emostatici di Spongostan® o di Surgicel®.

Quando la membrana durale è infiltrata dal tumore, e deve quindi essere parzialmente escissa, è opportuno eseguire una plastica durale, che consente la ricostruzione del sacco durale; noi pratichiamo tale plastica con dura madre prelevata dal cadavere, trattata ai raggi gamma, posta in sacchetti di plastica con alcol e conservata in frigorifero (Cantore e Guidetti).

Meningiomi. – Originano dallo strato superficiale dell'aracnoide e hanno quasi tutti, salvo rare eccezioni, un impianto durale. Poiché tale impianto è più spesso limitato, il tumore globoso, di dimensioni variabili (1-3 cm e oltre) ha, di solito, aspetto peduncolato; raramente l'impianto è largo come nei cosiddetti meningiomi a placca. La consistenza è per lo più dura, ma talvolta è molle con superficie verrucosa.

Il meningioma che ha base d'impianto sulla parete durale posteriore o posterolaterale si asporta facilmente in blocco dopo un'incisione circolare della dura che circondi il tumore; l'emostasi dei margini durali deve essere impeccabile. Quando, come è più spesso il caso, la sede è anterolaterale e il tumore è, almeno in parte, evidente, l'asportazione può essere semplice, con la stessa tecnica: sezione della dura a valle e a monte dell'impianto durale e asportazione dopo delicata separazione dal midollo (fig. 48). Talvolta, in questa sede, il tumore può non essere visibile; il midollo appare allora spinto indietro ed ingrossato, così da simulare, come si è detto, un tumore intramidollare; riconosciuta la sede extramidollare del

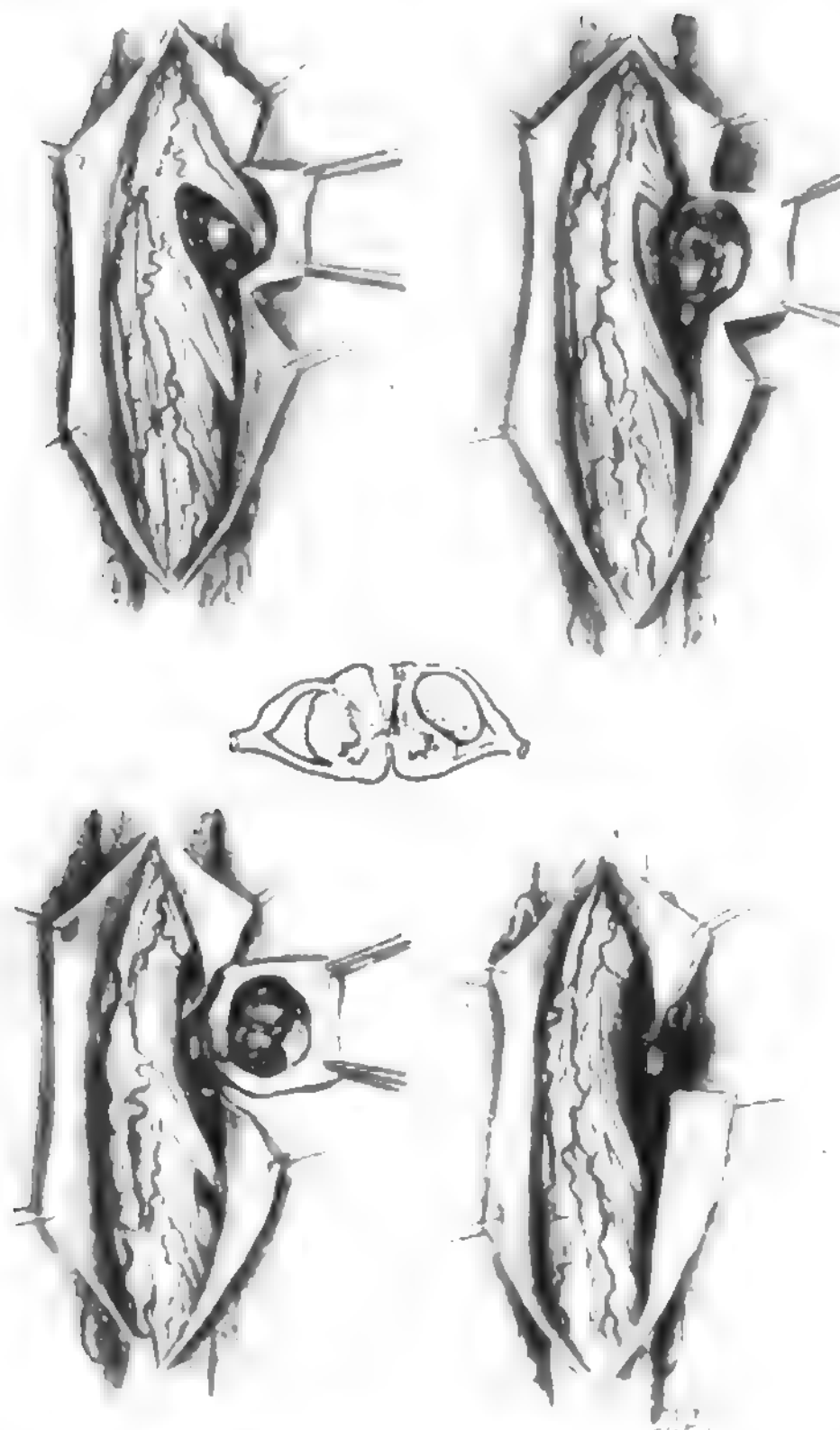



Fig. 48. Meningioma intradurale anterolaterale. Il tumore distende una radice da cui non si riesce a distaccare. Sezione della radice, sezione della dura a valle e a monte del tumore, asportazione di esso con l'impianto durale e cui seguirà la sutura con plastica durale. (*Da Kessel e Jager*).

meningioma, con la tecnica già descritta si seziona la radice retroposta e stirata dal tumore, si fa ruotare il midollo facendo trazione sui legamenti dentati sezionati, si espone il tumore e lo si asporta con l'impianto durale, in blocco quando le dimensioni lo consentano.

Nei meningiomi molto voluminosi è opportuno allargare la laminectomia dal lato del tumore, incidere la sua capsula, svuotarlo con cucchiaio, se necessario frammentarlo, e quindi asportarlo insieme all'impianto durale.

In taluni meningiomi sottodurali con sede anteriore al midollo, la rimozione per la sola via posteriore può risultare difficile; si può adottare, allora, un accesso laterale mediante costotrasversotomia associato alla laminectomia. Raggiunto e svuotato il tumore per via laterale, si incide la dura tutt'intorno all'impianto durale, cioè sopra, sotto e da un lato dell'impianto, lasciando, di necessità, un peduncolo di dura dal lato opposto; questo verrà reciso per via posteriore spostando adeguatamente il midollo; in tal modo, si riesce a fare sgusciare al davanti di questo quello che resta del meningioma (Guidetti, 1974).

Nei meningiomi anteriori del tratto cervicale, ed in alcuni tumori ossei che interessano il corpo vertebrale, la rimozione di quest'ultimo, e del legamento longitudinale posteriore, consente l'esposizione della superficie durale anteriore, l'apertura longitudinale di essa e l'asportazione del meningioma; l'osso mancante è sostituito con un'artrodesi intersomatica, come si dirà in seguito, utilizzando osso o resina acrilica (Jomin *et al.*, 1973).

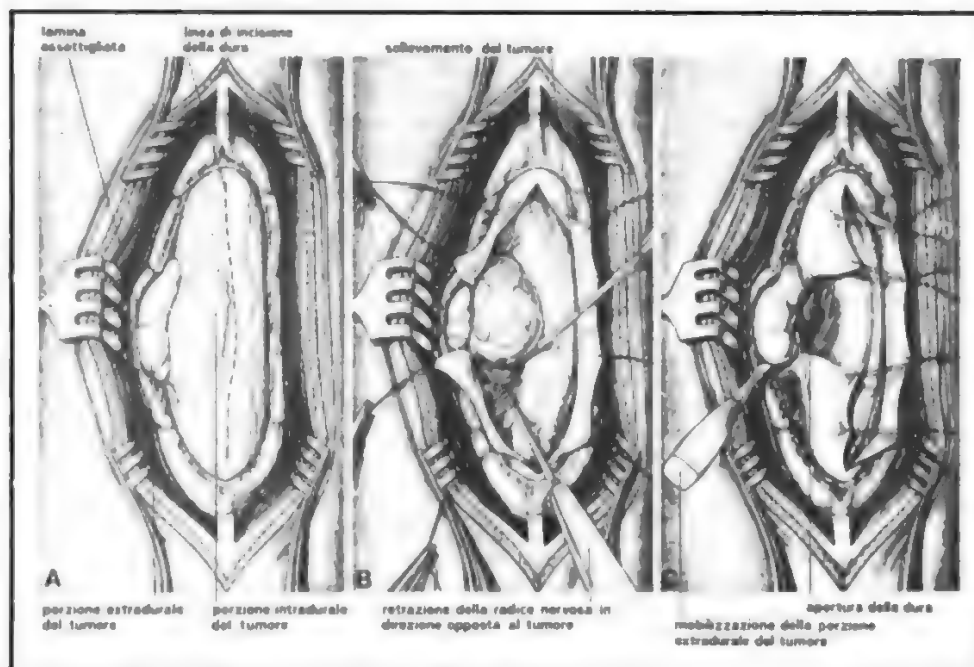
Talvolta, il meningioma non è strettamente sottodurale, ma, penetrata la dura, diventa anche extradurale; la tecnica di asportazione non varia.

Neurinomi. – Originano dalla radice midollare o dal tratto iniziale di un nervo spinale; possono essere, quindi, situati entro la dura, o fuori della dura, oppure essere in parte intra- e in parte extradurali; quelli che originano vicino al foro di coniugazione possono essere, insieme, intra- ed extraspinali (neurinomi «a clessidra»). Di consistenza duro-elastica, possono raggiungere dimensioni maggiori dei meningiomi e presentare cavità pseudocistiche.

Nei neurinomi sottodurali, la tecnica di asportazione, rispetto a quella dei meningiomi, varia soltanto per il fatto che bisogna sezionare la radice da cui originano (anziché l'impianto durale come nei meningiomi) e pinzettarla con clip per evitare emorragie postoperatorie. I neurinomi di grandi dimensioni, talora scavati da spazi pseudocistici, si estendono in altezza per più metameri, ed è necessario, dapprima svuotarli con cucchiaio o per aspirazione, e poi asportarne la capsula, in blocco, o dopo frammentazione. I *neurinomi a clessidra* presentano problemi tecnici particolari, non quando la propaggine tumorale è limitata al forame di coniugazione, ed è piccola, ma quando raggiunge notevoli dimensioni e si estende dallo spazio intrarachideo e dal foro di coniugazione alle strutture extrarachidee, ad es. nel torace o nel collo. Dopo un taglio curvilineo a concavità rivolta verso il tumore, si esegue la laminectomia, la foraminotomia di uno o più forami che si rinvengono allargati, erosi e resi fragili dalla presenza del tumore. Talora, già a dura integra, si osservano la massa extradurale, che proviene dal forame, e/o la distensione della dura provocata dalla parte sottodurale del tumore (fig. 49, *A*). Si incide la dura sulla linea mediana e lateralmente per tutta l'estensione del forame di coniugazione, si isola e si asporta, dapprima il neurinoma intrarachideo (fig. 49, *B*), poi la porzione extrarachidea, mobilizzandola e facendo trazione su di essa (fig. 49, *C*). Quando la porzione extrarachidea è molto voluminosa, è opportuno ricorrere alla costotrasversotomia. Infine si chiude la dura, e il difetto durale viene riparato con una plastica.

I *neurinomi della cauda equina* si sviluppano al centro delle radici nervose e possono raggiungere grandi dimensioni. Aperta la dura, la capsula del tumore deve essere isolata dalle radici nervose per tutta la sua estensione. L'uso del microscopio operatorio consente una dissezione accurata delle radici e il rispetto di esse e dei vasi; talvolta lo svuotamento previo del tumore può facilitarne la dissezione e la rimozione.

Tumori spinocraniali. – I meningiomi e i neurinomi dei primi segmenti del midollo cervicale possono estendersi nel forame occipitale e invadere la fossa cranica posteriore. In questi casi, alla laminectomia e all'apertura della dura spinale si aggiunge una craniotomia sottoccipitale mediana con incisione ad Y della dura della fossa cranica posteriore. Più frequente è il meningioma anterolaterale: la tecnica di asportazione non varia, ma è necessario sollevare in alto il nervo accessorio spinale e tenere presente la vicinanza dell'arteria vertebrale, che è talvolta inglobata dal tumore (fig. 50). Il neurinoma ha sede quasi

Fig. 49. Neurinoma «a clessidra» di una radice toracica. *A*) Dopo la laminectomia è visibile il tumore extradurale e la dura tesa da quello intradurale. *B*) Incisa la dura, si asporta il tumore intradurale. Notare la compressione del midollo. *C*) Asportazione della parte extradurale extraspinale. (*Da Kempe*).

sempre laterale e si asporta in blocco, o dopo svuotamento.

Dermoidi, epidermoidi e teratomi. – Tumori rari, capsulati e ben delimitati, tondeggianti a superficie liscia, di colorito biancastro-madreperlaceo, di consistenza per lo più duro-elastica, ma variabile in rapporto al contenuto; al taglio, infatti, il tumore si rivela essere una cisti con una parete e un contenuto polimorfo; nei teratomi cistici, il contenuto può essere un liquido gelatinoso, talora denso e brunastro. La sede preferita è quella dorsale o lombare; meno frequente quella cervicale.

L'intervento consiste nello svuotamento della cisti e in ragionevoli tentativi di rimozione della capsula, oggi meglio realizzabile con l'uso del microscopio operatorio; nei tratti in cui l'aderenza al tessuto nervoso è tenace, è bene non insistere per non provocare danni, dato che anche una rimozione subtotale consente sopravvivenze di decenni. Nell'asportare questi tumori bisogna accuratamente evitare la disseminazione del materiale tumorale, la quale può provocare una meningite asettica e/o il possibile impianto di cellule tumorali a distanza. Non di rado queste neoplasie sono associate a varie anomalie, quali la spina bifida, la diastematomielia, il *sinus* dermico; quest'ultimo dal suo tramite può essere direttamente collegato a un dermoide iuxta- o intramidollare.

Lipomi. – Sono tumori benigni a sede non esattamente

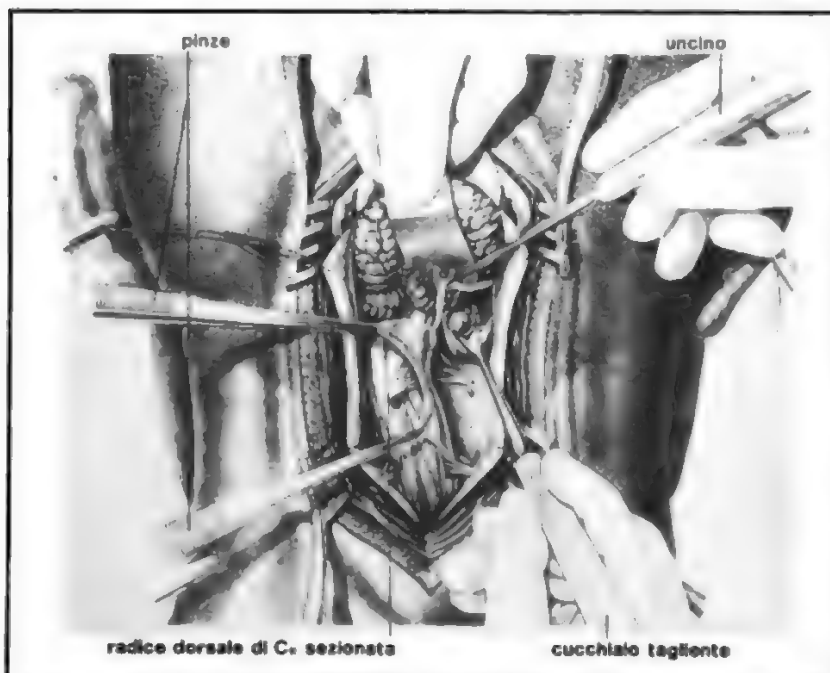



Fig. 50. Meningioma spinocraniale. Svuotamento del tumore con cucchiaio. L'uncino solleva il nervo accessorio spinale, le pinze afferrano i legamenti dentati sezionati così da ruotare il m. s., la spatola solleva la tonsilla e l'emisfero cerebellare. (*Da Kempe*).

extramidollare, ma, piuttosto, subpiale iuxtamidollare. Di aspetto traslucido, colorito giallastro, consistenza molle grassosa, capsulati, sono saldamente connessi al midollo in sede posteromediana subpiale. Dalla capsula, tralci fibrolipomatosi penetrano nel midollo impedendo un netto piano di clivaggio fra tumore e tessuto nervoso, e quindi un'asportazione radicale.

Aperta la dura, cui il tumore per lo più aderisce, si incide la capsula e, con l'aiuto del microscopio operatorio, si asporta il tessuto tumorale iuxtamidollare, cercando di separare il tumore dal tessuto nervoso proprio del midollo usando la coagulazione bipolare per vasi e tralci fibrosi. Tuttavia, solo di rado si trova un piano di clivaggio che permetta un'exeresi radicale del lipoma, ed è saggio non ostinarsi e lasciare una parte del tumore. Eseguita l'emostasi, si lascia aperta la dura e la si sospende ai margini. Anche in questi tumori i risultati a lunga distanza sono soddisfacenti.

Tumori intramidollari

La classificazione da noi seguita (Guidetti *et al.*, 1964) distingue i tumori intramidollari in: 1) *tumori neuroepiteliali*, cioè *gliomi* (astrocitomi, spongioblastomi, glioblastomi, oligodendrogliomi) e *paragliomi* (ependimomi); 2) *tumori misti* (epidermoidi, dermoidi e teratomi); 3) *tumori mesodermici* (angioreticulomi o emangioblastomi, lipomi, sarcomi e melanomi). Inoltre, raramente si riscontrano neoplasie metastatiche intramidollari. Infine, anche gli *ascessi intramidollari*, di eccezionale riscontro, seppure estranei al campo dei tumori veri e propri, saranno trattati in questo capitolo.

Gli *ependimomi* e gli *astrocitomi* costituiscono l'85% ca. di tutti i tumori intramidollari; gli altri sono tumori più o meno rari.

Sotto il profilo del trattamento chirurgico possono essere considerati schematicamente due tipi di tumore: quelli che presentano un piano di clivaggio rispetto al tessuto sano e quelli che ne sono sprovvisti, in tutto o in parte; ciò è determinante, perché la presenza del piano di clivaggio condiziona l'asportazione radicale (Guidetti *et al.*, 1964). L'estensione del tumore ha minore importanza: è classico riferire che Horrax ed Enderson, nel 1939, rimossero un ependimoma intramidollare esteso da C_I a L_{II}, cioè dal forame occipitale al cono midollare, della lunghezza di 38 cm. In media, il tumore interessa 3-5 neuromeri.

In questi tumori, il microscopio operatorio è di grande utilità, perché l'ingrandimento consente non solo un migliore riconoscimento delle alterazioni tessutali, ma anche atti operatori più arditi e più precisi, con maggiore rispetto dei tessuti sani. Il microscopio operatorio ha modificato, in taluni tumori intramidollari, un comportamento operatorio codificato da anni, che consisteva nell'apertura della dura e nella semplice mielotomia longitudinale mediana, con o senza biopsia, seguita talora da asportazione parziale del tumore; la dura si lasciava aperta; seguiva poi la radioterapia. Questa tecnica anche se seguita, in non pochi casi, da sorprendenti lunghe sopravvivenze, non può costituire, al momento attuale, il trattamento di scelta di questi tumori.

Ependimomi. – Sono i tumori che, per eccellenza, presentano un piano di clivaggio, sebbene, in taluni casi non si riesca ad individuarlo ovunque, per tutta l'estensione della neoplasia. Hanno consistenza, per lo più, compatta ma, talvolta, molle; superficie irregolare, lievemente bozzuta; colorito, per lo più grigiastro, ma talvolta nelle varie sfumature del rosso-vinoso o del bruno.

Eseguita la laminectomia, la dura, che è tesa e assottigliata, è incisa sulla linea mediana e sospesa ai margini. Il midollo appare ingrossato, fusiforme; soprattutto caudalmente al tumore, i vasi della superficie dorsale e laterale del midollo sono tortuosi, varicosi.

Per tutta l'estensione del tumore si esegue una mielotomia longitudinale mediana, possibilmente in una zona avascolare: coagulazione bipolare della pia seguita da incisione con bisturi o forbici microchirurgiche, e poi divaricazione dei cordoni posteriori. I margini sezionati della superficie piale ispessita vengono retratti da ambo i lati con fili di seta molto sottili. A pochi mm di profondità dalla superficie dorsale appare il tumore, che, talvolta, emerge con tendenza ad estrinsecarsi (fig. 51, *A* e *B*).

Trovato il piano di clivaggio, il tumore è isolato progressivamente e delicatamente, prima sui due lati, e poi al polo inferiore, con l'aiuto di faldine di cotone umido,

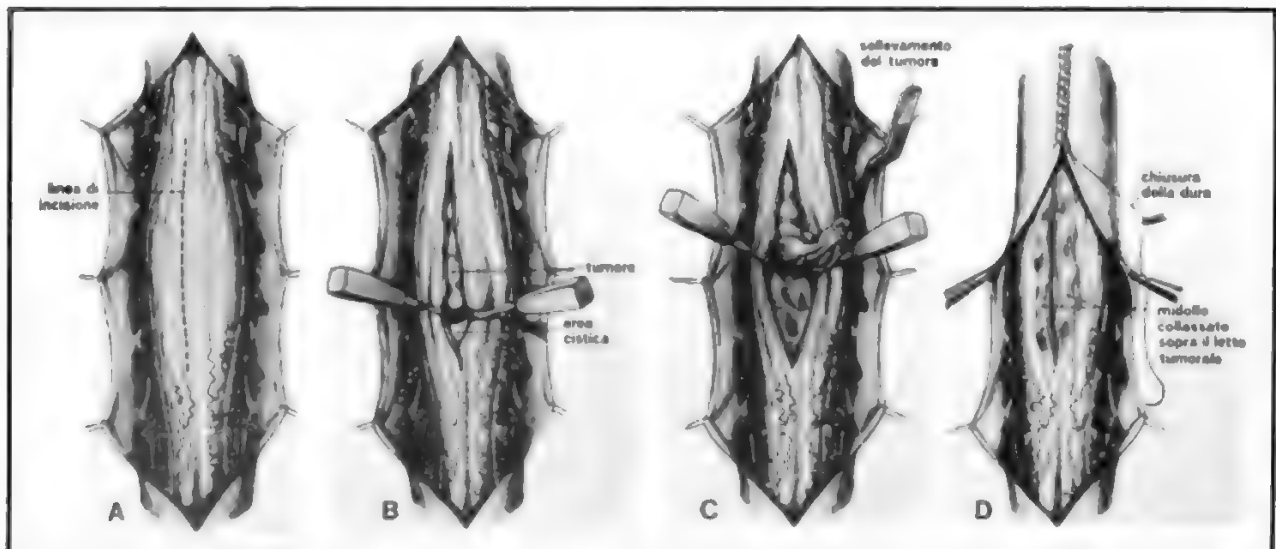



Fig. 51. Ependimoma intramidollare. *A*) Dilatazione fusiforme del midollo e tratteggio della mielotomia longitudinale. *B*) Esposizione del tumore. *C*) Il tumore viene asportato facendo trazione sul polo inferiore. *D*) La dura viene chiusa a tenuta. (*Da Kempe*).

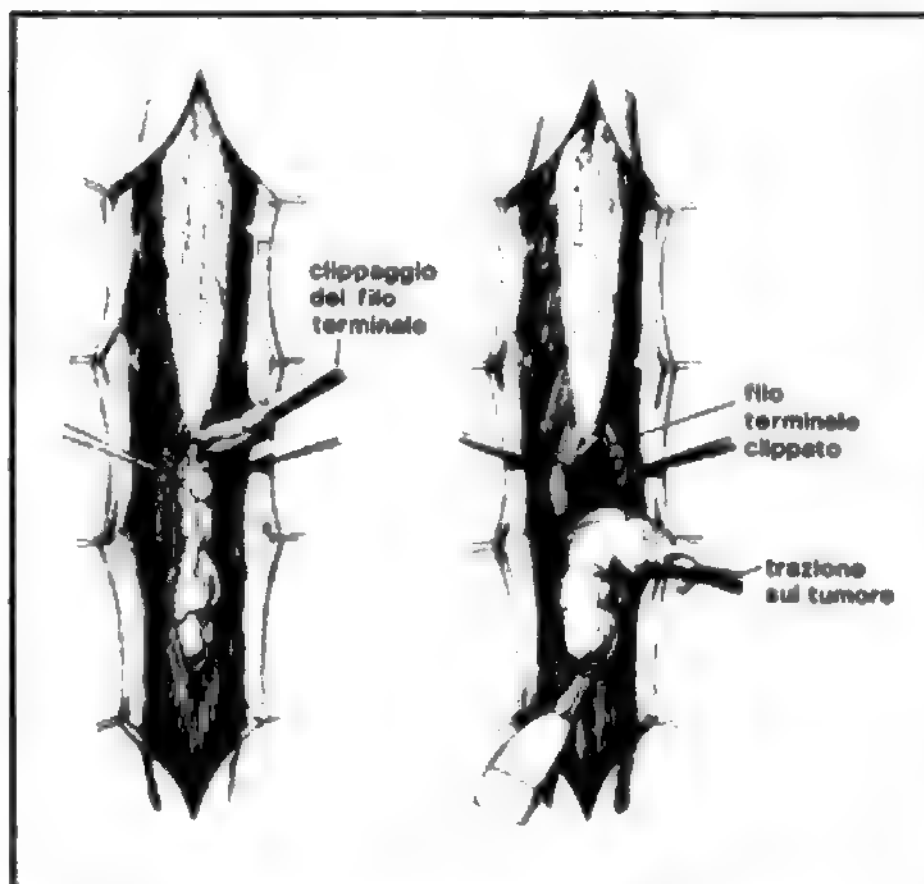



Fig. 52. Ependimoma del *filum* terminale. (*Da Kempe*).

di dissettori e di forbici da microchirurgia, servendosi sempre della coagulazione bipolare. Infine, isolato il polo inferiore, e facendo trazione su di esso, il tumore viene delicatamente separato dal tessuto nervoso midollare ed asportato (fig. 51, *C* e *D*). I vasi perforanti provenienti dall'arteria spinale anteriore sono facilmente controllabili. Si esegue un'emostasi accurata del letto tumorale, lasciando in sede, se necessario, una sottile lamina emostatica di Spongostan®; si cerca poi di restituire al midollo la sua forma normale allo scopo di favorire la circolazione liquorale, avvicinandone i margini piali precedentemente retratti e suturandoli con qualche punto di seta finissima. Se l'escissione del tumore è stata radicale la dura viene suturata a tenuta.

In qualche caso, il piano di clivaggio, ben netto per un tratto della dissezione, si interrompe e i confini del tumore col tessuto sano sono mal definiti; in tal caso, si continua la dissezione nei tratti clivabili, e poi si tenta, con un fine aspiratore, di asportare i residui tumorali. Quando la manovra risulti inefficace, è ragionevole non insistere e limitarsi a un'asportazione subtotale.

Talvolta è presente una componente cistica, che si può rilevare, o all'ispezione, o mediante delicata palpazione (senso di fluttuazione); in questo caso, prima di iniziare la mielotomia, la zona cistica, che ordinariamente occupa la parte inferiore del tumore, viene punta con ago sottile, e il liquido viene aspirato: esso è, per lo più, xantocromico e ricco di albumina, così come in altri tumori intramidollari (astrocitomi, angioreticulomi). Macroscopicamente, gli ependimomi possono mal differenziarsi da altri gliomi, come l'astrocitoma; in tal caso, è necessario l'esame istologico estemporaneo prima di intraprendere manovre operatorie.

L'*ependimoma del filum terminale*, che si sviluppa tra le radici della *cauda*, come il neurinoma della *cauda*, si asporta come quest'ultimo, ma cominciando dal *filum* terminale che si clippa alla sua origine e si seziona (fig. 52).

Astrocitomi. – Questi tumori possono presentare un piano di clivaggio in alcuni tratti, ma, in altri, esso è soltanto apparente, in quanto, dopo pochi mm, il tessuto neoplastico sfuma nel tessuto midollare. In verità, sono stati sempre considerati tumori infiltranti. Di colorito per lo più biancastro o grigio-rosso, con ridotta vascolarizzazione, ingrossano di norma il midollo per 3-5 neuromeri, quando non sono cistici. Allorché il tumore affiora alla superficie del midollo può avere aspetto gelatinoso, colorito grigio-brunastro, consistenza molle, così da sembrare un ependimoma. Molti astrocitomi presentano una cavità cistica (talvolta molto estesa, di tipo pseudosiringomielico, con liquido xantocromico) e un tumore murale. Il tumore murale, a volte, si presenta ben delimitato come un nodulo di grandezza variabile sino ad una nocciola, facilmente asportabile; in altri casi, il tessuto astrocitario circonda a manicotto la cavità.

È nozione comune che, in presenza di un astrocitoma, non si debba tentare la rimozione del tumore, ma ci si debba limitare a una rimozione molto parziale o a una semplice mielotomia posteriore; ciò soprattutto perché i risultati a distanza sembrano essere indipendenti dalla quantità di tumore asportato. In realtà, prima dell'introduzione del microscopio operatorio, i tentativi di trovare prima, e seguire poi, un piano di clivaggio hanno spesso provocato danni midollari più o meno gravi. L'uso del microscopio ha modificato la condotta chirurgica: la possibilità di risparmiare il tessuto sano è notevole: la discontinuità, l'interrompersi di un eventuale piano di clivaggio è riconoscibile, e quindi un tentativo di rimozione, cauto e ragionevole, diventa d'obbligo. Quando una rimozione totale non è realizzabile, una rimozione subtotale può esserlo, e va tentata mediante dissezione o paziente aspirazione del tessuto tumorale fino ai limiti del tessuto sano, o apparentemente sano. Per nostra recente esperienza, nelle rimozioni subtotali i risultati immediati, postoperatori, sono sorprendenti: la ripresa funzionale è rapida e progressiva, le condizioni eccellenti a distanza di 3-5 anni. Recentemente, è stato affermato da alcuni AA. (Garrido e Stein, 1977), che gli astrocitomi sono stati rimossi «as easily as ependimomas», tre totalmente e due al 90%; ma la durata dell'osservazione postoperatoria (da 5 mesi a 3 anni) è troppo breve e i casi sono troppo pochi per dare un giudizio. Controversa è la reale efficacia della radioterapia postoperatoria: nel dubbio è consigliabile prescriverla. La sopravvivenza media negli astrocitomi operati è di ca. 8 anni, con punte di 17, 27 anni.

Spongioblastomi unipolari. – Tumori rari che, macroscopicamente, non si differenziano dagli altri gliomi, quali l'ependimoma o l'astrocitoma. I limiti verso il midollo circostante sono abbastanza netti. Sono descritti, anche non recentemente, casi di pazienti, in cui è stata eseguita la rimozione totale, viventi in buone condizioni.

Oligodendrogliomi. – Istologicamente benigni nella maggior parte dei casi, sono tumori molto rari. Più frequentemente l'oligodendroglioma è stato descritto, all'intervento chirurgico o nelle autopsie, come un tumore molle, gelatinoso, a limiti indistinti, infiltrante, di colore bianco o rosa-grigiastro; più di rado (5 casi) si presentava come una massa compatta, consistente, con limiti apparentemente ben definiti, di colorito rossastro, talora con una pseudocapsula, separabile, almeno in parte, dal tessuto nervoso. Questi 5 casi hanno avuto migliore prognosi: in due casi il tumore è stato asportato totalmente e uno di essi, seguito per 31 anni, risulta vivente e sano. Nei casi sottoposti ad asportazione parziale o subtotale, la prognosi è meno favorevole che negli astrocitomi; la durata media di sopravvivenza è stata di 2,4 anni con un massimo di 8 anni. La mortalità è del 54% nel 1° anno, e nel 31% dei casi si è riscontrata una oligodendrogliomatosi diffusa encefalica (Fortuna *et al.*, 1980).

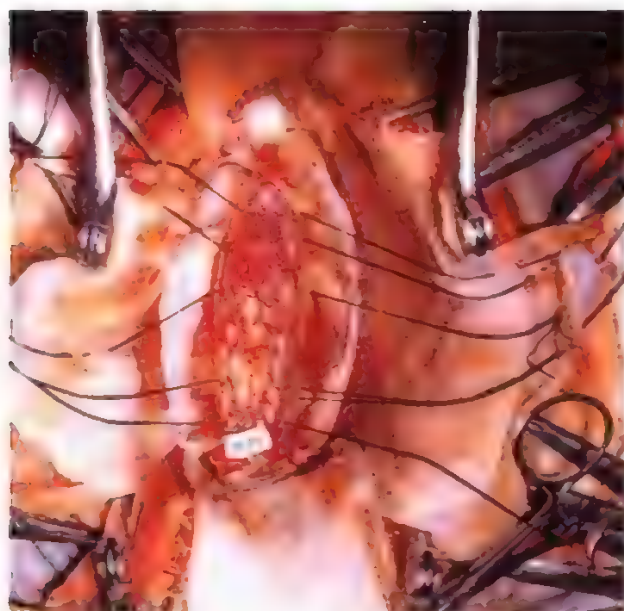



Fig. 53. Aspetto operatorio di un angioreticuloma.

Glioblastomi. – Tumori molto rari ed altamente maligni; hanno prognosi rapidamente infausta anche dopo interventi tipo cordectomia.

Dermoidi, epidermoidi, teratomi. – Abbiamo già descritto i caratteri particolari di queste formazioni benigne. L'aracnoide, non di rado ispessita, può nascondere il midollo e il tumore, che è per lo più superficiale. La difficoltà dell'asportazione totale deriva, come si è detto, dalle aderenze che la capsula può contrarre con il tessuto midollare, aderenze che possono essere più estese in questa localizzazione. Oggi, con l'aiuto del microscopio operatorio, l'asportazione è più agevole; ma in qualche zona, l'aderenza può essere molto tenace e allora è opportuno limitarsi a un'asportazione subtotale o parziale, dato che, anche così, i risultati a distanza sono eccellenti.

Angioreticulomi o emangioblastomi. – Tumori vascolari benigni costituiti da un groviglio di capillari; macroscopicamente, hanno un limite netto ed un piano di clivaggio che ne rende possibile l'asportazione. Localizzati soprattutto nel midollo cervicale, hanno sede mediana posteriore o laterale, sono alquanto consistenti, di colore rosso-vinoso tendente, in alcuni punti, al color ocra o a quello giallo-oro (fig. 53). L'estensione è varia, da 2 a 10 cm ca., e possono essere presenti cisti o cavità di tipo pseudosiringomielico, talora molto estese, contenenti liquido xantocromico. Un'angiografia selettiva deve precedere l'intervento, non solo allo scopo di stabilire la diagnosi, ma anche per informare il neurochirurgo sulla disposizione dei vasi arteriosi afferenti.

Aperta la dura, il midollo appare ingrossato, specie se esiste una cavità cistica; la pia può presentare varicosità di varia estensione, talvolta tali da ricoprire gran parte del midollo. Se è presente una cavità cistica, essa viene aperta e svuotata; si cercano i principali vasi arteriosi nutritizi, di solito posti lateralmente; si dissecano per un breve tratto; si coagulano con la bipolare e si sezionano. Se è necessario, alcuni vasi varicosi piali sono coagulati preventivamente per visualizzare la periferia del tumore, ove si rinviene sempre un piano di clivaggio; si procede, poi, con una tecnica che non si discosta da quella usata per gli ependimomi e che ha consentito l'asportazione totale di questi tumori anche prima dell'introduzione del microscopio operatorio (Guidetti e Fortuna, 1967). L'uso del microscopio, naturalmente, è oggi obbligatorio, ed è inutile ripeterne la grande utilità, soprattutto nelle lesioni vascolari (Yasargil *et al.*, 1976). Quando il tumore non sia superficiale, si esegue una mielotomia longitudinale, si trova il piano di clivaggio e si procede all'asportazione come si è detto; i vasi che provengono dalla parte anteriore, nati dall'arteria spinale anteriore, sono coagulati e sezionati. Asportato il tumore, a volte insieme alle varici piali, la dura viene suturata a tenuta.

In taluni casi il piano di clivaggio non è chiaro in qualche tratto perché il colore del tumore è tale da confondersi con quello del midollo; è più saggio, allora, lasciare un residuo di tumore piuttosto che danneggiare il midollo. I risultati a distanza, in questi casi, sono abbastanza soddisfacenti.

L'asportazione totale di questi tumori dà risultati eccellenti, con una mortalità modesta: quest'ultima dipende principalmente dall'estensione del tumore al bulbo o al IV ventricolo.

Ascessi intramidollari. – Sono molto rari. Macroscopicamente, ingrossano il midollo come un tumore intramidollare limitato a 1-2 neuromeri. Il trattamento di scelta è stato, ed è tuttora, ritenuto essere la mielotomia longitudinale mediana, aspirazione e/o drenaggio della cavità e terapia antibiotica. Lo scopo è di rimuovere la raccolta purulenta e decomprimere il midollo senza rischi di ulteriori danni; questa metodica dà risultati non univoci, e nel 25% dei casi è stato necessario un reintervento per un nuovo drenaggio. Anche in tali casi, il microscopio operatorio permette una tecnica più ardita: è possibile la completa escissione della massa perché il piano di clivaggio può essere chiaramente visibile (Fortuna *et al.*, 1979).

Malformazioni vascolari del midollo

Sono processi malformativi costituiti da dilatazioni o anomalie di un distretto vascolare del midollo. Non infrequenti (ca. il 4% dei tumori spinali), possono interessare pochi o molti segmenti midollari, possono coinvolgere i vasi, sia extramidollari che intramidollari, e possono essere, ad un tempo, extra- e intramidollari (i più frequenti), oppure soltanto extramidollari o intramidollari.

Il trattamento di scelta è l'asportazione chirurgica, che dev'essere precoce; ritardandola, invece, si permette alle lesioni di svilupparsi in molti altri segmenti di flusso collaterale e di aumentare di complessità; è noto che entro 3 anni dall'inizio del deficit motorio degli arti inferiori, il 50% dei pazienti peggiora progressivamente e gravemente fino all'inabilità.

L'intervento dev'essere preceduto da uno studio angiografico selettivo delle arterie intercostali e della vertebrale, con il metodo della sottrazione d'immagine, meticoloso ed accurato, tale da consentire la visualizzazione dei vasi nutritizi, delle dimensioni e della situazione dell'angioma.

La dura madre dev'essere aperta con molta cautela per evitare di lacerare vasi anomali della superficie dorsale, eventualmente aderenti. L'aracnoide può essere ispessita, opaca, o color ocra, per precedenti emorragie. Per queste complesse lesioni si richiede una finissima dissezione con microforbici ben appuntite o con pezzi di lame di bisturi nuove, cercando di evitare dissezioni per via smussa che possono strappare la malformazione dai piccoli vasi comunicanti del circolo midollare con conseguenti emorragie e trauma del midollo. Nelle «malformazioni lunghe dorsali» molti grossi vasi nutritizi entrano

nel midollo con le radici dorsali e, se sono stati visualizzati con l'angiografia, possono essere clippati a livello di queste dopo accurata dissezione dall'aracnoide, coagulati e sezionati; la legatura può essere anche più prossimale alla malformazione.

Quando i vasi nutritizi provengono dal basso, la porzione extramidollare della malformazione viene dissecata dal basso, separata dalla superficie del midollo recidendo le trabecole aracnoidee e sollevata (fig. 54); ulteriori incisioni dell'aracnoide facilitano la mobilizzazione della lesione che, intanto, va riducendosi di volume via via che la dissezione progredisce; le vene o la vena di scarico si collasseranno e chiuderanno spontaneamente, oppure verranno clippate. Piccoli vasi anastomotici tra la malformazione e il midollo sono coagulati e sezionati.

In queste lesioni extramidollari posteriori, i migliori risultati sono stati ottenuti da vari AA. quando la componente intramidollare era scarsa: a questa varietà essi limitano l'indicazione chirurgica; secondo alcuni, infatti, quando l'angioma penetra nel midollo, l'exeresi deve rimanere incompleta; ma questa, forse, è una posizione pre-microscopia operatoria.

Infatti, alcuni AA. (Yasargil *et al.*, 1975), a proposito degli angiomi del midollo cervicale, ritengono che, quando si rilevi un'estensione intramidollare, questa debba essere seguita e dissecata cercando un piano di clivaggio, coagulando con bipolare e dividendo i vasi molto vicino alla lesione; ciò anche quando la lesione sia esclusivamente intramidollare e si debba raggiungere attraverso una mielotomia longitudinale mediana.

Nell'esperienza di altri AA. (cfr. Study Group on Microsurgical Treatment of Neurovascular Disease, 1978), le lesioni cervicali intramidollari affiorano alla superficie in qualche punto da cui cominciare la dissezione dal midollo circostante; la lesione è per lo più, o lo è anche, di forma glomica, aneurismatica, di regola con un singolo vaso nutritizio proveniente dall'arteria spinale anteriore. Bisogna restringere il fondo dell'aneurisma con la bipolare, con notevole rischio di rottura; ma tale restringimento è utile per fare spazio alla dissezione e preservare piccoli vasi perforanti, rami dell'arteria spinale anteriore, che possono nutrire la malformazione. Tali vasi rappresentano il principale «problema chirurgico», come anche l'occlusione di un grosso vaso nutritizio che può privare la spinale anteriore del flusso sanguigno; più un vaso viene chiuso vicino alla malformazione glomica, più la

Fig. 54. Escissione di un angioma arterovenoso dorsale subaracnoideo. (*Da Pia*).

sua chiusura è sicura: ciò contrariamente al trattamento delle «malformazioni lunghe dorsali», i cui vasi nutritizi entrano con le radici dorsali, e qui vanno legati. Asportata la malformazione, la dura viene suturata a tenuta.

È chiaro che, negli angiomi intramidollari, i risultati sono meno soddisfacenti che in quelli extramidollari; ma, a parte l'eventuale complessità di certe malformazioni, un'esperienza sempre maggiore di microchirurgia vascolare potrebbe modificare questo divario.

Queste lesioni sono state trattate anche mediante una tecnica non chirurgica, ma, per così dire, neuroradiologica: l'*embolizzazione superselettiva percutanea* (Djindjian *et al.*, 1975) per via femorale con catetere di Fogarty; lo scopo è di produrre una trombosi del peduncolo arterioso che nutre la malformazione arterovenosa. Le sostanze usate sono varie: muscolo, *gelfoam*, biglie di vetro, di acciaio, di Silastic®, e recentemente anche cianocrilato (Margolis *et al.*, 1979). In origine, l'indicazione per l'embolizzazione era limitata ai casi di angiomi con numerosi vasi afferenti, a quelli in cui la malformazione occupava una porzione estesa del tessuto midollare, come in certe «malformazioni giovanili», in pazienti in condizioni generali scadenti. Essa può permettere risultati migliori della semplice legatura del vaso o dei vasi afferenti in quanto gli emboli occludono le arteriole nutritizie più distalmente. Taluni tendono ad ampliarne l'indicazione a gran parte dei casi; ma, considerati anche i risultati a distanza dell'embolizzazione degli angiomi cerebrali, siamo convinti della superiorità dell'escissione totale chirurgica della lesione, anche per il futuro.

Cisti spinali

Nel canale spinale si rinvengono alcune formazioni cistiche che possono determinare una sofferenza radicolomidollare. Sono forme benigne. Il relativo trattamento chirurgico deve tener conto della natura, della sede e della posizione che tali cisti occupano nel rachide.

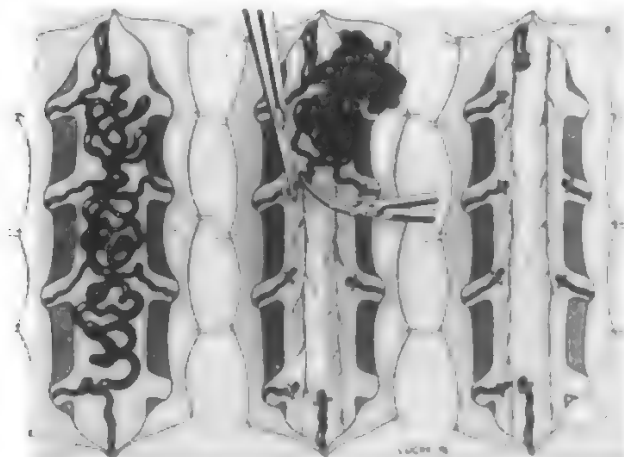
Cisti o diverticoli aracnoidei extradurali. – Il rivestimento è formato da cellule aracnoidee; possono essere raggiunti dal chirurgo con facilità dopo aver effettuato la laminectomia. L'asportazione dell'aracnoide diverticolare non comporta rischi per la tipica posizione posteriore che essa occupa nel rachide dorsale.

L'ostio diverticolare comunicante con gli spazi subaracnoidei può essere chiuso con clip d'argento o coagulato con bipolare. La dura viene chiusa a tenuta (o, se il difetto durale è molto ampio, con un trapianto durale) ristabilendo così la continuità anatomica.

Cisti o diverticoli aracnoidei intradurali. – Aperta la dura, il diverticolo, che occupa di preferenza la sede posteriore della regione dorsale, può essere rimosso *in toto*. Il midollo e le radici appaiono modicamente sofferenti e sono facilmente dissecabili dall'aracnoide diverticolare. L'ostio diverticolare può essere chiuso con clip d'argento, o coagulato nei suoi margini con bipolare.

Cisti neuroepiteliali ed endodermiche intradurali. – Le prime originano da cellule ependimali ectopiche e insorgono in età avanzata, le seconde originano da cellule che derivano dall'intestino primitivo, e insorgono in età giovanile. Tali cisti possono essere: extramidollari, intramidollari e miste.

Le cisti neuroepiteliali extramidollari prediligono il tratto lombosacrale e la posizione anterolaterale. Le cisti endodermiche extramidollari prediligono i tratti cervicale, ove occupano la posizione anteriore, e dorsolombare, ove occupano la posizione posteriore. Il riscontro di tali cisti in posizione anteriore o anterolaterale obbliga l'operatore ad effettuare manovre di rotazione del midollo dopo se-

zione del legamento dentato per visualizzare la cisti e accertarsi di una sua eventuale estrinsecazione intramidollare (forme miste). Le tenaci aderenze al midollo e alle radici, che appaiono molto sofferenti, spesso non consentono né giustificano un'asportazione radicale. Una resezione parziale con decompressiva ossea permette un buon recupero neurologico e non dà esito a recidive.

Le forme intramidollari devono essere trattate come un tumore intramidollare dal quale vanno differenziate. Dopo aver inciso l'aracnoide, punto e svuotato la cisti, si esegue una mielotomia longitudinale posteriore e si pratica un esame bioptico estemporaneo della parete. Esclusa la natura tumorale, l'intervento termina coagulando con bipolare le pareti libere della cisti per prevenire aderenze e recidive. La parete intramidollare è difficilmente clivabile. La dura viene suturata a tenuta.

Cisti o diverticoli perineurali. – I diverticoli perineurali interessano le radici posteriori e i loro gangli. Prediligono la regione lombosacrale e la sede laterale. Spesso assumono carattere di molteplicità nella stessa radice, per cui, non essendo possibile una valida dissezione, si deve ricorrere ad un'escissione totale della radice posteriore e del suo ganglio.

Mielopatie da protrusione e erniazione posteriore del disco intervertebrale

È necessario premettere brevemente che, in tema di patologia discale, si deve distinguere come segue.

1) L'*ernia discale propriamente detta*: è la fuoruscita posteriore del nucleo polposo del disco attraverso una breccia dell'anello fibroso primitivamente alterato da processi degenerativi. È la cosiddetta «ernia molle» che successivamente può trasformarsi in tessuto fibrocartilagineo; per lo più postraumatica, quasi sempre unica, quando è posteromediana o mediolaterale determina a livello cervicale, o, più raramente, dorsale, una compressione più o meno acuta del midollo; quando è laterale comprime una radice, determinando una sintomatologia da compressione radicolare: ciò esula da questa trattazione, così come le compressioni radicolari da ernia discale lombare. Il trattamento chirurgico consiste nell'asportazione per via anteriore, e talora posteriore, dell'ernia, a livello cervicale, o nell'asportazione per via laterale dell'ernia, a livello dorsale, con metodiche che tra breve descriveremo.

2) La *spondilosi* o *spondiloartrosi* o *discoartrosi*: in questo caso si verifica la protrusione dell'anello fibroso del disco con formazione secondaria di osteofiti marginali; la protrusione dell'anello fibroso è secondaria ad un processo degenerativo cronico che colpisce elettivamente il nucleo polposo. L'anello fibroso protruso può essere, all'inizio, ancora relativamente soffice, ma poi si organizza e si calcifica arrivando a formare una vera «barra» mediana, dura, più o meno voluminosa (fig. 55). Uni- o plurimetamerica, determina un restringimento del canale spinale, e quindi una riduzione dei limiti dello spazio vitale del midollo.

Possiamo distinguere: una mielopatia da discoartrosi cervicale, relativamente frequente, e una mielopatia da discoartrosi dorsale, rara.

Mielopatia da discoartrosi cervicale

L'altissima incidenza di lesioni spondiloartrosiche o discoartrosiche nell'età media ed avanzata della vita senza disturbi neurologici dimostra che la spondiloartrosi, in sé, può non essere sufficiente a determinare una sofferenza midollare; ciò fa supporre che si possa trattare con un certo beneficio la sindrome neurologica senza agire direttamente sulla lesione vertebrale. Questa mielopatia è sostenuta da molteplici ed incostanti fattori patogenetici.

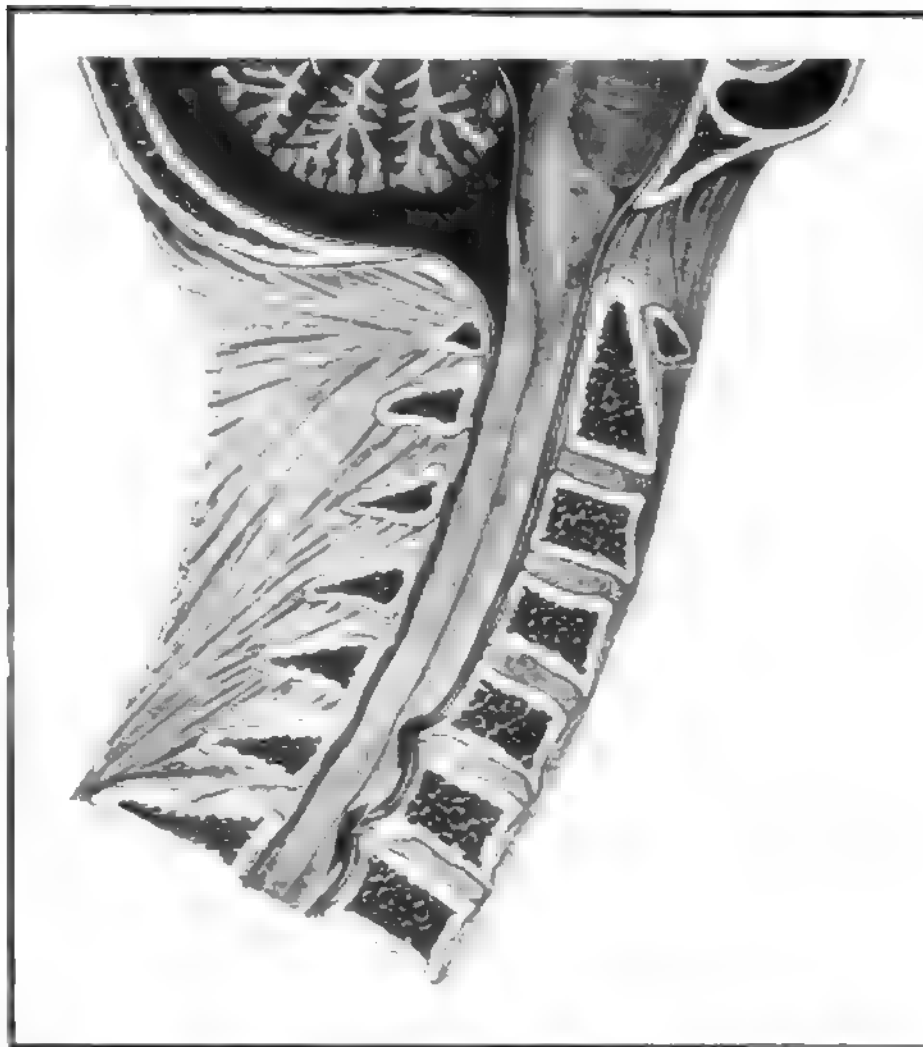



Fig. 55. Mielopatia da spondilosi cervicale. Compressione anteriore del midollo ad opera di due protrusioni, Cv-Cvi, Cvi-Cvii.

L'intervento chirurgico può agire (Guidetti e Fortuna, 1967):

1) *sul fattore causale*, la spondiloartrosi, riducendola o eliminandola, oppure sottraendo il midollo all'azione compressiva di essa attraverso due diverse metodiche chirurgiche;

2) *sul fattore predisponente*, quando esiste (cioè la *stenosi del canale cervicale*, di natura presumibilmente congenita), trasformando il canale cervicale in una doccia aperta indietro mediante laminectomia;

3) *sul fattore dinamico*, impedendo i movimenti di flesso-estensione del rachide con l'immobilizzazione del tratto cervicale.

Le metodiche chirurgiche oggi impiegate ricorrono a due vie di accesso: quella posteriore e quella anteriore.

1. *Interventi per via posteriore.* – Sono rappresentati da:

a) *laminectomia estesa da Ci-Di o Dii associata a foraminotomia posteriore* bilaterale, anche di 4-5 forami per lato. Questo intervento è indicato nelle spondiloartrosi associate a stenosi del canale;

b) *laminectomia limitata a 5-6 lamine associata a foraminotomia* di più forami per lato. È indicata nelle spondiloartrosi diffuse non associate a stenosi del canale.

Entrambi gli interventi non agiscono sul fattore causale.

Abbiamo già descritto la tecnica della laminectomia. La foraminotomia posteriore consiste nella demolizione della parete posteriore dei canali di coniugazione, così da trasformarli in docce aperte posteriormente: così, si liberano le guaine durali delle radici schiacciate nei forami di coniugazione dai becchi osteofitosici, e, al tavolo operatorio, si assiste ad una detensione, non solo delle guaine durali, ma anche del sacco durale, nonché a una

trasposizione posteriore del midollo, che è tanto più estesa longitudinalmente quanto maggiore è il numero delle guaine liberate. Le guaine durali hanno, infatti, la funzione di ancorare il sacco durale: quindi, la foraminotomia posteriore disancora il sacco durale sottraendo il midollo alle azioni meccaniche, libera le radici spinali e le eventuali arterie radicolomidollari satelliti che contribuiscono all'irrorazione midollare. Quando le protrusioni sono mediolaterali, può essere tentata l'asportazione per via extradurale di piccole parti, più o meno molli, della protrusione discale e di parti calcifiche situate lateralmente con l'aiuto di un piccolo trapano o di una sgorbia, ma con estrema delicatezza e senza insistere, dato il grave pericolo di ledere il midollo. Infine, una serrata sutura muscolare in più strati, praticata in estensione, così da realizzare una massima lordosi, provoca la formazione di un cordone fibromuscolare mediano che limita i movimenti flessori della colonna cervicale.

2. *Interventi per via anteriore.* – Questi interventi non aggirano il problema di rimuovere il fattore causale sottraendo il midollo all'azione di esso, ma permettono l'asportazione del materiale discale degenerato e dei becchi osteofitosici.

Il paziente è posto in decubito supino con il collo in modica estensione; si pratica sul collo, per lo più dalla parte destra, una incisione obliqua di 4-6 cm dall'alto in basso e da fuori in dentro, cercando di seguire una plica cutanea, così che il centro dell'incisione corrisponda all'altezza del disco interessato. La direzione di incisione riguarda solo cute, sottocutaneo, platisma, fascia superficiale; poi si penetra per via smussa nell'interstizio tra fascio vascolonervoso, da un lato, ed esofago e trachea dall'altro, divaricandoli energicamente e si raggiunge la superficie anteriore dei corpi vertebrali; incisa l'aponeurosi prevertebrale e scollate lateralmente le fibre muscolari del lungo del collo, con appositi staccaperiostio si scheletrizza il piano vertebrodiscale. Per individuare il disco interessato si infigge un ago in uno spazio discale e si esegue un controllo radiologico intraoperatorio con l'amplificatore di brillanza. A questo punto si può procedere in vari modi che raggiungono lo stesso scopo.

a) *Meniscectomia* (Robinson e Smith, 1955): si agisce soltanto sulla formazione discale, asportando il materiale discale, i becchi osteofitosici e le cartilagini intersomatiche; si pone quindi nello spazio intervertebrale così svuotato, tra i due corpi vertebrali contigui, un innesto osseo prelevato dalla cresta iliaca o dalla tibia, dello stesso spessore dello spazio intervertebrale; lo scopo è di ottenere la fusione dei corpi vertebrali, o artrodesi intersomatica.

b) *Metodo di Cloward* (Cloward, 1958; 1963): si pratica, con uno strumentario all'uopo costruito, un foro di trapano del diametro di 13-14 mm centrato sul disco intervertebrale: in tal modo si coinvolge il disco stesso e le superfici opposte dei corpi vertebrali, fino a raggiungere il canale spinale. Con questa metodica, il campo esposto è più ampio, il che facilita la rimozione del materiale discale e dei becchi osteofitosici, e consente una foraminotomia anteriore. È necessario togliere il perforatore una o più volte, controllare *de visu* il livello di penetrazione e saggiare lo spessore dello strato osseo residuo; quando il residuo sia minimo, lo si asporta con piccoli cucchiai taglienti, ricurvi; con questi cucchiai si raschiano e si rimuovono anche i frammenti discali e le esostosi, facendoli scivolare sul legamento longitudinale posteriore, che, alla fine dell'opera di *curettage*, deve apparire deteso; qualora il legamento fosse usurato o lacerato, frammenti di esso possono essere asportati così da scoprire la dura

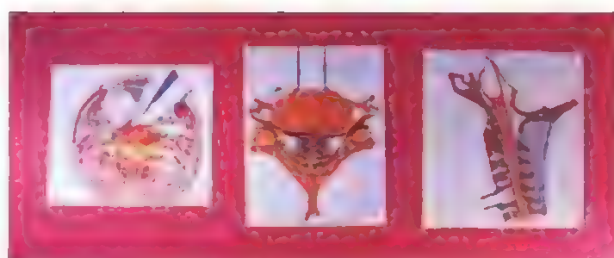



Fig. 56. Tecnica di Cloward. *A sinistra*: esposizione della superficie anteriore del corpo vertebrale; *al centro* e *a destra*: trapanazione centrata sul disco intervertebrale.

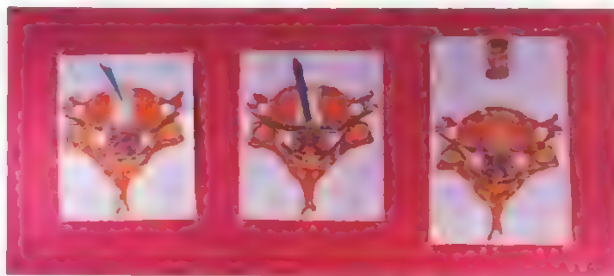



Fig. 57. Tecnica di Cloward (seguito). *A sinistra*: rimozione dei residui discali ed osteofitosici con cucchiaio; *al centro*: rimozione del legamento longitudinale posteriore; *a destra*: cilindro di innesto osseo e cavità che lo riceve.

madre. L'emorragia è insignificante e ben dominabile. Infine, si procede all'artrodesi intersomatica. Si deve inserire un tassello circolare di osso spongioso autologo (prelevato dalla cresta iliaca con apposito dispositivo di Cloward) o eterologo (osso di Kiel, osso di vitello liofilizzato di nostra produzione); tale tassello è di dimensioni leggermente maggiori, così da consentire un innesto ad incastro forzato mediante l'uso di un comune battitore (figg. 56 e 57). Si sutura per strati.

Questo intervento ha notevoli vantaggi rispetto alla via posteriore: 1) elimina l'azione patogena del fattore causale; 2) elimina, a quel determinato livello, l'azione del fattore dinamico mediante l'artrodesi intersomatica; 3) può consentire una foraminotomia anteriore, seppure meno ampia di quella posteriore; 4) riduce la degenza a letto a 2-3 giorni e il ricovero in ospedale a 5-6 giorni.

Con l'innesto eterologo (fig. 58) non si ottiene una fusione completa come avviene con l'autologo, ma il risultato clinico non sembra diverso, e tutti i nostri pazienti hanno presentato una buona stabilità della colonna (41 casi con osso di Kiel, 116 casi con osso di vitello da noi stessi preparato). Questo intervento è indicato nei pazienti con spondilosi limitata ad 1, 2 o 3 spazi, anche contigui, adottando soprattutto la tecnica di Cloward o quella di Robinson e Smith, spesso associandole nel caso di 2 o 3 spazi. Nei soggetti con singola o duplice lesione vertebrale associata a stenosi non marcata del canale, noi preferiamo usare, in un primo tempo, la via anteriore, ed eventualmente intervenire per via posteriore qualora i risultati del primo intervento non siano stati buoni (Guidetti e Fortuna, 1967).

Un altro intervento proposto per via anteriore, quando la lesione sia plurimetamerica, è la *somatotomia mediana longitudinale* (Panzini e Loré, 1972). Questa operazione consiste nell'eseguire, dopo aver praticato un foro di trapano secondo Cloward, una demolizione con pinza ossi-

Fig. 58. Mielopatia da spondilosi cervicale. Intervento per via anteriore. Radiografia in proiezione laterale che mostra la fusione intersomatica tra Cv e Cvi, ottenuta con osso eterologo.

vora della parte mediana di 2 o 3 corpi vertebrali, fino alla superficie durale anteriore; rimosso il materiale discale ed i becchi osteofitosici, l'intervento termina con una artrodesi con innesto di tibia ad incastro.

L'uso del *microscopio operatorio* facilita la rimozione dei becchi osteofitosici, sia dopo trapanazione secondo Cloward (Hankinson e Wilson, 1975), sia senza ricorrere ad essa, attraverso lo spazio intervertebrale (Kosary *et al.*, 1976).

Dopo gli interventi per via anteriore è necessario immobilizzare il collo con collare per almeno 4 settimane, per consentire una fusione ottimale dell'innesto osseo.

I risultati di questi interventi, sia per via anteriore che posteriore, possono essere molto buoni purché ne sia rispettata l'indicazione. I risultati sono migliori, sia percentualmente che per qualità, nei soggetti d'età inferiore ai 50 anni, ma anche nel paziente ultrasessantenne essi possono essere eccellenti, quando la durata della malattia sia stata breve (Guidetti e Fortuna, 1967).

Mielopatia da discoartrosi dorsale

Queste mielopatie sono rare in rapporto alla ridotta mobilità fisiologica del rachide dorsale.

Le vie d'accesso a queste protrusioni sono le seguenti.

1) *Via posteriore*, cioè la classica laminectomia, seguita o no dall'asportazione della protrusione per via intradurale o extradurale. Essa comporta di necessità manovre

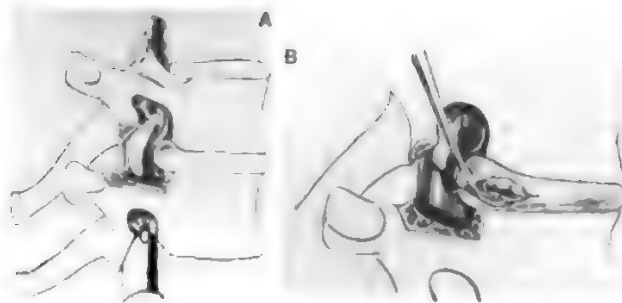



Fig. 59. Mielopatia da protrusione dorsale. *A*) Approccio attraverso il peduncolo vertebrale, cioè laterale al midollo e al disco intervertebrale. *B*) Il materiale discale viene rimosso dal centro del disco. (*Da Patterson*).

di spostamento laterale del midollo. La ristrettezza del canale spinale a livello dorsale, tanto maggiore in caso di spondiloartrosi, e la vulnerabilità del midollo dorsale per il tipo particolare d'irrorazione spiegano l'elevata incidenza di peggioramenti postoperatori ottenuti nel tentativo di rimuovere una lesione quasi sempre di notevole durezza, posta anteriormente o anterolateralmente al midollo. Non di rado anche la semplice laminectomia ha provocato danni midollari.

2) *Via laterale* (Hulme, 1960): si attua attraverso una *costotrasversotomia*. Si pratica un'incisione paramediana; si scollano i muscoli paravertebrali; si asportano la testa ed il collo di due costole e le due apofisi trasverse contigue; si identifica e si allarga il forame intervertebrale, si espone la faccia laterale del sacco durale e si identifica la protrusione; si pratica un foro di trapano nel corpo vertebrale alla base della protrusione, che si asporta dopo averla delicatamente separata dalla dura madre. Quando la separazione riesca difficile, la protrusione si può rimuovere insieme ad un tratto della parete durale; ma se la protrusione ha perforato la dura innicchiandosi nel midollo, la rimozione può provocare un grave danno midollare (Guidetti e Fortuna, 1967).

3) Recentemente, è stato proposto un *approccio chirurgico attraverso il peduncolo vertebrale* (Patterson e Arbit, 1978). Incisione mediana ed esposizione delle lamine; l'esposizione è condotta, da un lato, oltre la faccetta articolare; questa, insieme al peduncolo, viene rimossa per mezzo del trapano (fig. 59, *A*); attraverso tale apertura si penetra nello spazio intervertebrale e si rimuove il materiale discale, iniziando dal centro e progredendo posteriormente sotto il midollo (fig. 59, *B*). Asportato il materiale discale, e decompresso così il midollo, si può poi eseguire la laminectomia in senso lateromediale. Qualora si sospetti la presenza di un frammento discale residuo intradurale, si apre la dura, si sposta leggermente il midollo e si asporta il frammento liberandolo cautamente da eventuali aderenze col midollo stesso.

V. anche: ERNIA DEL DISCO.

Traumi vertebromidollari

Le lesioni traumatiche del midollo e delle radici spinali sono, nella grande maggioranza dei casi, prodotte da traumi alla colonna vertebrale conseguenti, innanzitutto, a incidenti stradali, e, meno frequentemente, a incidenti sul lavoro, domestici e sportivi. L'illustrazione della dinamica dell'azione lesiva è molto varia (trauma diretto, trauma indiretto da iperflessione, iperestensione, iperrotazione, schiacciamento, etc.) ed esula da questa trattazione (v. COLONNA VERTEBRALE, *traumi*).

A seconda dei casi, il midollo e le radici spinali tendono ad essere bruscamente compresse all'interno del canale spinale da un corpo vertebrale lussato, dai frammenti di frattura di un corpo o di un arco posteriore, da un disco intervertebrale protruso.

Uno dei principali obiettivi del trattamento di questi pazienti dev'essere, pertanto, quello di ripristinare e rendere stabile la normale morfologia del canale spinale, dando nuovamente alle strutture nervose in esso contenute il loro spazio vitale: infatti, a prescindere dalle lesioni irreversibili che possono essersi determinate come conseguenza immediata del trauma, la persistente compressione può portare a un ulteriore aggravamento, oltre che ostacolare e impedire il recupero funzionale.

Traumi cervicali

La *riduzione posturale* è il metodo di scelta nel caso di lievi dislocazioni in iperflessione o in iperestensione e nelle lussazioni semplici anteriori atlanto-assiali.

Nel caso di lesioni osteoarticolari più complesse (fratture e/o lussazioni, fratture del dente dell'epistrofeo) si esegue la riduzione mediante *trazione cervicale transcranica* (fig. 60).

La *trazione* è indicata, non solo nelle lussazioni vertebrali, per ottenere il riallineamento, bensì anche nelle fratture senza spostamento: essa, infatti, mettendo in tensione il legamento longitudinale posteriore, ostacola l'eventuale dislocazione nel canale spinale di frammenti ossei che premano anteriormente al midollo.

L'apparecchio di trazione viene fissato alla teca esterna della diploe cranica in corrispondenza delle bozze parietali. All'apparecchio di trazione viene applicato un peso variabile (da 3 fino a 10 e più kg) tale da consentire la riduzione della dislocazione vertebrale. Durante l'applicazione dei pesi, il riallineamento vertebrale viene controllato in radioscopia.

La *riduzione chirurgica* può essere attuata con interventi per via posteriore o per via anteriore. Ambedue vanno preferibilmente eseguiti con trazione in atto.

L'*approccio posteriore* è indicato nelle lussazioni delle faccette articolari quando siano risultati inefficaci i metodi incruenti. I processi articolari vengono riposti in sede esercitando su di essi un movimento di trazione e di leva. Talvolta, può essere necessario rimuovere parzialmente o completamente uno dei due processi articolari.

La tecnica di riduzione chirurgica mediante *approccio anteriore*, nelle lussazioni cervicali, è stata divulgata soprattutto da Verbiest (1970). Dopo aver raggiunto la superficie anteriore della colonna vengono individuati i corpi lussati. Si asporta il disco e si cerca di aprire il più possibile lo spazio intersomatico aumentando, sotto controllo radioscopico, i pesi della trazione inserendo fra i due corpi vertebrali un divaricatore. Esercitando con questo un movimento di leva, e spingendo all'indietro la vertebra lussata, si ottiene la riduzione. Asportato il materiale discale residuo si esegue l'artrodesi intersomatica inserendo fra i due corpi un innesto osseo autologo (cresta iliaca).

L'approccio anteriore è altresì indicato in tutti i casi in cui il focolaio di frattura sia prevalentemente a carico del corpo vertebrale (fratture a scoppio). In questi casi, può essere necessario rimuovere i frammenti mobili o l'intero corpo, e applicare un innesto osseo inserito a incastro fra i corpi vertebrali adiacenti.

Alla riduzione delle lesioni vertebrali deve seguire la loro stabilizzazione.

La *stabilizzazione con metodo conservativo* consiste nel mantenere il paziente in trazione e a letto per almeno 6-9 settimane.

La *stabilizzazione chirurgica* è indispensabile quando, anche dopo un lungo periodo di trazione, l'allineamento vertebrale si mostri instabile: in fase acuta, essa viene eseguita a completamento dell'intervento di riduzione chirurgica. Molti AA. sostengono l'opportunità di eseguire sempre un fissaggio chirurgico precoce per ridurre i tempi di ospedalizzazione e i lunghi periodi di immobilità previsti dal metodo conservativo, e per ottenere una stabilizzazione più sicura di quanto quest'ultimo non consenta.

A seconda della sede e della morfologia delle lesioni osteoarticolari ed eventualmente dell'approccio chirurgico scelto per la riduzione, può essere indicato un *fissaggio per via posteriore* o *anteriore*.

Nelle lussazioni dei processi articolari, dopo la riduzione, la *stabilizzazione per via posteriore* può essere ottenuta applicando sulle masse articolari placche metalliche fissate con viti (tecnica di Roy Camille) (fig. 61). Naturalmente, lunghezza e direzione delle viti devono essere tali da non produrre danni a carico dell'arteria vertebrale, situata in posizione anteromediale rispetto ai processi articolari.

Fig. 60. *A sinistra*: trauma cervicale in iperestensione. Listesi CVI-CVII. *Al centro*: riduzione della listesi dopo trazione transcranica. *A destra*: stabilizzazione dell'allineamento vertebrale.

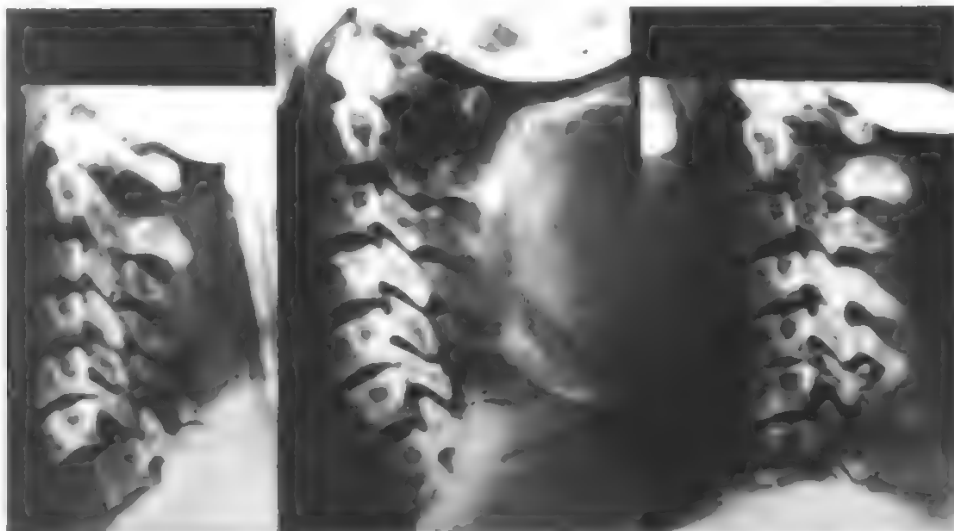
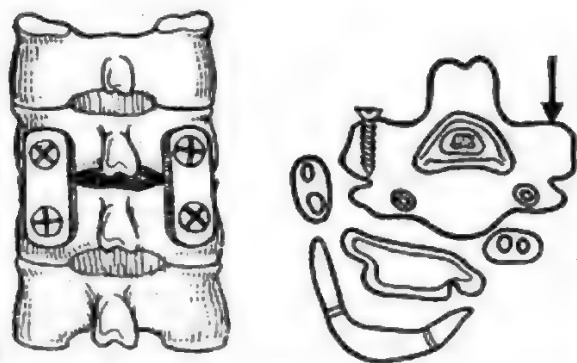



Fig. 61. Stabilizzazione chirurgica con placche metalliche e viti applicate sulle apofisi articolari. (*Da Roy Camille*).

Il fissaggio può essere praticato anche a mezzo di fili metallici passanti per le lamine e le apofisi spinose. Per ottenere una maggiore stabilità, si possono applicare, sulle lamine, stecche di materiale acrilico, oppure innesti autologhi, i quali ultimi consentiranno la fusione ossea.

Le tecniche di *stabilizzazione per via anteriore* consistono, essenzialmente, o in una artrodesi intersomatica mediante innesto osseo autologo, o nel bloccaggio dei corpi mediante placche metalliche fissate con viti, o in una combinazione delle due tecniche. L'impiego delle placche consente di mobilizzare più precocemente questi pazienti rispetto alla sola fusione ossea, che richiede un periodo di immobilizzazione di diverse settimane. Per ovviare a ciò, alla fusione ossea anteriore si possono far seguire anche interventi di stabilizzazione per via posteriore.

Traumi dorsali e lombari

Come a livello cervicale, anche nelle fratture e fratture-lussazioni del tratto dorsale e lombare, il primo tentativo di riduzione dev'essere affidato al metodo posturale; l'allineamento vertebrale è ottenuto mantenendo la colonna in iperestensione. Qualora il metodo posturale risulti inefficace, può porsi l'indicazione all'intervento di laminectomia decompressiva o di riduzione chirurgica delle lesioni vertebrali.

Le *indicazioni alla laminectomia* possono essere così riassunte:

a) lesioni midollari incomplete, con canale vertebrale occupato, per almeno il 50%, dal corpo lussato o fratturato, e in cui siano risultate inefficaci le manovre di riduzione posturale; dopo la laminectomia la riduzione posturale risulta, nella maggior parte dei casi, più agevole;

b) fratture depresse dell'arco posteriore;

c) fratture comminute con presenza di frammenti ossei nel canale vertebrale;

d) aggravamento progressivo di una lesione midollare inizialmente parziale.

La laminectomia trova oggi una nuova indicazione in una tecnica di recente applicazione nel trattamento delle lesioni midollari traumatiche: il *raffreddamento del midollo.* Ciò vale anche nelle più rare laminectomie cervicali.

Le basi teoriche di questa metodica si fondano sull'osservazione sperimentale che l'ipotermia, attraverso una riduzione dei processi metabolici e del consumo di ossigeno a livello del tessuto midollare leso, agisce beneficamente su di esso contrastando l'edema, migliorando il flusso ematico locale e riducendo la concentrazione locale di metaboliti tossici come la noradrenalina.

Dopo la laminectomia, si esegue il raffreddamento epidurale con soluzione fisiologica a 5 °C, e il raffreddamento viene protratto per alcuni giorni lasciando in sede epidurale una serpentina in cui scorre ugualmente soluzione fisiologica a 5 °C.

La *via posterolaterale* è stata recentemente introdotta nei casi in cui il sacco durale risulti compresso anteriormente da un corpo fratturato o lussato. Con questa tecnica chirurgica vengono rimossi la parte laterale delle lamine, i processi articolari ed i peduncoli, allo scopo di esporre la parte anterolaterale del sacco durale in corrispondenza della compressione. Quest'ultima è provocata da materiale osseo e/o discale, che può essere asportato senza esercitare un'eccessiva trazione sulle strutture nervose.

Un'altra tecnica di riduzione-stabilizzazione delle lesioni vertebrali a livello dorsale e lombare consiste nell'applicazione di speciali barre metalliche (*tecnica di Harrington*) (fig. 62) che, inserite sulle lamine delle vertebre integre sopra- e sottostanti la lesione, pongono in estensione la colonna favorendo il riallineamento e la stabilità (Harrington e Dickinson, 1973).

L'impiego di queste barre è altresì consigliabile a completamento di interventi di laminectomia o di decompressione posterolaterale per conferire alla colonna una maggiore stabilità.

Questa tecnica può essere usata in fase acuta quando la sola riduzione posturale non dia risultati soddisfacenti, ma anche più tardi nelle fratture-lussazioni inveterate che non tendano a stabilizzarsi spontaneamente. La persistente instabilità, nel caso di sindromi midollari incomplete, comporta ovviamente il rischio di un aggravamento neurologico; nel caso di sindromi da sezione completa può comportare altri ordini di conseguenze, come, ad es., deformità, estrusione della vertebra lussata attraverso i tessuti molli e la cute, sindromi dolorose intense.

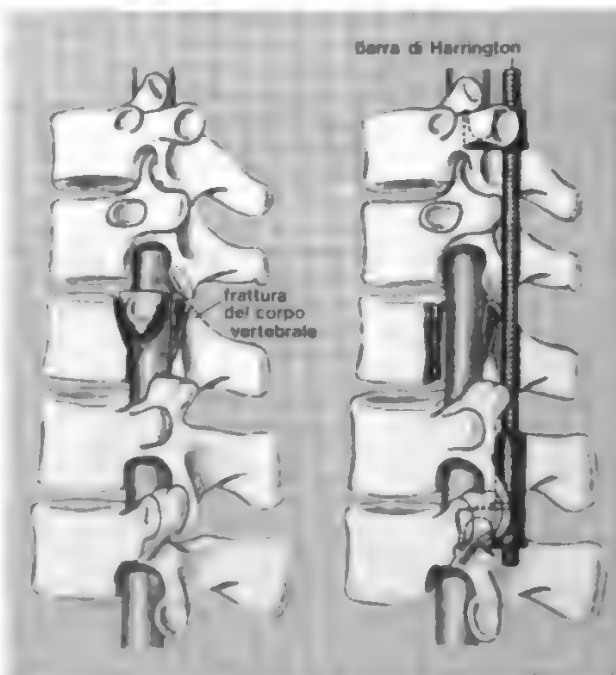



Fig. 62. Tecnica di riduzione-stabilizzazione di una frattura dorsale con barre metalliche di Harrington.

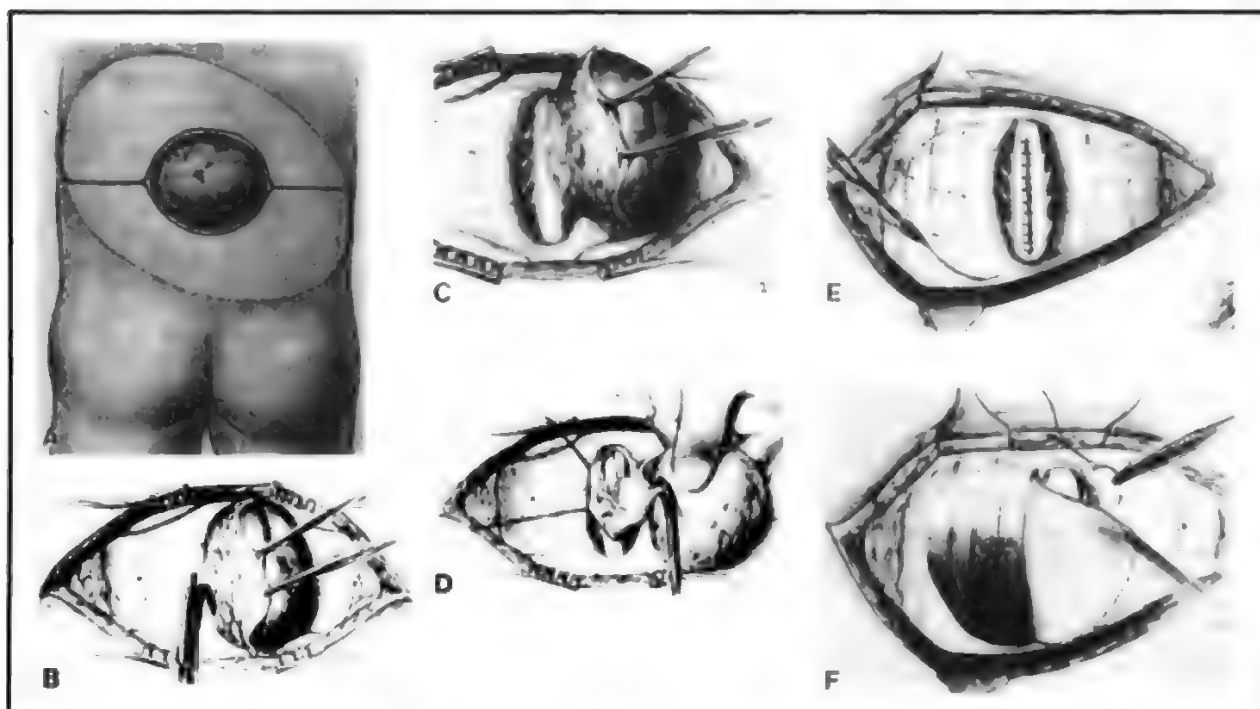



Fig. 63. Mielomeningocele. *A*) Tracciato dell'incisione chirurgica; *B*) isolamento della massa erniata; *C*) separazione del mielomeningocele dalle sue aderenze; *D*) incisa la dura madre e dissecati i tessuti nervosi estroflessi, questi vengono ridotti; *E*) chiusura a tenuta della dura madre e inizio della plastica fasciale; *F*) scorrimento dei lembi verso il lato opposto per suturarli alla fascia paraspinale. (*Da Matson*).

Per il tratto lombare possono essere impiegate anche tecniche di fusione spinale per via anteriore, come descritto per le lesioni cervicali.

Malformazioni

Meningocele e mielomeningocele

Il *meningocele* e il *mielomeningocele* costituiscono le lesioni più importanti e più comuni della spina bifida cistica (v. anche: DISRAFIE; SPINA BIFIDA). Consistono in estroflessione, attraverso un'ampia schisi vertebrale posteriore, nel primo caso del sacco duro-aracnoideo disteso dal liquor; nel secondo caso, di strutture nervose contenute nella sola sacca aracnoidea.

La sacca duro-aracnoidea nel primo caso, soltanto quella leptomeningea nel secondo, possono essere integre, oppure fissurate, smagliate, ulcerate, risultandone le due varietà fondamentali di meningocele e mielomeningocele non ulcerati e, rispettivamente, ulcerati. In queste ultime evenienze c'è stillicidio di liquor attraverso le pareti della sacca stessa.

Entrambe le varietà sono più frequenti a livello lombosacrale; nel caso del mielomeningocele, il contenuto sarà, quindi, costituito da elementi della *cauda equina*. Le varietà cervicali e dorsali, oltre che più rare, sono, di solito, di dimensioni minori, hanno un colletto durale più ristretto e, nel caso di mielomeningocele, contengono meno tessuto nervoso.

Momento fondamentale della chirurgia è la decisione riguardo all'*epoca più opportuna per l'intervento*. Nel caso di meningocele e mielomeningocele ulcerati, o in via di ulcerazione, è imperativo intervenire subito dopo la nascita, o, comunque, entro le prime 24 h di vita, perché, entro questo termine, il meconio è da considerare praticamente sterile, ed è minore il rischio della contaminazione fecale del compartimento liquorale. Se non c'è ulcerazione, la riparazione chirurgica è, viceversa, rinviata di 1-2 settimane, allorché il bambino avrà acquisito maggiore resistenza al trauma anestesiologico e chirurgico.

Ai fini dell'epoca dell'intervento, va anche valutata la prevedibile resistenza dei foglietti di rivestimento cutaneo e meningeo (durale nel meningocele, aracnoideo nel mielomeningocele) al grado di tensione liquorale interna. Possono coesistere, infatti, altre malformazioni nervose, specie a livello craniospinale, ingorghi od ostacoli al flusso liquorale. In tali casi va valutata l'opportunità di istituire una derivazione liquorale preventiva, allo scopo di operare poi sulla malformazione mielovertebrale in condizioni di detensione.

Il terzo aspetto che interviene nella decisione operatoria è relativo alla valutazione dell'entità del danno nervoso in atto: una sindrome di sezione trasversa midollare completa, altre importanti malformazioni nervose associate, lesioni nervose multiple concomitanti da infezione, sono considerate, da taluni AA., motivazione sufficiente per un atteggiamento astensionista.

Per il meningocele ed il mielomeningocele il trattamento chirurgico consiste: 1) nell'isolamento della massa erniata dai tegumenti, più o meno completamente ricoprenti; 2) nel riconoscimento della porta erniaria, e dissezione del peduncolo (o colletto) che connette la massa estrinseca al contenuto dello speco vertebrale; 3) nell'incisione della dura madre, e successiva riposizione all'interno del canale rachideo, delle strutture nervose estroflesse; 4) nella perfetta sutura «a tenuta» della dura madre; 5) nella plastica dei piani muscolofasciali (fig. 63).

Un momento fondamentale dell'intervento per mielomeningocele sta nel riconoscimento e nella dissezione di tutte le strutture nervose funzionanti e nella loro riduzione

all'interno del canale rachideo. Questo tempo è agevolato dal microscopio operatorio. Per l'identificazione di singoli filamenti delle radici motorie spinali si impiega la stimolazione faradica a mezzo di elettrodo bipolare.

Diastematomielia

Con questo termine si intende una bipartizione, totale o parziale, del midollo. Un sepimento osseo, che è inizialmente cartilagineo, interponendosi sagittalmente tra superficie posteriore del corpo vertebrale e base della corrispondente apofisi spinosa, divide completamente o incompletamente lo speco vertebrale in due metà laterali. Corrispondentemente, il midollo e l'astuccio durale sono, a questo livello, divisi sagittalmente in due: due emimidolli circondati dalle meningi.

La lesione interessa, solitamente, 2-3 anelli vertebrali. Si manifesta nell'infanzia o nell'adolescenza con una iniziale paraparesi, che, più o meno rapidamente, termina in una sindrome da sezione trasversa midollare. La patogenesi dei disturbi è da mettere in rapporto con l'ancoraggio che il midollo subisce ad opera dello sperone osseo. La chirurgia si prefigge, appunto, di liberare il midollo.

Mediante laminectomia, si espone lo sperone; la dura viene delicatamente allontanata da esso mediante dissezione smussa, e lo sperone viene rimosso con le pinze ossivore (fig. 64, *A*). La dura viene quindi incisa longitudinalmente a monte e a valle della lesione ossea, e i frammenti mediali di essa aderenti allo sperone vengono rimossi insieme alla base del ponte osseo (fig. 64, *B*). Dopo giustapposizione delle due metà di midollo ora mobilizzate, la dura viene suturata posteriormente, se necessario con plastica durale, lasciata aperta anteriormente in corrispondenza della base dello sperone. Si pratica anche il metodo della rimozione intradurale.

Siringomielia

La *siringomielia* (Aboulker, 1979) è la formazione di una cavità nel midollo, in modo particolare in corrispondenza della commessura grigia e delle corna posteriori. Si osserva nei giovani adulti, più frequentemente a livello cervicale o cervicodorsale, e si presenta con una sintomatologia caratteristica a lenta evoluzione. Malattia rara, recentemente è interpretata come persistenza segmentaria del primitivo canale centrale dell'ependima. Il liquor, ostacolato nella sua fuoriuscita dal IV ventricolo da atresia dei forami di comunicazione ventricolocisternale, e/o da note di leptomeningite adesiva a livello craniospinale, forzerebbe l'antica comunicazione tra apice inferiore del ventricolo e canale centrale midollare.

Fig. 64. Diastematomielia. *A*) Setto osseo e sua rimozione per via extradurale. *B*) Per la descrizione v. testo. (*Da Meacham*).

Fig. 65. Siringomielia. Precedente tecnica di derivazione con tubicino di drenaggio. (*Da Kempe*).

Questa recente interpretazione patogenetica, che fa dipendere l'origine e la progressione della cavitazione siringomielica dall'urto pulsante dell'onda liquorale, ha modificato la tecnica chirurgica correttiva.

La *precedente tecnica* consisteva, infatti, nella laminectomia a livello della lesione e nell'apertura della dura spinale. Il midollo, aumentato di volume, fluttuante, talora appiattito, con pareti sottili, veniva punto, da esso si estraeva liquido limpido; quindi, in una zona avascolare paramediana s'incideva il midollo e si introduceva nella cavità l'estremità superiore di un piccolo catetere, mentre l'estremità inferiore, extramidollare per 5-6 cm, veniva posta nello spazio subaracnoideo. Il catetere drenava così il liquido della cavità negli spazi subaracnoidei, e contemporaneamente consentiva alla cavità di rimanere aperta (fig. 65).

La *nuova tecnica* (Gardner, 1973), invece, interviene «a monte» dei segmenti midollari interessati. Mediante craniotomia sottoccipitale e apertura della dura, si espongono i fori di comunicazione ventricolocisternale e gli spazi leptomeningei a livello dei primi segmenti midollari; gli uni e gli altri vengono ampiamente aperti, sbrigliati, in modo da assicurare il normale flusso liquorale laminare di superficie. Si ricerca poi la comunicazione dell'estremità distale del IV ventricolo (per lo più dietro e sotto l'*obex*) nel midollo e la si oblitera con piccoli frammenti di muscolo o di spuma di fibrina (fig. 66). In caso di concomitante idrocefalo, si istituisce derivazione

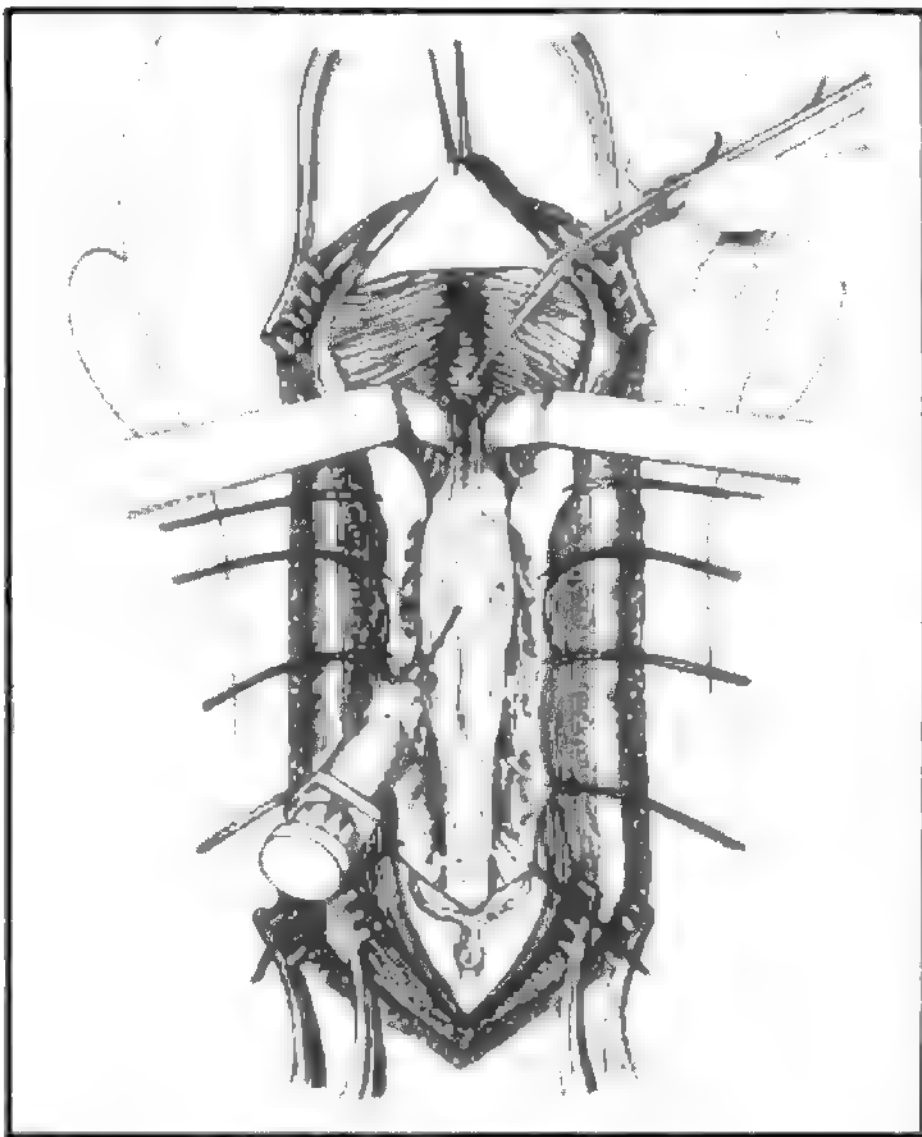



Fig. 66. Siringomielia. Nuova tecnica: la pinza pone frammenti di muscolo in modo da obliterare la comunicazione tra apice inferiore del ventricolo e canale centrale dell'ependima. Puntura evacuativa della cavità siringomielica.

liquorale a partenza dal ventricolo laterale destro. Alcuni AA. associano le due metodiche chirurgiche.

Mielopatie varie

Aracnoidite spinale

È una leptomeningite cronica adesivo-cistica, ad etiologia ignota nella maggioranza dei casi, ma spesso attribuita a pregressi traumi midollari, a introduzione intrarachidea di varie sostanze a scopo diagnostico o terapeutico, a pregressi interventi chirurgici spinali. Gli ispessimenti dell'aracnoide, semplici o cordoniformi, con o senza formazioni cistiche (contenenti liquor), possono conglobare radici e midollo, obliterare parzialmente gli spazi subaracnoidei con blocco totale o subtotale della circolazione. Il quadro è quello di una compressione radicolomidollare cronica con dolori spesso violenti, talora plurimetamerici. Sotto il profilo terapeutico si possono distinguere due forme: la forma *diffusa*, nella quale l'intervento chirurgico ha poco da offrire, mentre il trattamento cortisonico intrarachideo, e/o generale, può apportare beneficio; la forma *circoscritta adesivo-cistica*, nella quale va tentato il cauto sbrigliamento delle aderenze allo scopo di liberare radici e midollo quanto è possibile e aprire qualche via alla circolazione liquorale. In questi tentativi, l'uso del microscopio operatorio si è rivelato indispensabile. Nei soggetti con sintomatologia dolorosa si deve eseguire, se è necessario, una rizotomia posteriore delle radici responsabili delle nevralgie.

Pachimeningite cervicale ipertrofica

La pachimeningite ipertrofica, detta *cervicale* per la sua sede più frequente, per quanto possa colpire qualsiasi tratto del sacco durale, è una malattia causata da un processo fibroso iperplastico del foglietto durale; la sua etiopatogenesi è sconosciuta.

Il trattamento della pachimeningite cervicale ipertrofica è solo chirurgico. Le tecniche variano dalla laminectomia decompressiva all'incisione della dura madre, o alla sua parziale escissione. La tecnica corrente consiste nel rimuovere totalmente la faccia posteriore dell'astuccio durale in due strisce, dalla linea mediana fino al punto di emergenza delle radici spinali posteriori e per tutta l'estensione della lesione. Quando coesista un'aracnoidite sottostante, si deve cercare di ristabilire anche la circolazione liquorale.

La prognosi è fausta *quoad valetudinem et vitam.*

Morbo di Pott

La spondilite tubercolare, o morbo di Pott, è un'osteite specifica dei corpi vertebrali. Il processo infiammatorio può ulcerare il legamento vertebrale posteriore penetrando, così, nel canale spinale, propagandosi alla dura madre (pachimeningite tubercolare); più raramente, la flogosi può perforare la stessa dura madre invadendo lo spazio sottodurale e/o il midollo (meningomielite). Le lesioni midollari possono, quindi, essere dovute, o a compressione lenta da parte delle granulazioni fungose, o a schiacciamento di un corpo vertebrale cariato, o a un processo mielitico.

Nella maggior parte dei casi, la spondilite tubercolare è asintomatica dal punto di vista neurologico. Quando si stabilisca una compressione midollare di modica entità, il trattamento di scelta è ortopedico e conservativo (trazione e/o immobilizzazione della colonna). Nel caso di evoluzione della sintomatologia compressiva, è indicato il trattamento chirurgico. Oggi la laminectomia decompressiva, spesso causa di disastri neurologici, è stata sostituita da interventi più razionali, e cioè l'aggressione anteriore o laterale della lesione per via transtoracica extra- o intrapleurica. L'intervento chirurgico dovrebbe dare un duplice risultato: decomprimere le strutture nervose e ristabilire la statica vertebrale minata; comunque, è sempre necessaria una terapia farmacologica specifica.

V. anche: COLONNA VERTEBRALE (IV, 661); TUBERCOLOSI OSTEOARTICOLARE.

Echinococcosi vertebromidollare

L'echinococcosi colpisce lo scheletro nel 2-3% dei casi; per ca. la metà, si localizza a livello del rachide. La regione dorsale è di gran lunga la più colpita, seguita dalla lombare. Il quadro clinico è quello di una lenta compressione midollare preceduta da dolori radicolari.

Il trattamento chirurgico è palliativo, poiché, a livello dell'osso, l'echinococcosi assume un comportamento infiltrante e diffuso con formazione di numerose vescicole intraossee ed epidurali. Esso si limita a una semplice laminectomia decompressiva, all'asportazione delle vescicole visibili, e alla successiva formolizzazione delle superfici ossee. Invero, l'echinococcosi rachidea è un'affezione praticamente maligna, e le recidive sono la regola, per lo più a breve scadenza (Bettaieb *et al.*, 1978); alcuni pazienti non mostrano segni di recidiva anche per molti anni dopo l'intervento, ma questo decorso più favorevole è imprevedibile (Turtas *et al.*, 1980). Per contro, è da sottolineare che, nelle rarissime forme puramente sottodurali, di cui solo pochi casi sono descritti in letteratura, è possibile, come nell'echinococco epatico o polmonare, l'asportazione totale della singola cisti, e quindi la prognosi è eccellente (Bettaieb *et al.*, 1978).

Trattamento chirurgico della spasticità

Per spasticità (v.) si intende un aumento patologico del tono muscolare dovuto ad esaltazione dei riflessi miotatici (o «di stiramento»). L'esaltazione di tali riflessi può essere combattuta, sia agendo direttamente sull'arco diastaltico-spinale, sia agendo indirettamente su una o più strutture sopraspinali facilitanti. Gli interventi su strutture sopraspinali facilitanti, quali la lesione stereotassica del nucleo ventrolaterale del talamo, la dentatolisi e la pulvinolisi stereotassica, e la elettrostimolazione cronica del *palaeocerebellum*, non hanno ottenuto effetti importanti e stabili nel tempo.

Gli unici interventi neurochirurgici che hanno dato soddisfacenti risultati nel trattamento della spasticità, sono quelli effettuati a livello radicolomidollare, cioè agendo direttamente sull'arco diastaltico del riflesso miotatico.

Interventi sul midollo

1) La *mielotomia a croce* (Pourpre, 1960), consiste in un'incisione midollare mediana attraverso i cordoni posteriori, in genere da Lı a Sı, della profondità di ca. 3 mm fino a ridosso del canale centrale dell'ependima, seguita da una sezione trasversale a carico della sostanza grigia intermedia, estesa bilateralmente per i 3/4 dello spessore di ciascun emimidollo; si ottiene, così, l'interruzione selettiva delle corna anteriori da quelle posteriori, risparmiando il tratto corticospinale piramidale crociato (fig. 67). È, questo, un intervento aggressivo che dev'essere riservato solo alle paraparesi gravi postraumatiche di origine midollare, con spasmi in estensione, o alle paraplegie midollari con spasmi in flessione; e anche a casi gravi di paraparesi da sclerosi a placche.

2) La *radicellotomia selettiva posteriore* (Sindou *et al.*, 1974), consiste in una incisione midollare di 1-2 mm di profondità, effettuata nella parte ventrolaterale di ogni giunzione radicolomidollare, per un'estensione variabile, per lo più, da Lı a Sı a livello lombare e da Cıv a Cvııı a livello cervicale, mono- o bilateralmente. Questa tecnica trova, però, limitate applicazioni cliniche poiché causa ipoestesia superficiale e profonda nei dermatomeri corrispondenti. Essa, tuttavia, può dare favorevoli risultati nelle paraplegie postraumatiche in flessione associate a spasmi dolorosi, e nelle monoplegie spastiche e dolorose (postraumatiche o tumorali) dell'arto superiore.

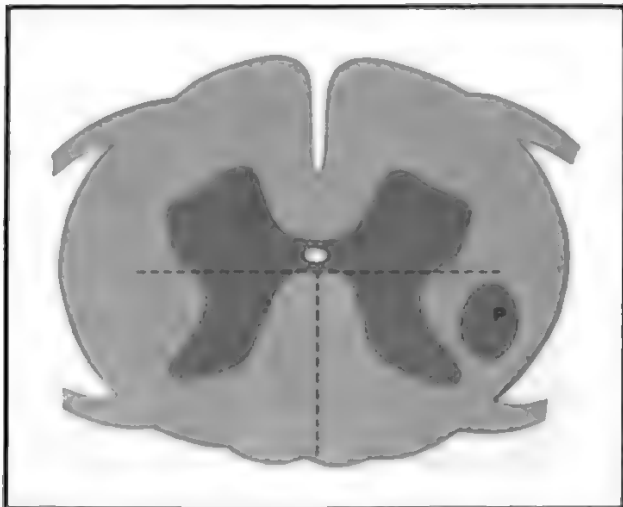



Fig. 67. Schema della mielotomia a croce (linea tratteggiata). L'incisione dorsale mediana è profonda ca. 3 mm e giunge a ridosso del canale centrale dell'ependima. L'incisione laterale, estesa per i tre quarti dello spessore di ciascun emimidollo, risparmia il tratto corticospinale crociato (P).

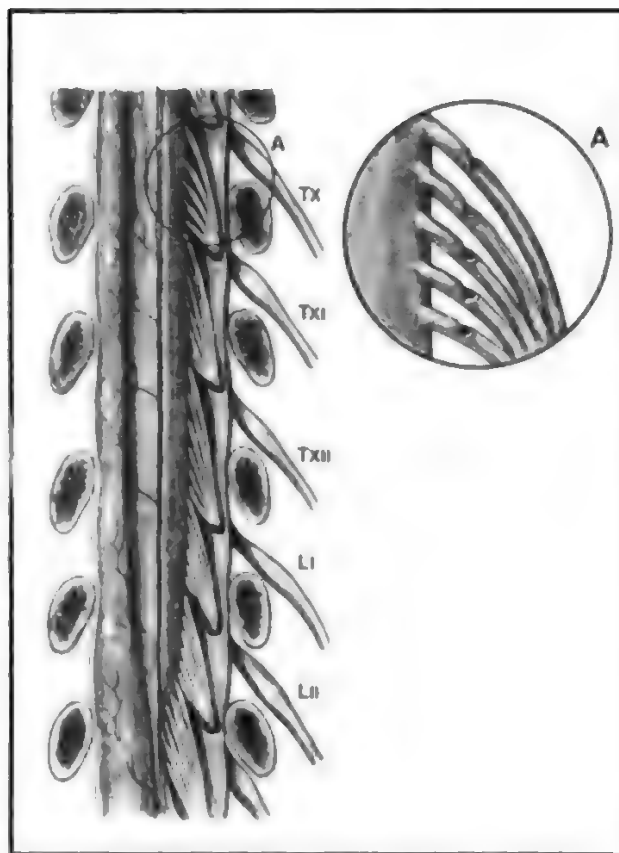



Fig. 68. Schema del campo operatorio della radicolotomia selettiva posteriore a livello lombare. Sul lato destro sono evidenziate le radicole posteriori appartenenti alle radici posteriori Lı-Sı. Sul lato sinistro le arterie radicolari che debbono essere preservate. *Nel cerchio A*: ingrandimento delle radicole parzialmente sezionate appartenenti ad un'unica radice posteriore.

Interventi sulle radici

Foerster (1908) fu il primo ad effettuare la sezione parziale dei singoli fasci nervosi che costituiscono le radici posteriori prima della loro entrata nel midollo, ma questo metodo, detto «rizotomia posteriore», andò progressivamente in disuso, in quanto causava disturbi sensitivi che impedivano un'efficace terapia rieducativa, e, spesso, disturbi trofici per lesioni delle arterie radicolari.

Nel 1967, il metodo di Foerster fu rivalutato con una tecnica modificata, la *radicotomia selettiva posteriore* (Gros *et al.*, 1967), per mezzo della quale, in ogni singolo fascio costituente una radice posteriore, venivano, prima isolate le varie radicole e le varie arterie radicolari, poi sezionate totalmente tutte le radicole, ad eccezione di una o due radicole per ogni radice.

Nel 1975 è stata proposta la *radicotomia posteriore settoriale* (Privat *et al.*, 1975), che consiste nel sezionare totalmente, dopo un esame elettromiografico intraoperatorio, solo le radicole corrispondenti ai muscoli flessori delle anche, agli adduttori delle cosce e al soleo, la cui relativa spasticità è definita handicappante; e nel risparmiare le radicole corrispondenti ai muscoli addominali, al

grande gluteo, al quadricipite femorale e al gastrocnemio, la cui spasticità è definita utile. Sia la prima che la seconda metodica sono state criticate, soprattutto perché non assicurano un risparmio delle sensibilità propriocettive.

Tale risparmio, invece, risulta possibile con la *radicolotomia posteriore selettiva* (Fraioli e Guidetti, 1979), anch'essa proposta nel 1975, che consiste nella *sezione parziale e selettiva* delle singole unità anatomofunzionali delle radici posteriori, cioè delle *radicole posteriori*.

Per mezzo del microscopio operatorio, si seziona la sola parte dorsomediale delle singole radici costituenti le radici posteriori dei corrispondenti muscoli spastici. In particolare, viene sezionata la metà o i 2/3 di ogni singola radicola a 1 mm dalla sua giunzione con il midollo, e dal lato dorsomediale. L'intervento viene, per lo più, effettuato da Lı a Sı bilateralmente, a livello lombare (fig. 68), o da Cıv a Cvııı, a livello cervicale. Con questa tecnica si ottiene la marcata riduzione o abolizione dell'esaltazione dei riflessi miotatici, e i risultati a distanza si sono dimostrati stabili. Ciò avviene perché, con la suddetta sezione, vengono interrotte le fibre sensitive di maggior diametro, fra cui gli archi afferenti dei riflessi miotatici (fibre Ia), che, secondo recenti studi anatomici, tenderebbero a occupare il centro della radicola, alla sua congiunzione radicolomidollare (Sindou *et al.*, 1974). Con questa tecnica si preservano completamente, sia le sensibilità esterocettive che quelle propriocettive, probabilmente per una collocazione prevalente delle relative fibre nel settore ventrolaterale di ciascuna radicola. Almeno per quel che riguarda le fibre che trasportano la sensibilità esterocettiva, ciò è già stato dimostrato (Sindou *et al.*, 1974).

I migliori risultati si ottengono nei pazienti affetti da paratetraspasticità di origine cerebrale, che mostrino, durante la stazione eretta assistita, equinismo, iperadduzione o incrociamento degli arti inferiori, iperestensione e intrarotazione; condizione importante è che il grado della paresi sia tale da consentire ai pazienti di sorreggere almeno il peso del corpo.

Bibliografia

Aboulker J., *Neurochirurgie*, 1979, Suppl. 25.
Bedbrook, *Injuries of the Thoraco-Lumbar Spine with Neurological Symptoms*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 25, 1976, North-Holland, Amsterdam, p. 437.
Bettaieb A., Khaldi M. *et al.*, *Neurochirurgie*, 1978, **24**, 205.
Braakman R., Penning L., *Injuries of the Cervical Spine*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 25, 1976, North-Holland, Amsterdam, p. 227.
Cantore G. P., Guidetti B., *Dura Mater Treated with Gamma-rays for Dural Plastic Surgery, 4th Int. Congr. of Neurological Surgery, New York, Sept. 20-27, 1969*, International Congres Ser. n. 193, Excerpta Medica, Amsterdam.
Cartier Giroux J., Chaouky Hohra, *Neurosurgery*, 1978, **2**, 128.
Cloward R., *J. Neurosurg.*, 1958, **15**, 602.
Cloward R., *Clin. Orthop.*, 1963, **27**, 51.
Djindjian R., Houdart R. *et al.*, *J. Neuroradiol.*, 1975, **2**, 73.
Elsberg C. A., *Tumours of the Spinal Cord and Compression of the Spinal Cord and Nerve Roots. Pathology, Symptomatology, Diagnosis and Treatment*, 1925, Hoeber, New York.
Fortuna A., Celli P., Palma L., *Acta Neurochir.*, 1980, **52**, 305.
Fortuna A., Contratti F., Di Lorenzo N., *J. Neurosurg. Sci.*, 1979, **23**, 159.
Fortuna A., Gambacorta D., Occhipinti E. M., *Neurochirurgia*, 1969, **12**, 166.
Fraioli B., Guidetti B., *Zentralbl. Neurochir.*, 1979, **40**, 319.
Gardner W. J., *The Dysraphic States; from Syringomyelia to Anencephaly*, 1973, North-Holland, Excerpta Medica, Amsterdam.
Garrido E., Stein B. M., *Surg. Neurol.*, 1977, **7**, 215.
Gros C., Ouaknine G. *et al.*, *Neurochirurgie*, 1967, **13**, 505.
Guidetti B., *Removal of Extramedullary Benign Spinal Cord Tumours*, in *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*, vol. I, 1974, Springer, New York, p. 173.
Guidetti B., Fortuna A., *J. Neurosurg.*, 1967, **27**, 530.
Guidetti B., Fortuna A., *Trattamento conservativo e chirurgico delle mielopatie da discoartrosi*, in *Relaz. 16° Congr. Soc. Ital. Neurol., Roma, ott. 1967*, vol. I, Pensiero Scientifico, Roma, p. 182.
Guidetti B., Fortuna A. *et al.*, *I tumori intramidollari*, in *Relaz. 16° Congr. Soc. Ital. Neurochirurgia, Roma, nov. 1964*; *Lavoro Neuropsichiatr.*, 1964, **35**, 1-400.
Hankinson H. L., Wilson Ch. B., *J. Neurosurg.*, 1975, **43**, 452.
Harrington P. R., Dickinson J. H., *Isr. J. Med. Sci.*, 1973, **9**, 773.
Hulme A., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1960, **79**, 319.
Jomin M., Andreussi L. *et al.*, *Neurochirurgie*, 1973, **19**, 595.
Kempe L. G., *Operative Neurosurgery*, vol. 2, *Posterior Fossa, Spinal Cord and Peripheral Nerve Disease*, 1970, Springer, Berlin.
Kessel F. K., Jager F., *Operazione sul midollo spinale*, in Breitner B., *Trattato di tecnica chirurgica*, 1961, Urban & Schwarzenberg, Wien.
Kosary I., Braham J. *et al.*, *Surg. Neurol.*, 1976, **6**, 275.
Margolis M. T., Freeny P. C., Kendrick M. M., *J. Neurosurg.*, 1979, **51**, 107.
Matson D. D., *J. Neurosurg.*, 1967, **87**, 180.
Paillas J. E., Lecuire J., *Système nerveux*, in *Nouveau traité de technique chirurgicale*, VI, 1975, Masson, Paris.
Panzini A., Loré F., *Neurochirurgie*, 1972, **18**, 189.
Patterson R. H., Arbit E., *J. Neurosurg.*, 1978, **48**, 768.
Pia H. W., Djindjian R., in *Spinal Angioma*, 1978, Springer, Berlin.
Poppen J. L., *An Atlas of Neurosurgical Techniques*, 1960, Saunders, Philadelphia.
Pourpre M. H., *Neurochirurgie*, 1960, **6**, 229.
Privat J. M., Benezech J., Frerebeau P., *Sectorial Posterior Rhizotomy. A New Technique of Surgical Treatment for Spasticity, 5th Congr. Abstracts, Sept. 1975*, Ed. European Association of Neurological Societies, Oxford.
Raimondi A. J., *Clin Neurosurg.*, 1978, **25**, 504
Robinson R., Smith G., *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, 1955, **96**, 223.
Roy Camille, *Rachis cervical traumatique*, 1979, Masson, Paris.
Sindou M., Fisher G. *et al.*, *Rev. Neurol. (Paris)*, 1974, **130**, 201.
Study Group on Microsurgical Treatment of Neurovascular Disease, *Neurosurgery*, 1978, **3**, 315.
Turtas S., Sehrbundt Viale E., Pau A., *Surg. Neurol.*, 1980, **13**, 468.
Verbiest H., *Neurochirurgie*, 1970, **16**, Suppl. 2.
Yasargil M. G., Delong W. B., Guarnaschelli J. J., *Surg. Neurol.*, 1975, **4**, 211.
Yasargil M. G., Antic J. *et al.*, *Surg. Neurol.*, 1976, **6**, 141.

ALDO FORTUNA

MIDRIASI

F. *mydriase*. - I. *mydriasis*. - T. *Mydriasis*; *Pupillenerweiterung*. - S. *midriasis*.

Il termine midriasi indica un aumento del diametro pupillare al disopra dei valori normali (2,5-4 mm): questi ultimi sono variamente indicati dai diversi AA., perché l'ampiezza della pupilla è influenzata dall'illuminazione e dagli stati fisiologico ed emotivo del soggetto al momento dell'osservazione.

La m. può essere fisiologica o patologica. La prima si manifesta, ad es., al buio o a seguito di stimoli sensoriali e psichici (dilatazione pupillare riflessa). La seconda si manifesta per cause patologiche oculari (traumi, amaurosi, etc.), per lesioni distruttive o irritative delle vie o dei centri pupillari (m. paralitica - m. spastica), per traumi, emorragie, ascessi, tumori cerebrali, in certi avvelenamenti, nell'epilessia, nell'uremia, negli stati asfittici, etc. Una m. «funzionale» (m. spastica di Behr) può essere rilevabile in alcuni stati psiconeurotici. Negli stati catatonici, nell'isterismo, nella demenza precoce, etc. (ma anche in soggetti normali ansiosi) è talora presente lo «spasmo mobile» della pupilla: m. transitoria con assenza di attività reflettoria iridea.

È descritta una m. congenita. La «dilatazione pupillare

paradossa» è la m. che si può manifestare, in casi di paralisi del simpatico cervicale, a seguito di stress fisici ed emotivi, dispnea, iniezione o instillazione di adrenalina nel sacco congiuntivale.

Numerose sostanze farmacologiche, inoltre, con vario meccanismo d'azione possono provocare m.

V. PUPILLA E PUPILLARI RIFLESSI; v. anche: MIDRIATICI.

Bibliografia

Duke-Elder S., *System of Ophthalmology*, XII, 1971, Kimpton, London.
Morone G., *La pupilla*, 1960, Idea, Roma.

GIULIO MORONE

MIDRIATICI

F. *mydriatiques*. - I. *mydriatics*. - T. *Mydriatika*. - S. *midriáticos*.

I midriatici sono farmaci che provocano dilatazione della pupilla (midriasi) e possono essere classificati in parasimpaticolitici e simpaticomimetici.

I primi agiscono determinando una paralisi dello sfintere irideo in quanto bloccano i recettori colinergici. Rientrano in questa categoria l'atropina, la scopolamina, l'omatropina, etc.

I secondi agiscono stimolando direttamente le fibre muscolari del dilatatore irideo (adrenalina e derivati), o rendendo i recettori più sensibili al mediatore chimico adrenergico (cocaina).

Midriatici parasimpaticolitici

L'atropina viene usata sotto forma di solfato alla concentrazione dello 0,5-1%.

L'instillazione nel sacco congiuntivale determina, dopo 10-15 min, una midriasi che raggiunge il suo massimo in 30 min e persiste anche per 6-10 giorni. Oltre che dello sfintere irideo l'atropina provoca una paralisi del muscolo ciliare (cicloplegia), la scomparsa del riflesso fotomotore e del riflesso alla convergenza-accomodazione, e una parziale chiusura dell'angolo iridocorneale (trabecolato corneosclerale). Riduce, inoltre, nettamente la secrezione lacrimale con aumento della concentrazione del cloruro di sodio e del lisozima nel liquido lacrimale, e possiede una debole azione anestetica locale dovuta alla sua somiglianza con la cocaina.

La midriasi atropinica scompare all'apertura chirurgica della camera anteriore. Ciò è dovuto a liberazione di prostaglandine; infatti l'indometacina (come anche l'adrenalina), potente inibitore della liberazione di queste ultime, riduce l'effetto miotico dell'atto chirurgico.

Tale m. viene utilizzato principalmente per effettuare un corretto esame della rifrazione soprattutto nei bambini (l'accomodazione modifica sensibilmente la situazione rifrattiva oculare: l'aumento del potere del cristallino tende a neutralizzare l'ipermetropia o ad aumentare il valore della miopia [v. ACCOMODAZIONE]) e nei processi infiammatori del segmento oculare anteriore a scopo antiflogistico e per impedire il formarsi di sinechie iridolenticolari.

La quantità di atropina normalmente usata per instillazione, pur non raggiungendo dosi tossiche, può provocare in alcuni soggetti, in seguito all'assorbimento per via generale, dei fenomeni d'intolleranza (dermatocongiuntivite allergica, febbre, secchezza delle fauci, eritema, cefalea) che non richiedono alcun trattamento particolare. È rara la possibilità che segni di intossicazione si manifestino in forma più grave (agitazione psicomotoria, incoordinazione dei movimenti, delirio, allucinazioni visive). In genere tali disturbi regrediscono spontaneamente in 24 h o dopo somministrazioni di parasimpaticomimetici (pilocarpina nitrato, fiale da 10 mg intramuscolo).

Un'*importante controindicazione di questo farmaco*, usato sia per via locale che generale, è la presenza di *glaucoma*, perché può scatenare un attacco di glaucoma acuto per ostruzione delle vie di deflusso dell'umore acqueo.

Fra gli altri m. più comuni che rientrano in questo gruppo ne ricordiamo alcuni.

La *scopolamina*, alcaloide naturale isomero dell'atropina, viene usata in collirio o pomata come bromidrato alla concentrazione dello 0,125-0,250 % in casi di intolleranza all'atropina; le complicanze tossiche generali presentano una forte impronta psichica (allucinazioni, zoopsie).

L'*omatropina*, sostanza sintetica costituita dalla combinazione di tropina e ac. mandelico, è impiegata sotto forma di bromidrato alla concentrazione dell'1-2%; l'azione midriatica è meno duratura di quella dell'atropina e minori sono gli effetti collaterali.

Il *ciclopentolato*, sostanza sintetica ad azione molto rapida (15-30 min) e di breve durata (2-24 h), viene usata alla concentrazione dell'1%. Sono stati descritti occasionalmente fenomeni neurotossici transitori legati all'instillazione locale del farmaco.

Il *tropicamide*, prodotto sintetico derivato dall'ac. tropico, viene usato alla concentrazione dello 0,5-1%; è un m. ad azione rapida e di breve durata (30 min-4 h); praticamente non provoca reazioni collaterali ed è particolarmente utile, data appunto la rapidità d'azione e la breve durata dei suoi effetti, quando si voglia ottenere una midriasi a scopo diagnostico (esame del fondo oculare, fluoroangiografia retinica, etc.).

In effetti, tutti questi m. sono pure cicloplegici ed hanno, anche se in minor misura, le stesse indicazioni e controindicazioni dell'atropina.

Midriatici simpaticomimetici

I più comuni farmaci di questo gruppo, impiegati come m., sono l'*adrenalina* e la *fenilefrina*.

Le soluzioni di adrenalina (cloridrato, tartrato e bitartrato) si alterano facilmente per ossidazione se esposte all'aria e alla luce, specie se mantenute in ambiente alcalino; prendono allora gradualmente una tinta scura perdendo parte della loro attività.

Per quanto riguarda l'impiego oculistico come m., a scopo diagnostico o per evitare sinechie posteriori in caso di iridocicliti, l'adrenalina si instilla in concentrazioni dell'1-2% e il suo effetto si manifesta in 15 min ca. All'effetto midriatico si associano altri fenomeni, come un'intensa vasocostrizione della congiuntiva, seguita da una vasodilatazione passiva e ipotono oculare, purché il soggetto non presenti un angolo iridocorneale stretto, nel qual caso si potrebbe avere la chiusura dell'angolo per la midriasi con insorgenza di un glaucoma acuto. Il meccanismo con cui il farmaco provocherebbe tale ipotono è ancor oggi oggetto di discussione.

Raramente possono associarsi cefalea, dolenzia oculare, ansietà, palpitazioni e tremori. Il farmaco va usato con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari ipertensive.

L'instillazione di adrenalina è in grado di accentuare considerevolmente la midriasi da farmaci parasimpaticolitici e caratteristica importante è la persistenza della sua azione dopo apertura chirurgica della camera anteriore, probabilmente per un effetto inibente la sintesi delle prostaglandine.

Il farmaco, oltre che per instillazione, si può usare per via sottocongiuntivale (soluzione 1‰) e per introduzione diretta in camera anteriore.

La *fenilefrina cloridrato* è un'amina simpaticomimetica sintetica. Le indicazioni, le controindicazioni e gli effetti collaterali sono quelli dell'adrenalina. La soluzione generalmente usata a scopo midriatico è quella al 10%, ma per rompere delle sinechie iridolenticolari o dilatare pupille che resistono all'atropina può occasionalmente essere usata al 36%. La pupilla comincia a dilatarsi dopo 10 min dall'instillazione e l'effetto dura 4-5 h.

La fenilefrina non svolge alcuna azione sull'accomodazione, sul riflesso fotomotore, sulla pressione oculare, e la midriasi prodottasi resiste dopo apertura della camera anteriore, per cui se ne consiglia l'uso prima di un intervento di estrazione di cataratta.

La *cocaina* rientra in questo gruppo agendo come simpaticomimetico indiretto. Si usa generalmente sottoforma di cloridrato a concentrazioni dall'1 al 10%. La dilatazione s'inizia dopo 5-10 min dall'instillazione, si riduce in alcune ore ed è abolita dall'eserina e dalla pilocarpina. Il riflesso fotomotore è sempre conservato. Contemporaneamente alla midriasi e all'azione anestetica corneocongiuntivale si hanno ischemia congiuntivale e allargamento della rima palpebrale, mentre l'azione sull'accomodazione varia secondo gli individui. Rare sono le manifestazioni di pallore, angoscia e sincope. La cocaina può dar luogo a lesioni corneali (cheratite puntata).

Bibliografia

Ellis P. P., *Ocular Therapeutics and Pharmacology*, 1978, Mosby, St. Louis.
Morone G., *La pupilla*, 1960, Soc. Edit. Idea, Roma.
Paliaga G. P., *I vizi di rifrazione. Diagnosi e correzione*, 1971, 2 ed., Minerva Medica, Torino.

MASSIMO G. BUCCI E NICOLA PESCOSOLIDO

MIELE

F. *miel.* - I. *honey.* - T. *Honig.* - S. *miel.*

È il prodotto di elaborazione di diverse specie di api (*Apis mellifera* L., *Apis ligustica* L., etc.), insetti imenotteri appartenenti alla famiglia delle Apidee. In farmacia si distinguono due qualità di miele: m. comune e m. depurato.

Il m. comune (m. greggio, m. vergine, m. naturale), se è recente è un liquido denso, sciropposo, trasparente, di colore bianco-giallognolo, più o meno intenso, di odore aromatico caratteristico e di sapore dolce gradevole; *d* 1,41-1,44. Dopo un certo tempo diviene torbido, granuloso, oppure si rapprende in un magma cristallino, bianco. Si scioglie nell'acqua, cui conferisce lieve reazione acida, e nell'alcol a 80°.

La composizione del m. varia, naturalmente, secondo la provenienza e, specialmente, secondo le sostanze (nettare, polline di fiori diversi, etc.) di cui si sono nutrite le api produttrici. In genere il m. è costituito dal 75-80% di levuloso e di destroso, dallo 0,5-8% di saccaroso, dall'1-10% di destrina. Il contenuto di acqua è pari all'8-22%. Può contenere granuli di polline, residui di cera, sostanze proteiche. Depurato di queste sostanze, che possono facilitarne l'alterazione, diventa m. depurato (m. despumato, m. chiarificato), il quale presenta densità diverse, che dipendono dai vari metodi di depurazione.

Il m. costituisce un alimento di notevole importanza poiché, come s'è detto, risulta composto in buona parte da zucchero invertito; non ha usi terapeutici, anche se in medicina popolare viene spesso impiegato, sciolto nel latte, come emolliente ed espettorante nelle malattie dell'apparato respiratorio (tosse, raucedine, etc.).

RED.

MIELENCEFALO

F. *myélencéphale.* - I. *myelencephalon.* - T. *Myelencephalon.* - S. *mielencéfalo.*

Il mielencefalo è una delle vescicole che si formano durante lo sviluppo dell'encefalo, quando si giunge allo stadio di 5 vescicole, per la suddivisione del rombencefalo in metencefalo (cranialmente) e m. (caudalmente). Il m. rappresenta quindi la V vescicola encefalica e confina in alto con la IV vescicola (metencefalo), in basso col midollo spinale; tali limiti, però, non sono molto precisi, in quanto il passaggio verso il metencefalo e verso il midollo spinale avviene gradualmente.

Durante lo sviluppo del m. si ha un massimo accrescimento verso la parte ventrale, che verrà a formare il bulbo o midollo allungato, mentre le parti laterali verranno a formare i peduncoli cerebellari inferiori. La cavità contenuta nel m. contribuisce alla formazione del IV ventricolo.

La volta del m. non forma (tranne che nel tratto più caudale) sostanza nervosa, ma persiste come una lamina a struttura epiteliale (ependima), che rappresenta la lamina corioidea (inferiore nell'uomo). Quest'ultima, con la pia madre con la quale è a contatto, viene a formare la membrana otturatoria del IV ventricolo. Per l'abbondanza di vasi sanguigni della pia madre si formeranno, quindi, i cosiddetti villi corioidei che daranno poi origine ai plessi corioidei. Negli animali superiori (Mammiferi), la membrana otturatoria della parte centrale e inferiore si atrofizza dando luogo al forame di Magendie.

V. anche: ENCEFALO (V, 1724).

RED.

MIELITE INTERSTIZIALE DEL MIDOLLO OSSEO

F. *myélite interstitielle de la moelle osseuse.* - I. *interstitial myelitis of bone marrow.*

La possibile esistenza di mielopatie involutive da primitiva alterazione della porzione vasculostromale del midollo osseo e da secondario danno parenchimale leucotrombocitopoietico è stata prospettata già molti anni fa.

Vari AA. ne vedevano la patogenesi in un processo di tipo reattivo-flogistico da Rohr definito *mielite interstiziale cronica* e l'etiologia in *noxae* fisiche (radiazioni ionizzanti), chimiche (sostanze tossiche e medicamentose) e biologiche (processi infettivi virali e batterici, neoplastici, disreattivi, dismetabolici, disendocrini). Questa interpretazione si basa su un reperto midollare caratteristico: l'elevato numero di plasmacellule, di cellule reticolari, di macrofagi, di cellule adiposo-stromali, di mastcellule tessutali, di cellule linfoidi, le une o le altre prevalenti nelle diverse fasi evolutive. A carico delle serie granuloblastiche, di quella eritropoietica e dei megacariociti si osservano nel contempo segni di inibizione maturativa prima, di riduzione poi.

Si tratta di forme a carattere evolutivo cronico, in cui la lesione midollare, prima circoscritta e alternata a zone attive ipercellulari, va poi estendendosi ed aggravandosi con il persistere e con il ripetersi della *noxa* patogena fino all'ipotrofia finale del parenchima emopoietico e alla conseguente pancitopenia.

Il decorso è cronico, con possibile *exitus* nelle forme più inveterate e gravi, mentre in quelle recenti, con lo scomparire della causa, può aversi un completo ripristino funzionale: altre volte si va verso una guarigione incompleta potendo residuare un'insufficienza midollare relativa.

Negli anni, molti sono stati i rimaneggiamenti di questo capitolo di emopatologia che pure sembrava chiaramente delineato.

I crescenti progressi nelle conoscenze sulla fisiopatologia delle cellule staminali sono stati sempre più decisamente applicati alla patogenesi delle ipoplasie midollari, tanto da far passare in secondo piano il meccanismo testé esposto, e far ritenere che tutte le mielopatie involutive, idiopatiche e secondarie, passino attraverso una lesione diretta di tali cellule.

Tuttavia recenti ricerche sperimentali e cliniche hanno richiamato l'attenzione degli studiosi sul microambiente midollare e sulla sua fondamentale importanza per lo sviluppo e la vitalità delle cellule emopoietiche, tanto dei compartimenti staminali, quanto di quello maturativo (Tavassoli). Si è potuto riconoscere che lo stato del microambiente condiziona anche l'attecchimento definitivo dei trapianti midollari.

Knospe e Crosby sottolineano come l'alterata microcircolazione sinusoidale midollare per danno vascolare, immunitario o di altra natura, possa determinare l'insufficienza della cellula staminale. Le radiazioni ionizzanti determinano tipicamente ipoplasia midollare mediata attraverso un'azione sui sinusoidi midollari. Le alterazioni da esse indotte hanno una durata variabile in rapporto alla dose, fino a diventare permanenti.

E così, nella patogenesi dell'aplasia midollare, si riparla di primitiva lesione vasculostromale con il termine di *sinocapillaropatia midollare* (Umehara *et al.*).

D'altra parte si acquisiscono elementi nuovi e più completi circa il significato della ricca partecipazione cellulare connessa al processo reattivo-infiammatorio, la quale non è soltanto relativa alla riduzione degli elementi propri della mielopoiesi, ma è assoluta, per reale aumento dei diversi elementi cellulari. Le *plasmacellule* di solito si raccolgono in piccoli nidi disseminati lungo i cordoni parenchimali, o si dispongono a manicotto attorno ai vasi, o sono sparse e, usualmente, accompagnano le infezioni croniche e le condizioni iperimmuni. Le *cellule reticolari* sono implicate nella reazione, nell'edema e nel processo immunitario assieme agli *istiociti*, che peraltro sono significativi di pregressa emorragia. Le *mastcellule*, con la loro degranulazione, liberano istamina, eparina, serotonina, ac. ialuronico ed enzimi vari inducendo edema locale e permettendo la fissazione e l'inattivazione degli agenti tossici (Selye): usualmente intervengono nei processi flogistici e nei fenomeni anafilattici. Le *cellule linfoidi* assumono disposizione sia nodulare sia diffusa, e il loro aumento può costituire un semplice epifenomeno, significativo di una partecipazione al processo flogistico oppure esprimere un preciso coinvolgimento nell'involuzione midollare con responsabilità attiva nell'inibizione funzionale delle cellule (*suppressor lymphocytes*: Hoffman *et al.*; Shahidi).

Un contributo fondamentale al problema è stato portato dall'introduzione, nello studio istologico midollare, della tecnica delle sezioni sottili per inclusione in resine sintetiche. Mentre con il metodo convenzionale, nei passaggi per decalcificare il frammento bioptico osteomidollare e includerlo in paraffina, ineluttabilmente si provocavano alterazioni anche forti del tessuto midollare, tali da mascherare o modificare alcuni pur importanti aspetti, la nuova tecnica consente una visione più aderente alla realtà strutturale e un migliore riconoscimento delle cellule (Te Velde e Haak; Ascari *et al.*; Heimpel).

È stato così possibile verificare che nelle aplasie sono realmente presenti gli aspetti flogistici e che la prognosi è tanto peggiore quanto maggiore è la quantità di linfociti, di plasmacellule e di cellule non mieloidi in genere. La sola osservazione, su sezioni incluse in paraffina, di piccoli frustoli provenienti da materiale aspirato e non da frammento osteomidollare può non evidenziare le alterazioni vasculostromali. Tuttavia, ove si disponga solo di questo materiale, occorre affiancare allo studio istologico convenzionale quello citologico su materiale aspirato da puntura, che, se è insufficiente per suffragare con sicurezza la diagnosi di ipoplasia, è estremamente eloquente per quanto riguarda la componente «infiammatoria» (fig. 1).

Fig. 1. Quadro di mielite interstiziale: nel materiale aspirato per puntura bioptica della cresta iliaca di soggetto con ipoplasia midollare insorta dopo radioterapia per carcinoma mammario, si osservano plasmacellule e mastcellule tessutali disposte lungo un cordone vasculostromale. (*Osservazione Ferrara*).

Allo stato delle cose, si può affermare che almeno una parte dei casi di ipoplasia midollare (se non molti di essi, come parrebbe per l'elevata frequenza delle alterazioni istologiche di tipo «mielitico») riconosce una patogenesi indiretta, primitivamente vasculostromale. In ciò concordano anche quelli (come Bernard *et al.*) che non ritengono i reperti midollari sufficientemente dimostrativi di un interessamento flogistico del tessuto di sostegno.

Per le modificazioni del microambiente, i compartimenti staminali subiscono alterazioni quantitative e qualitative di grado variabile, modificazioni o inibizioni di crescita che possono culminare nella loro deplezione o in un loro difetto funzionale.

È da ritenere che, a causa del danno vascolare, nemmeno le cellule staminali pluripotenti presumibilmente presenti nelle zone con emopoiesi conservata e apparentemente esaltata (*hot pockets*, Kansu e Erslev), caratteristicamente alternantisi con le zone aplastiche, riescano a ripopolare l'intero midollo o a suscitare foci di emopoiesi extramidollare. Ciò tende a indicare che il difetto principale delle ipoplasie risiede nel microambiente (Erslev). Si tratta, d'altra parte, di zone che contribuiscono molto poco all'equilibrio ematico perché, proprio per le modificazioni del microambiente, l'emopoiesi che in esse ha luogo è alterata, la maturazione è abnorme, la produzione è scarsamente efficace e la capacità funzionale globale del midollo osseo è ridotta, come è provato dai valori periferici e dagli studi di ferrocinetica.

Bibliografia

Ascari E., Magrini U., Castello A., *I rapporti fra microambiente ed emopoiesi con particolare riguardo ad una possibile patogenesi dell'aplasia midollare*, in *Atti 26° Congr. Naz. Soc. Ital. Ematologia*, 1977, Tipografia Viscontea, Pavia.

Bernard J., Levy J.-P., Varet B., *Hématologie*, 1976, Flammarion, Paris, p. 1639.
Boggs D. R., Boggs S. S., *Blood*, 1976, **48**, 71.
Douglas S. W., Adamson J. W., *Blood*, 1975, **45**, 55.
Ellman L., *Am. J. Med.*, 1976, **60**, 1.
Erslev A. J., *Aplastic Anemia*, in Williams W. J. *et al.*, *Hematology*, 1977, 2 ed., McGraw-Hill, New York.
Heimpel H., *Laboratory Aspects of Aplastic Anaemia*, in Geary C. G., *Aplastic Anaemia*, 1979, Baillière & Tindal, London.
Hoffman R., Zanjani E. D. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1977, **296**, 10.
Kansu E., Erslev A. J., *Scand. J. Haematol.*, 1976, **17**, 326.
Knospe W. H., Crosby W. H., *Lancet*, 1971, **2**, 20.
Krantz S. B., *N. Engl. J. Med.*, 1974, **291**, 345.
Rohr K., *Folia Haematol.*, 1936, **55**, 305.
Rohr K., *Sang*, 1948, **19**, 521.
Selye H., *The Mastcells*, 1965, Butterworths, Washington.
Shahidi N. T., *Br. J. Haematol.*, 1979, **43**, 163.
Storti E., Perugini S., *Le mielopatie involutive*, in *Atti 70° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1969, Pozzi, Roma.
Tavassoli M., *Exp. Hematol.*, 1975, **3**, 213.
Te Velde J., Haak H. L., *Br. J. Haematol.*, 1977, **35**, 61.
Thomas E. D., *Clin. Hematol.*, 1978, **7**, 429.
Umehara S., Yagi K. *et al.*, *Jpn. J. Clin. Hematol.*, 1973, **14** (Suppl.), 1264.
Williams D. M. *et al.*, *Semin. Hematol.*, 1973, **10**, 195.
Zucker S. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1974, **53**, 1132.

ANIELLO FERRARA

MIELITI

F. *myélites.* - I. *myelitides.* - T. *Myelitiden; Rückenmarkentzündungen.* - S. *mielitis.*

Definizione

Il termine mielite deve essere riservato esclusivamente ai processi flogistici, acuti e subacuti, del midollo spinale, in cui il complesso infiammatorio compare in maniera primitiva e domina il quadro istopatologico e clinico.

Generalità e nosografia

La delimitazione nosografica delle m. è tuttora incerta, anche se in passato il termine è stato usato in maniera indiscriminata e spesso attribuito a quadri di patologia midollare di origine non infiammatoria, per i quali il termine *mielopatia* appare più corretto. Il midollo viene isolatamente colpito dagli agenti infettivi piuttosto raramente, e in effetti solo nell'infezione da poliovirus e da *Herpes zoster*, per cui la m., come manifestazione neurologica isolata (*m. primitiva*), è evento clinico piuttosto eccezionale, specie dopo la scomparsa pressoché totale della poliomielite anteriore acuta in conseguenza della vaccinazione Sabin.

Nella grande maggioranza dei casi l'interessamento midollare si manifesta in una fase più o meno avanzata dell'evoluzione di infezioni che colpiscono primitivamente altre strutture del nevrasse, quali un'encefalite (encefalomielite), una radicoloneurite (mieloradicolite) oppure una meningite (meningomielite), realizzando il quadro di una *m. associata*.

Infine, i sintomi di sofferenza midollare infiammatoria, spesso unici segni di interessamento neurologico, possono comparire talvolta nel corso di processi infettivi extraneurologici (*m. secondaria*).

Etiopatogenesi

Gli agenti patogeni responsabili di un processo infiammatorio del midollo spinale sono assai numerosi e vengono riassunti nella tab. I.

Il midollo può essere raggiunto per diverse vie: *a*) per via ematica: forse la più frequente per la maggior parte dei virus, dei batteri e dei parassiti; *b*) per via nervosa: attraverso i nervi periferici, come accade per il virus varicella-zoster e quello della rabbia; *c*) per contiguità: da focolai settici spinali o meningei; *d*) dall'esterno: in occasione di traumi aperti.

Nelle forme parainfettive e postvaccinali non è in gioco evidentemente una diretta localizzazione batterica o virale, ma sembra piuttosto documentata una reazione di ipersensibilità che coinvolge il tessuto nervoso.

Nell'ambito di un'etiologia così vasta, va precisato che la vulnerabilità midollare è dovuta, in ordine di frequenza, alle seguenti modalità patogenetiche:

1) reazione flogistica immunoallergica, attivata da infezioni generali virali o da vaccinazioni. Si verifica nelle cosiddette forme glioperivenose postinfettive (rosolia, morbillo, varicella, parotite) e postvaccinali (antivaiolosa e antirabbica), in cui la sintomatologia neurologica midollare può apparire anche come isolata o primitiva;

2) infezioni virali neurotrope: un interessamento primitivo del midollo è determinato dalla localizzazione dei poliovirus nelle corna anteriori (poliomielite anteriore) e del virus varicella-zoster nei gangli spinali, che costituiscono un'unità anatomofunzionale con le radici e le corna posteriori (*poliomielite posteriore* o *zonatosa*). Gli altri virus neurotropi (ECHO, coxsackie, etc.) interessano il midollo quasi costantemente in associazione con altre strutture del S.N.C. (encefalo, meningi);

3) infezioni meningee subacute: interessano secondariamente, per contiguità, gli strati più esterni del midollo, in prevalenza la sostanza bianca, come accade, ad es., nella lue meningovascolare midollare;

4) la localizzazione di altri agenti infettivi costituisce non solo un evento raro, come già detto, ma anche un episodio clinico poco indicativo ai fini della definizione etiologica, che per lo più è operatoria o autoptica.

TAB. I. AGENTI PATOGENI RESPONSABILI DI PROCESSI INFIAMMATORI DEL MIDOLLO SPINALE

Mielite primitiva:	poliovirus;	
	Herpes zoster	
Mielite associata:	virus ECHO;	
	virus coxsackie;	
	Arbovirus;	
	virus citomegalico;	
	virus *Herpes simplex*;	
	virus della rabbia;	
	virus della malattia di Jakob-Creutzfeldt (?)	
Mielite secondaria:	mieliti immunoallergiche (postinfettive e postvaccinali);	
	da batteri (piogeni, brucella, tbc);	
	da spirochete (treponema, leptospire);	
	da rickettsie (tifo esantematico);	
	da funghi (actinomiceti, aspergilli, coccidioidi, torule);	
	da parassiti:	
	protozoi:	toxoplasmi;
		plasmodi della malaria;
		tripanosomi;
		amebe;
	metazoi:	trichine;
		echinococchi;
		schistosomi;
		cisticerchi

Anatomia patologica

In relazione all'estensione del processo infiammatorio si distinguono: *m. a focolaio*, dove la lesione è unica e isolata nel parenchima midollare (ascesso midollare, gomma, tubercoloma); *m. disseminate*, con focolai multipli e diffusi a tutto il midollo. In rapporto alla localizzazione longitudinale si descrivono: la *m. trasversa*, che può essere *completa*, se la lesione interessa a tutto spessore 2-3 segmenti midollari, o *incompleta*, se la lesione è parziale. Se il processo interessa esclusivamente la sostanza grigia, il quadro è quello di una *poliomielite*; se invece è prevalentemente interessata la sostanza bianca, il quadro viene definito *leucomielite*.

Macroscopicamente, nel caso più frequente della m. trasversa, il midollo appare congesto, edematoso e rammollito, di colorito grigio-rossastro a livello dei segmenti coinvolti. Nei casi di m. disseminata, la localizzazione macroscopica delle singole lesioni è più difficile e, solo se i processi flogistici sono molto intensi, il midollo appare diffusamente iperemico ed edematoso.

Istologicamente, la reazione infiammatoria appare caratterizzata da modificazioni di tipo progressivo e regressivo. Le prime consistono in : *a*) infiltrati infiammatori degli spazi perivasali di Virchow-Robin, costituiti da polimorfonucleati e, in fase più avanzata, da mononucleati (linfociti e macrofagi); *b*) reazione gliale con iperplasia e proliferazione microgliale in forma di piccoli accumuli perivasali (*noduli microgliali*) e perineuronali (*satellitosi*) e con attivazione astrogliale in senso riparatore (*gliosi anisomorfa*).

I processi regressivi riguardano le cellule nervose con aspetti di rigonfiamento e tigrolisi fino alla colliquazione e alla neuronofagia da parte della microglia. Le fibre mieliniche presentano demielinizzazione segmentale con rigonfiamento e irregolarità dei relativi assoni.

In rapporto alle varie specifiche etiologie si potranno riconoscere aspetti particolari, quali la colliquazione purulenta nell'ascesso, i granulomi specifici (gomma, tubercoloma), la presenza di parassiti o di inclusioni nucleari o citoplasmatiche in alcune forme virali.

Sintomatologia

Nell'ambito delle forme primitive per quanto concerne la poliomielite anteriore acuta si rimanda a POLIOMIELITE. Una menzione particolare merita la *m. da Herpes zoster*: mentre è pressoché costante il reperto anatomopatologico di infiltrati infiammatori nelle corna posteriori e, meno frequentemente, nelle corna anteriori, i segni clinici si evidenziano in una percentuale relativamente modesta di casi. I segni midollari, se presenti, precedono di qualche giorno le lesioni cutanee e sono caratterizzati da deficit motori di tipo periferico, corrispondenti ai metameri midollari lesi, ovvero da segni di sofferenza delle vie lunghe (para- o tetraparesi) e turbe sfinteriche; molto più raramente si realizza il quadro della m. trasversa.

Nell'ambito dell'eterogeneo aspetto delle m. secondarie o associate debbono essere prese in considerazione le seguenti forme cliniche: m. trasversa, m. ascendente tipo Landry, m. a focolaio, encefalomielite progressiva subacuta.

Mielite trasversa

È il quadro clinico di più frequente osservazione ed è legato prevalentemente a forme postinfettive e vaccinali. Insorge 7-15 giorni dopo la malattia infettiva o la vaccinazione (specie antirabbica); più raramente, la m. trasversa è di origine erpetica o costituisce l'esordio di un'encefalomielite virale. Si riconosce infine una *m. acuta spontanea*, in cui non è identificabile un agente infettivo, né all'anamnesi è rintracciabile un precedente morboso che giustifichi l'ipotesi immunitaria.

Il decorso, indipendentemente dalle varie etiologie, è uniforme.

Possono precedere la sintomatologia neurologica, o accompagnarvisi, sintomi generali: malessere, febbre, dolori muscolari diffusi. Nel volgere di pochi giorni, più raramente con modalità apoplettiforme, s'instaura quindi una paraparesi che può evolvere in paraplegia. In questa fase sono presenti spesso dolori rachidei, localizzati ai segmenti interessati e irradiati talora metamericamente; le giunzioni cervicotoracica e toracolombare sono più frequentemente in causa. Il deficit motorio è dapprima accompagnato da flaccidità e areflessia ed associato a turbe delle sensibilità superficiali e profonde con livello corrispondente al più alto segmento midollare interessato, e a turbe sfinteriche rettali e vescicali, a carattere ritentivo. Precocemente compaiono turbe trofiche in forma di decubiti sacrali e calcaneari che, unitamente alle infezioni vescicali, sono causa di fatti settici che per lo più conducono a morte nel giro di pochi giorni o settimane.

Le turbe del trofismo muscolare compaiono solo dopo qualche settimana e sono poco evidenti nelle localizzazioni dorsali, mentre assumono rilievo in quelle cervicali e soprattutto lombari (paraplegia amiotrofica). Nei casi meno gravi si ha la possibilità di un'evoluzione cronica con spasticità e fenomeni di automatismo midollare.

Nelle lesioni trasverse incomplete si possono osservare sindromi deficitarie localizzate a un solo arto o dissociate, mentre i disturbi sensitivi sono di estensione e intensità limitata.

Nella fase acuta la rachicentesi può evidenziare segni di blocco liquorale e l'esame del liquor presenta generalmente segni di flogosi con pleiocitosi (10-50 elementi figurati/mm^3) e iperalbuminorrachia.

Mielite ascendente tipo Landry

È una modalità di evoluzione clinica che si può osservare sia nelle m. di diversa etiologia, sia in altre forme, ad es. le poliradicoloneuriti. La sintomatologia di sofferenza midollare, dapprima solo sensitiva, quindi anche motoria, presenta una rapida evoluzione caudocraniale, iniziando agli arti inferiori e successivamente coinvolgendo gli arti superiori, il diaframma e i muscoli della faccia. Può rendersi necessaria, in tali casi, un'assistenza rianimatoria.

Mieliti a focolaio

L'ascesso, la gomma luetica e il tubercoloma, pur nella loro rarità, realizzano i quadri più frequenti di m. a focolaio. La sintomatologia esprime i segni e i sintomi di una lesione «occupante spazio» endomidollare: «livello sospeso» delle sensibilità, para- o tetraparesi, eventuale dissociazione siringomielica, segni di blocco liquorale con dissociazione albumino-citologica. L'accertamento mielografico orienta verso la diagnosi di una neoformazione intramidollare, essendo i segni infiammatori generali scarsissimi o assenti. L'intervento chirurgico chiarisce la reale natura della lesione.

Encefalomielite progressiva subacuta

Molto recentemente (Whitely, 1976) è stata rivolta l'attenzione ad una rara forma di encefalomielite subacuta, progressiva, a etiologia sconosciuta, caratterizzata clinicamente da rigidità del tronco e degli arti con intermittenti massive contrazioni miocloniche. La malattia si protrae anche oltre un anno in assenza completa di segni di interessamento encefalico. Il liquor presenta una modesta reazione linfocitaria. Il reperto anatomopatologico, evidente soprattutto al livello cervicale, è di tipo infiammatorio ed è caratterizzato da marcata infiltrazione linfocitaria intorno ai piccoli vasi, con diffusa perdita neuro-

nale, che peraltro risparmia i motoneuroni; è presente gliosi reattiva.

Un quadro patologico analogo fu descritto nel 1956 come «neuronite spinale subacuta mioclonica» (Campbell).

Diagnosi

Quando i sintomi e i segni di interessamento midollare si accompagnano a quelli infiammatori generali (febbre, alterazioni umorali), la diagnosi di m. non è, in genere, difficile. I dati liquorali (aumento dell'albumina e delle cellule, aumento della frazione elettroforetica γ) confermano la diagnosi.

Più indaginosa e spesso infruttuosa la ricerca dell'agente etiologico. Se non aiutano precisi dati epidemiologici e reperti obiettivi (ad es. lesioni erpetiche), soltanto difficili ricerche immunologiche, microbiologiche e virologiche sono in grado di aiutare nella diagnosi. Se i sintomi generali sono scarsi o sono stati fugaci, tanto da non essere svelabili all'inchiesta anamnestica, la diagnosi pone problemi differenziali nei confronti dell'ematomielia (esordio improvviso dopo un trauma o uno sforzo fisico, con liquor spesso ematico o xantocromico) e dei tumori midollari (evoluzione molto lenta e graduale). In questi casi la mielografia è in grado di definire il problema diagnostico, anche se va tenuta presente la possibilità di mielografia positiva in casi di m. trasversa con spiccato edema. In alcuni casi può porsi pertanto l'indicazione alla laminectomia esplorativa e decompressiva, specie se la sintomatologia evolve in modo subacuto.

Terapia

La terapia etiologica è subordinata evidentemente all'individuazione dell'agente specifico che consente, ove possibile, la scelta del chemioantibiotico elettivo. Per quanto concerne la terapia delle forme virali, l'efficacia dell'amantadina (600-800 mg/*die*) e della isoprinosina (3 g/*die per os*) resta tuttora dubbia; limitatamente alle forme erpetiche sono state impiegate la idossuridina (100 mg/kg/*die*, endovena) e la citarabina (ARA-C) (10-100 mg/m²/*die*): il loro uso è limitato dall'altissima tossicità; recentemente un buon effetto contro l'*Herpes simplex*, senza alta tossicità, è stato documentato per l'adenina-arabinoside (vidarabina o ARA-A) alla dose di 15 mg/kg/*die* (Ch'ien *et al.*, 1976; Whitley *et al.*, 1977).

La terapia sintomatica con steroidi e diuretici, con finalità antiedemigena, deve sempre essere instaurata precocemente al fine di ridurre gli effetti compressivi del focolaio infiammatorio. Il trattamento steroideo assume poi significato di terapia etiopatogenetica nelle forme glioperivenose. Inoltre è indispensabile, come in tutte le lesioni midollari, la messa in opera tempestiva di interventi volti alla prevenzione dei decubiti e delle infezioni delle vie urinarie, da cui spesso dipende la prognosi.

Bibliografia

Adams R. D., Victor M., *Myelitis*, in *Principles of Neurology*, 1977, McGraw-Hill, New York, p. 469.
Alvord E. C. jr., *Acute Disseminated Encephalomyelitis and «Allergic» Neuroencephalopathies*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, IX, 1970, North-Holland, New York, p. 500.
Ch'ien L. T., Whitley R. J. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 1976, **133**, Suppl. A184.
Dodge P. R., *Transverse Myelitis and Myelopathy*, in *Cecil-Loeb Textbook of Medicine*, 1979, Saunders, Philadelphia, p. 811.
Loeb C., Dagnino N., *Mieliti e mielopatie*, in Fazio C., Loeb C., *Neurologia*, 1977, Universo, Roma, p. 676.
Whitely A. M., *Brain*, 1976, **99**, 27.
Whitley R. J. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1977, **297**, 289.

CARLO LOEB E NICOLA DAGNINO

MIELOFIBROSI E OSTEOMIELOSCLEROSI

F. *myélofibrose et ostéomyélosclérose.* - I. *myelofibrosis and osteomyelosclerosis.* - T. *Markfibrose und Knochenmarksklerose.* - S. *mielofibrosis y osteomielosclerosis.*

SOMMARIO

Definizione e classificazione

Si tratta di un'emopatia caratterizzata fondamentalmente da: *a*) sostituzione del midollo emopoietico con tessuto fibroso (*mielofibrosi*) o con tessuto osseo (*osteomielosclerosi*); *b*) mielopoiesi extramidollare; *c*) presenza nel sangue circolante di elementi immaturi pertinenti alle tre serie, eritro- leuco- e trombocitopoietica, cui spesso si associano anemia e leucocitosi, mentre il numero delle piastrine, elevato o normale all'inizio, è usualmente ridotto nelle fasi avanzate.

Quando la manifestazione morbosa è completa, per la contemporanea presenza dei tre gruppi di alterazioni suindicate (e in questo caso si parla di malattia di Heuck), la sua definizione è semplice e chiara. Qualche perplessità, invece, può sorgere quando una delle componenti della triade sintomatologica sia poco evidente, al punto da sfuggire ove non ricercata accuratamente, o manchi del tutto. Tale perplessità nasce dalla diversa valutazione dell'importanza diagnostica delle alterazioni trovate; e la stessa molteplicità e varietà di sinonimi con cui la malattia è stata indicata sta a significare che di volta in volta si è attribuita particolare rilevanza descrittiva e interpretativa all'una o all'altra espressione patologica.

Infatti, un gruppo di sinonimi (m., o., appunto, osteosclerosi, osteomieloreticulosi, mielosclerosi ed emopoiesi extramidollare, necrosi midollare con mielopoiesi extramidollare e leucoeritroblastosi) fa riferimento alla lesione midollare, un altro gruppo (metaplasia mieloide idiopatica della milza, splenomegalia mieloide dell'adulto, splenomegalia con trasformazione mieloide, splenomegalia mieloftisica, splenomegalia senza mielocitemia, splenomegalia con anemia, splenomegalia con anemia e mielemia, splenomegalia mieloide con osteosclerosi, mielosi epatosplenica aleucemica, epatosplenomegalia megacariocitica mieloide con sclerosi del midollo osseo, sindrome mieloproliferativa con metaplasia della milza ed evoluzione verso la fibrosi midollare massiva) alla mielopoiesi extramidollare; un altro gruppo ancora (leucemia aleucemica, pseudoleucemia, pseudoleucemia mieloide, mielosi cronica aleucemica, mielosi atipica, leucemia osteosclerotica, leucemia atipica con osteosclerosi, mielosi aleucemica con osteosclerosi, mielosi megacariocitica, mielosi aleucemica megacariocitica, leucanemia, anemia leucoeritroblastica, leucoeritroblastosi, anemia splenica mieloide, anemia osteosclerotica, insufficienza midollare cronica) al quadro ematico.

In tale grande varietà descrittiva l'elemento centrale, caratteristico per identificare la malattia ed evitare perplessità diagnostiche e terapeutiche può essere visto sostanzialmente in due momenti: o nella lesione midollare o nella mielopoiesi extramidollare.

Nell'opinione più corrente, che ricalca poi quella clas-

sica, la lesione midollare condiziona la diagnosi perché è l'espressione fondamentale ed essenziale della malattia che viene pertanto indicata comunemente con il termine m.

Con riferimento all'interpretazione della m. come malattia mieloproliferativa (v. sotto: *concezioni patogenetiche*), invece, il punto centrale viene da altri ritenuto la mielopoiesi extramidollare idiopatica.

Per Ward e Block il reperto di cloni organizzati di eritroblasti, di granuloblasti e di megacariociti in sede extramidollare, anzitutto nella milza e nel fegato, è sufficiente per la diagnosi indipendentemente dal quadro midollare che all'inizio può essere quello di una paniperplasia. Ma gli stessi AA. non mancano di sottolineare che già in fase precoce l'impregnazione argentica evidenzia un aumento delle fibre reticolari, crescente negli stadi successivi dell'atrofia-fibrosi e della m.-o., in cui è netto l'aumento anche delle fibre collagene.

Altri AA., pur considerando la malattia tra quelle mieloproliferative, ribadiscono l'importanza fondamentale della lesione midollare a fianco della mielopoiesi extramidollare. Così J. Bernard *et al.* individuano quella che essi indicano come «splenomegalia mieloide o metaplasia eritromieloide epatosplenica con m.», anche sulla base dell'evoluzione verso la mielosclerosi massiva a seguito della costante presenza di fibrosi midollare e addirittura di o., già nello stadio precoce, mieloproliferativo. Così, Gunz parla di m. come malattia mieloproliferativa caratterizzata da fibrosi midollare ingravescente oltre che da abnorme sviluppo dei precursori delle tre serie e da metaplasia mieloide della milza e del fegato. Così Adamson (1980), dopo aver sottolineato che la «metaplasia mieloide idiopatica» si caratterizza per la progressiva splenomegalia e per la progressiva fibrosi che gradualmente sostituisce gli elementi midollari, afferma che la diagnosi non può essere posta con certezza se non dopo una biopsia midollare la quale è essenziale per la definizione della malattia.

Ancora recentemente viene fissata (Reed, 1980), come passo diagnostico fondamentale, la dimostrazione dell'emopoiesi extramidollare, ritenuta caratteristica e peculiare della malattia nel concetto che il difetto primario risieda nello sviluppo di un clone cellulare proliferante in milza, fegato e linfonodi, usualmente siti inattivi nella vita postnatale. Ma, nel contempo, pur affermandosi che l'assenza di m. non inficia la diagnosi di metaplasia mieloide idiopatica, si riconosce che la fibrosi è di frequente riscontro, come spesso indicato dall'impossibilità di aspirare materiale in corso di mielopuntura, onde si conclude che la presenza di m. conforta notevolmente la diagnosi di metaplasia mieloide idiopatica.

Si deve tuttavia rilevare: *a*) che vi sono forme di m. che vanno esenti da mielopoiesi extramidollare (varietà parziale, tipo von Baumgarten-Asmann, di recente nuovamente definita come forma «acuta» o «maligna»); *b*) che la mielopoiesi extramidollare può essere suscitata da cause diverse: infettive, tossiche, etc. (Ferrara, 1957; Ward e Block, 1971; Sundberg, 1973), e così pure la m.; *c*) che l'indagine midollare rivela quasi sempre un certo grado di fibrosi fin dalla prima osservazione nei casi in cui la mielopoiesi extramidollare sembra isolata, il che fa presumere che la fibrosi, tendenzialmente progressiva e invadente, sia sempre presente, ma possa sfuggire data la sua caratteristica distribuzione zonale e, nel contempo, la limitata estensione del prelievo bioptico.

Tenuto conto di ciò, sembra potersi concludere che questa forma morbosa così complessa, e in gran parte tuttora misteriosa, debba essere preferibilmente indicata con il termine di m. e di o. («sindrome mielofibrotica-osteomielosclerotica» secondo il Dahlem Workshop del 1974) per indicare che l'espressione fondamentale, necessaria per la diagnosi, è rappresentata dalla lesione midollare (Ferrara, 1957; Storti e Perugini, 1968; Wintrobe, 1974; Gunz, 1977; Mauri, 1980); abbastanza importante è altresì il quadro ematico leucoeritroblastico con eritrociti «a goccia», mentre di significato puramente accessorio sono: la presenza di emopoiesi extramidollare in sede splenica, epatica e linfoghiandolare, il reperto di megatrombociti all'esame morfologico del sangue e il precedente anamnestico di policitemia vera (Rojer, Mulder e Nieweg, 1978).

Si distinguono: una *forma secondaria* (cioè dovuta a cause note, di natura diversa) e una *forma primitiva, idiopatica*; una *forma cronica*, piuttosto benigna, e una *forma acuta*, maligna.

Sull'esatta posizione e autonomia della forma primitiva sono state espresse vedute diverse da parte di autorevoli ricercatori. Ciò dipende essenzialmente dall'interpretazione dei reperti anatomici, riguardanti sia le lesioni midollari sia le localizzazioni extramidollari.

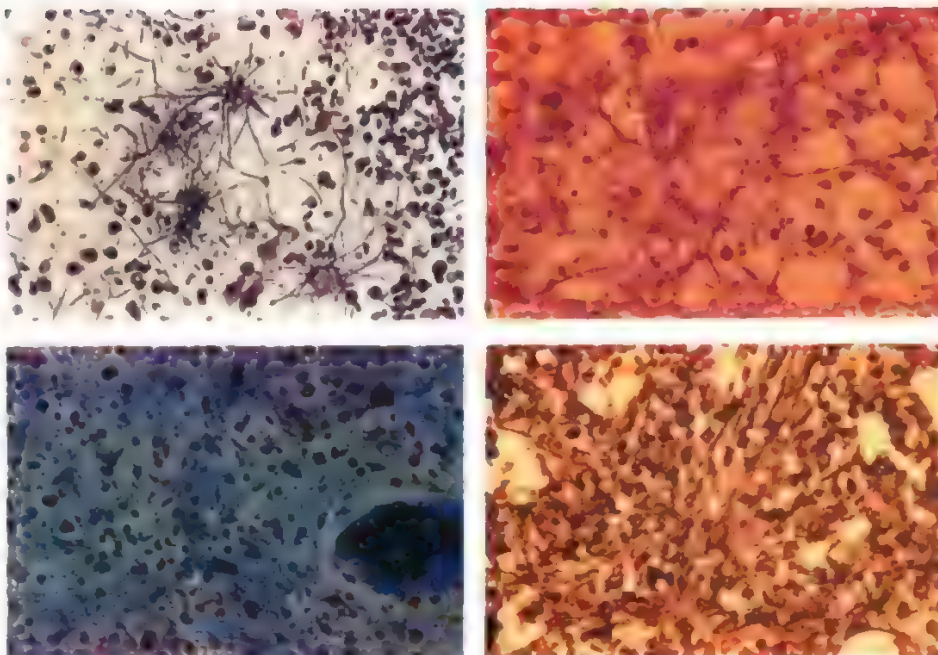
Caratteri morfologici

La ricostruzione degli eventi morfologici che si estrinsecano a livello del midollo osseo può essere realizzata, sia attraverso biopsie, sia mediante lo studio sistematico del cadavere. È noto, infatti, che l'interessamento scheletrico procede in maniera non uniforme, per cui, accanto a settori in cui l'affezione è evoluta, ve ne sono altri in cui non lo è affatto o è soltanto appena avviata.

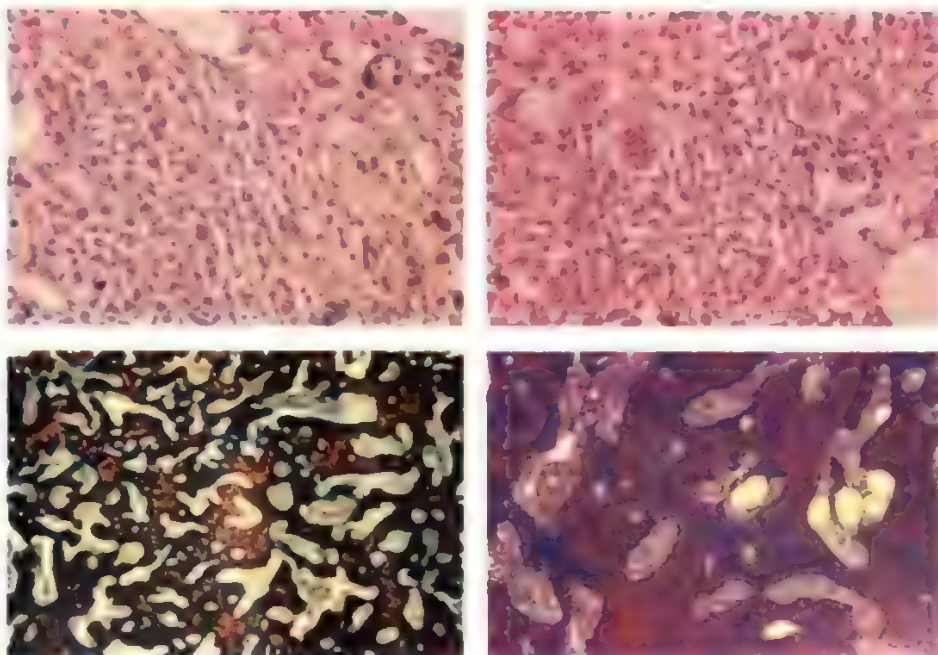
In una fase precoce, il reperto midollare corrisponde essenzialmente a quello di una grave lesione involutiva degli elementi propri, che risultano per la maggior parte scomparsi. Quelli superstiti appaiono in preda ad alterazioni regressive più o meno pronunciate, fino alla necrosi. Persistono, invece, le cellule proprie dello stroma reticolare, cui si associa una quota varia di plasmacellule, nonché di granulociti eosinofili e di mastociti. Il diradamento cellulare del midollo è reso ancora più evidente da una condizione di edema che si manifesta, talora, istologicamente, sotto forma di un tenue velamento di proteina coagulata che compenetra gli spazi interstiziali (mielite sierosa di Apitz, edema midollare di Waitz, G. Mayer e S. Mayer). Nelle sezioni colorate con la metodica di Weigert per la fibrina è di solito dimostrabile la presenza di tale sostanza sotto forma di filamenti isolati o riuniti in ammassi con disposizione a raggera. I capillari sinusoidali sono fortemente ectasici, varicosi e spesso contornati da stravasi emorragici, sebbene non sia facile rilevare lesioni di continuo della parete. Fresen richiama l'attenzione sul rilievo di degenerazione fibrinoide della parete dei piccoli vasi arteriosi.

A questa fase essudativa con regressione degli elementi propri del midollo, fa seguito la proliferazione di cellule reticolari stromali attivate, le quali si accompagnano con una quota variabile, a seconda dei casi, di granulociti eosinofili, di plasmacellule, di mastociti e di cellule grandi con nucleo gemmante di individuazione incerta. Infatti, mentre taluno (Rohr) ha sostenuto che siffatti elementi non siano dissimili, o addirittura si identifichino con cellule di Sternberg, altri AA. hanno recato dati probativi atti a dimostrare la loro appartenenza alla serie megacariocitica (Beyreder e Rieder; Ferrara; Sundberg).

Il midollo osseo, così modificato nell'aspetto, evolve progressivamente verso la sclerosi. Questa si ordisce, di regola, secondo le modalità stabilite da Roessle per l'or-

Fig. 1. Caratteri morfologici della m. *In alto, a sinistra*: mielite siero-fibrinosa con grave rarefazione degli elementi propri del midollo. Colorazione secondo Weigert per la fibrina; 250 ×. *In alto, a destra*: rarefazione degli elementi midollari e comparsa di feltro fibrillare paS-positivo. Colorazione secondo Hotchkiss-McManus; 250 ×. *In basso, a sinistra*: rarefazione degli elementi midollari e comparsa di feltro fibrillare colorabile con la metodica di Mallory. Colorazione secondo Mallory; 250 ×. *In basso, a destra*: sostituzione degli elementi del midollo da parte di una vivace proliferazione di cellule di tipo reticolare con fibrillogenesi argentofila. Impregnazione argentica secondo Gomori; 250 ×. (*Osservazione Ferrara e Ascenzi*).

ganizzazione dell'essudato nell'infiammazione sierosa. Nell'ambito degli spazi interstiziali, imbibiti dall'edema, e intorno alle cellule reticolari, compare un sottile feltro fibrillare (fig. 1). Si forma così un intreccio di fibre argentofile, dapprima sottili, quindi sempre più grossolane e riunite in fasci lievemente ondulati, le quali, infine, dimostrano le proprietà tintoriali riconosciute proprie del collageno. Il tessuto connettivo che sostituisce gli spazi midollari può rappresentare l'ultima tappa della condizione morbosa qui descritta. In questa evenienza si verifica una m. In altre occasioni, per motivi genetici non facilmente identificabili, la fibrosi midollare evoca un processo di ossificazione (fig. 2). Questa si verifica, di solito, secondo lo schema dell'ossificazione metaplastica. In questa seconda evenienza si verifica un'o. L'osso, infatti, diventa compatto, marmoreo, ma non fragile.

Alle alterazioni sclerotiche del midollo osseo fanno riscontro focolai emopoietici a livello della milza, del fegato e più raramente dei linfonodi e di altri distretti. L'emopoiesi ha carattere globale e trova la sua espressione più spiccata in sede lienale, onde la milza può anche raggiungere il peso di alcuni chilogrammi. A volte i focolai emopoietici possono assumere carattere neoplastiforme, inteso però soltanto nel senso della loro configurazione macroscopica. Sono stati così descritti noduli tumoriformi nel midollo osseo, nelle sierose, nella pelvi renale, nel testicolo, nell'epididimo, nel mesentere, nelle appendici epiploiche, nel fegato, nella milza, nei reni,

Fig. 2. Caratteri morfologici della m. e dell'o. *In alto, a sinistra*: il midollo osseo è sostituito da un tessuto di tipo granulomatoso nel quale dominano elementi di tipo reticolare e granulociti eosinofili. Colorazione ematossilina-eosina; 250 ×. *In alto, a destra*: aspetto spiccatamente polimorfo del tessuto granulomatoso di sostituzione per presenza di cellule giganti della serie megacariocitica. Colorazione ematossilina-eosina; 250 ×. *In basso, a sinistra*: trasformazione fibrosa del midollo associata a fitto intreccio di trabecole neoformate di osso primario. Colorazione secondo Mallory; 25 ×. *In basso, a destra*: aspetto particolare della sostituzione osteofibrosa del midollo. Colorazione Azan-Mallory; 50 ×. (*Osservazione Ferrara e Ascenzi*).

sull'epicardio (Lieberman *et al.*, 1965; Rohr, 1956; Shorey *et al.*, 1979).

Concezioni patogenetiche

Le vedute interpretative sulla natura delle forme primitive di m. e di o. sono state espresse in maniera non univoca da parte degli AA.

La concezione più antica è che le lesioni midollari rappresentino l'esito cicatriziale di un danno primitivo del midollo osseo, a seguito di un processo di tipo flogistico, del quale, nello studio del tessuto midollare, è possibile cogliere le tappe evolutive verso la fibrosi e l'o. In alcuni casi il processo flogistico può essere mediato da mastcellule tessutali (Udoji e Razavi, 1975), le quali, messe in posizione perivascolare, possono andare incontro a degranulazione per cause varie (irradiazioni, reazioni anafilattiche, etc.) e liberare istamina negli spazi tessutali, determinando, alla fine, aree di fibrosi midollare. Queste si alternano tipicamente ad aree iperplastiche e solo apparentemente tali per l'alta quota di emopoiesi inefficace che vi si svolge: si spiegano così i quadri iniziali non anemici e la comparsa abbastanza tardiva di anemia.

Conferme a questa concezione sono venute anche di recente da alcuni AA. che considerano le lesioni midollari una risposta normale a una varietà di stimoli abnormi (Ward e Block, 1971) e da altri che ammettono per la malattia un meccanismo autoimmune vista la presenza di immunocomplessi sui leucociti, oltre che la riproducibilità sperimentale del quadro patologico attraverso sensibilizzazioni proteiche (Lewis e Pegrum, 1978).

In passato è stato ipotizzato che l'emopoiesi extramidollare, quando presente (può anche mancare o instaurarsi più tardivamente), rappresenti una modalità di compenso, più o meno efficace, alla progressiva perdita del tessuto mielopoietico.

A tale interpretazione patogenetica sono state opposte le seguenti argomentazioni: *a*) la mielopoiesi extramidollare può iniziare quando il midollo osseo è ancora solo parzialmente danneggiato o addirittura iperplastico; *b*) non vi è rapporto tra grado di emopoiesi extramidollare e grado di anemia; *c*) non si verifica (o meglio, non sempre si verifica: Ferrara, 1955) mielopoiesi extramidollare nei casi di grave aplasia midollare, nei quali invece tale mielopoiesi sarebbe auspicabile; *d*) è possibile riscontrare emopoiesi extramidollare anche in soggetti con poliglobulia; *e*) non sempre si verifica scompenso emopoietico dopo splenectomia e roentgenterapia in casi di m. e di o. con mielopoiesi extramidollare splenica.

È stato così prospettato, per vie diverse e in contrasto con la surriferita veduta patogenetica, che l'alterazione midollare e l'emopoiesi extramidollare siano due espressioni coordinate di uno stesso processo morboso fondamentale la cui natura viene variamente considerata.

Un gruppo di tesi conferisce particolare significato alla proliferazione degli elementi reticolari, che, per la sua frequenza, costituisce un rilievo saliente nel quadro istologico.

Così la concezione della *reticulosi poliblastica* (Vaughan e Harrison; Heilmeyer e Begemann; Pantlen) ammette la possibilità della proliferazione della cellula mesenchimale multipotente, sia in senso fibrocitico-osteoblastico (responsabile dell'alterazione midollare), sia in senso mielopoietico (responsabile della iperplasia midollare e della mielopoiesi extramidollare).

Secondo la tesi dell'*osteomieloreticulosi*, sostenuta da Rohr, l'affezione va annoverata tra le reticulosi vere e proprie e, più precisamente, tra le reticulosi neoplastiche in riferimento alla classificazione di questo gruppo di malattie proposta dallo stesso A. La differente manifestazione, fibrotica nel midollo, emopoietica in sede extramidollare, dipenderebbe dal diverso grado di differenziazione del mesenchima reticoloistiocitario nella vita postnatale: a livello midollare, questo sarebbe di tipo adulto con funzione emopoietica e con capacità di indurre sclerosi; al di fuori del midollo esso sarebbe di tipo embrionale, con eventuale capacità di assumere funzione emopoietica. Rohr pensa che la proliferazione osteomielosclerotica oltrepassi di gran lunga i limiti di un semplice processo reattivo, onde la ritiene «neoplastica» nel significato, che egli chiaramente precisa, di rigenerazione difettosa con tendenza autonoma alla crescita, significato dal quale egli tiene peraltro nettamente disgiunto il concetto di malignità.

La presente tesi viene sostenuta da Rohr specialmente in base al carattere, a volte sarcomatoso, a volte granulomatoso, assunto dalla proliferazione midollare. La parentela con il morbo di Hodgkin è, per Rohr, molto stretta, con la sola differenza istogenetica che l'o. sarebbe appannaggio del sistema reticoloistiocitario degli organi mielopoietici, mentre la linfogranulomatosi trarrebbe origine dal sistema reticoloistiocitario degli organi linfopoietici.

I punti della concezione di Rohr che appaiono suscettibili di critica sono: *a*) la necessità di dover fare appello ad una diversa capacità evolutiva distrettuale del reticoloendotelio; *b*) la scarsa fondatezza della natura linfogranulomatosa per soli rilievi analogici, d'altra parte discutibili (Ferrara), aventi riferimento con i reperti midollari; *c*) il riscontro di reperti polimorfi del tutto analoghi in casi di mielosclerosi secondaria a fattori noti (come il benzolo); *d*) l'affermazione che il linfogranuloma sia affezione che, comunemente, trae origine dal solo tessuto linfopoietico.

Una concezione a parte è quella sostenuta da Bianchi, secondo il quale l'affezione è indotta da una sofferenza primitiva, di tipo produttivo, non riparativo, dello stroma del midollo, che si estrinseca in questa sede con sviluppo abnorme di elementi fibrillari reticolari a evoluzione collagena.

Secondo un'altra tesi, la m. va annoverata tra le malattie mieloproliferative (Dameshek; Dameshek e Gunz), e cioè nell'ambito di un gruppo di condizioni caratterizzate da proliferazione primitiva, in sede midollare ed extramidollare, di uno o più stipiti cellulari midollari. A seconda che siano interessate la serie eritropoietica, quella granulopoietica, quella megacariocitica ovvero, ancora, le cellule reticolari, vengono a realizzarsi forme diverse, ad andamento ora cronico (policitemia vera, leucemia mieloide cronica, trombocitemia, m.), ora acute (mielosi eritremica ed eritroleucemica, leucemia mieloide acuta, m. acuta). Partendo dal rilievo che le mielosi, acute e croniche, possono verificarsi in forma pura o mista, ovvero anche in successione (si vedano i concetti espressi da Di Guglielmo dal 1917), è stato prospettato per la m., il meccanismo patogenetico seguente (Dameshek e Gunz): il processo proliferativo sistemico, di natura ignota, ma presumibilmente neoplastica, interessa tutte le cellule del midollo osseo derivate dal mesenchima primitivo, provocando formazione in eccesso di eritroblasti, di granuloblasti, di megacariociti e di elementi reticoloistiocitari con evoluzione fibroblastica. Inizialmente possono verificarsi tutte le possibili combinazioni di reperti, con prevalenza, però, di quelli attinenti ad elementi maggiormente differenziati (cfr. la policitemia vera); quindi, successivamente, lo sviluppo del connettivo collagene tende a prendere il sopravvento (v. sotto). Il processo ha tuttavia la possibilità di soste nelle sue espressioni evolutive.

Il punto debole di queste tesi, una volta negato il significato reattivo, mutilante, della fibrosi stessa con esito in insufficienza midollare, è la necessità di invocare una proliferazione reticolare, consensuale a quella parenchimale, per spiegare la fibrosi dentro e fuori il midollo: si parla di un disordine della proliferazione e della differenziazione delle cellule staminali che possono evolvere in più direzioni, anche in quella fibroblastico-osteoblastica, onde un complesso intreccio di fenomeni iperplastici misti e — ove prevalga l'iperplasia fibroblastica — la depressione delle linee evolutive mieloidi e l'instaurarsi di una scleria midollare e talora di processi di neoformazione ossea (Mauri, 1980).

In effetti, la fibrosi midollare che si verifica nel corso di emoblastosi (leucemie acute e croniche, linfomi, policitemia vera) o di altre emopatie (malattie emolitiche), o di processi tumorali metastatizzanti nel midollo osseo, ha carattere secondario, reattivo, forse in rapporto al danno midollare o a fattori di stimolo prodotti dalla popolazione cellulare patologica.

Già da tempo tali m. venivano classificate tra le forme secondarie ad alterazioni midollari (Ferrara, 1959); e due recenti gruppi di argomentazioni confermano oggi tale modo di vedere.

Un primo gruppo di argomentazioni è di origine genetica.

In un caso giovanile di m. acuta con mielopoiesi extramidollare, di tipo maligno per l'elevata mieloblastosi e la rapida tendenza mielosclerotica, le cellule ematiche mostravano nette alterazioni cromosomiche, mentre, in contrasto, i fibroblasti midollari in coltura non presentavano alcuna alterazione (Van Slyck *et al.*, 1970).

In un'altra ricerca (Jacobson *et al.*, 1978) condotta su una

donna di colore affetta da m. con mielopoiesi extramidollare epatosplenica, eterozigote (Gd^B/Gd^A) per la G-6-PD con quantità quasi uguali di isoenzima B e A, si trovava solo enzima di tipo A nelle cellule ematiche circolanti e midollari, mentre i fibroblasti midollari in coltura contenevano uguali proporzioni di isoenzimi B e A.

Queste ricerche sono fortemente suggestive di un'alterazione staminale, di probabile origine clonale, che coinvolge tutte le cellule mieloidi, ma non i fibroblasti midollari responsabili della m., il che sta a significare che quest'ultima è un'anomalia secondaria, non correlata all'alterazione parenchimale.

Il secondo gruppo di argomentazioni riguarda i controlli *in situ* che sull'emopoiesi vengono esercitati dalle cellule non emopoietiche e dai prodotti cellulari che costituiscono il microambiente per le cellule emopoietiche (Wolf, 1979).

Numerosi fatti sperimentali documentano l'esistenza del microambiente, la funzione dello stroma midollare e splenico nell'emopoiesi e l'esistenza in esso di microambienti induttivi emopoietici.

Per la m., si ammette ne comprovino il significato secondario e la non dipendenza dalla proliferazione neoplastica, da una parte l'insufficienza vascolare cronica, ritenuta di importanza etiologica preminente (Tavassoli, 1975), dall'altra la patologica crescita delle cellule stromali (Trentin, 1975), assumendosi che i fibroblasti derivino da elementi stromali del midollo.

Si riprende altresì la teoria che megacariociti e piastrine, presenti in numero elevato nel midollo, possano funzionare come iniziatori della fibrosi attraverso un ristagno microcircolatorio oltre che per la presenza di fibrina in superficie e di eventuale produzione di altre sostanze già ipotizzate da Howell alla fine del secolo scorso (Sundberg, 1973).

Si tratta di una serie di conoscenze che portano argomentazioni abbastanza orientative nei riguardi delle concezioni patogenetiche fin qui considerate. Con esclusione della più antica che si fonda su precisi quadri istopatologici, queste rivelano per lo più l'inconveniente di essere in gran parte speculative e di risultare pertanto spesso in contrasto con rilievi attinenti, sia alla patologia spontanea, sia a quella sperimentale.

Così, in casi di m. secondaria a fattori noti, di varia natura (v. sotto: *etiologia*), si verificano alterazioni morfologiche e modalità evolutive del tutto sovrapponibili a quelle che si riscontrano nelle forme primitive (Mallory *et al.*, 1939; Erf ed Herburt, 1944; Peace, 1953; Ferrara, 1957; Andreasen, 1958; Ward e Block, 1971).

Allo stesso modo è da tener presente che la somministrazione parenterale ripetuta e protratta di albumina d'uovo induce nel coniglio (Transbol) un quadro ematico, midollare ed extramidollare, del tutto sovrapponibile a quello della m. umana, con un meccanismo, in sede midollare, di tipo allergico, cioè della stessa natura di quello che viene oggi accettato anche per la stessa m. primitiva (Andreasen).

Nel ratto, la somministrazione endovenosa di acetato di piombo neutro provoca alterazioni simili a quelle della m. umana: a carico del midollo osseo si hanno, iperplasia reticolare, aumento dei megacariociti, trasformazione in tessuto connettivale come esito cicatriziale di aree necrotiche; a carico della milza e del fegato, emopoiesi extramidollare; a carico del sangue, anemia, leucocitosi, trombocitopenia, quadro leucoeritroblastico e innalzamento della fosfatasi alcalina granulocitaria (Takácsi-Nagy e Juhász, 1971). Con lo stesso acetato di piombo, Selye *et al.* (1963) avevano ottenuto, sempre nel ratto, alterazioni anche ossee che essi ritenevano un modello sperimentale di o.

Una fibrosi midollare di tipo immunologico veniva ottenuta nel ratto con la somministrazione di 0,5-2 × 10^8 cellule midollari allogeniche dopo irradiazione corporea totale subletale alla dose di 750-950 r (Stodtmeister *et al.*, 1971): a mano a mano che il processo distruttivo delle cellule emopoietiche procedeva nel suo rapido cammino, il midollo spopolato si organizzava in tessuto connettivo e così la m. si sviluppava.

Anche mediante saponina è possibile indurre sperimentalmente m. con mielopoiesi extramidollare nel coniglio (Argans *et al.*, 1969). Lo studio dettagliato delle modificazioni microvascolari nel midollo, seguite nel loro sviluppo cronologico dalla prima ora fino al 56° giorno (Oberling *et al.*, 1973), ha fatto rilevare due eventi fondamentali: prontamente si ha distruzione della microcircolazione, che comporta ischemia e costituzione di un ematoma midollare, distruzione altresì delle arterie e delle arteriole e del loro endotelio con fissurazione della basale e trombosi multiple; segue una seconda fase, avascolare, e poi una terza, di riparazione e rivascolarizzazione del midollo sclerotico ad opera di una neocircolazione anarchica. Sono eventi che ricalcano quelli osservati con le stesse tecniche in patologia umana (Oberling *et al.*, 1975).

Infine, sempre sulla base di constatazioni sperimentali, vi sono motivi per ritenere che l'emopoiesi extramidollare possa essere suscitata, più che dalla citopenia, dalla partecipazione di altri fattori, tra cui la distruzione e la necrosi dei tessuti emopoietici, per cui detta emopoiesi eterotopica, originata come processo reattivo, finirebbe per assumere una funzione vicaria nei confronti della progressiva insufficienza del midollo (Ferrara, 1957).

Etiologia

Si distinguono forme secondarie a fattori noti, di varia natura, e forme apparentemente idiopatiche.

I fattori etiologici noti sono numerosi.

a) *Agenti chimici*, tra cui un posto preminente spetta al benzolo; numerose sostanze capaci, come osserva Bousser, di indurre aplasia midollare e agranulocitosi (tetracloruro di carbonio, anilina, arsenicali, piramidone, etc.); tali sostanze, molte delle quali usate in terapia, possono agire con un meccanismo allergico a dosi farmacologiche; rientrano anche in questo gruppo i tossici endogeni derivanti da alterazione epatica (Wyatt e Sommers).

b) *Agenti fisici*, quali i raggi X e le sostanze radioattive: dopo l'esplosione nucleare, molti casi sono stati segnalati tra i sopravvissuti nella zona di Hiroshima (Anderson *et al.*, 1964); altri casi si sono verificati a distanza anche di 22 anni dall'uso di Thorotrast® (Bastrup-Madsen e Nordentoft Jensen, 1971).

c) Tra i *processi infettivi cronici*, si è creduto di attribuire valore alla tbc, sebbene, nella maggioranza dei casi, si tratti di un'affezione complicante più che di una condizione avente significato etiologico; è stato anche riconosciuto un eventuale significato causale alla malaria, ad alcune infezioni stafilococciche, alla pielonefrite, al tifo; una fibrosi midollare focale, può essere provocata da processi osteomielitici circoscritti.

d) *Invasione e sostituzione del midollo* da parte di processi granulomatosi e neoplastici: leucemie mieloidi e linfatiche, croniche e acute, in particolare la tricoleucemia, linfomi Hodgkin e non-Hodgkin, carcinomi polmonari, gastrici, prostatici, etc.

e) In altre evenienze la lesione midollare è stata imputata di volta in volta alla *policitemia vera*; a *lesioni vascolari* midollari arteriosclerotiche; a *malattie emolitiche*.

Alcune volte il fattore causale sfugge (forme idiopatiche). Di particolare interesse è il rilievo anamnestico di una condizione policitemica nella storia di tali malati, nei quali, dopo un decorso variabile di anni, si sviluppa il quadro dell'o., con un meccanismo che in parte viene interpretato come l'effetto dell'evoluzione spontanea della malattia, ovvero almeno in parte come la conseguenza della terapia che sarebbe in grado di affrettare e di favorire l'evoluzione naturale del processo. Altre volte, però, policitemia e m. sono associate e iniziano apparentemente insieme o, addirittura, in corso di m. può intervenire una fase policitemica, cui può ancora seguire una fase anemica.

Tali casi, di notevole interesse fisiopatologico, sono interpretati come dovuti a fenomeni di ipercompenso e di iperplasia frusta. È importante, al riguardo, sapere che alcuni agenti, infettivi, fisici e tossici, possono condurre ad atrofia midollare con sclerosi, passando attraverso una fase di iperplasia di tipo reattivo con poliglobulia sintomatica e mielopoiesi extramidollare (Rotter e Büngeler).

Dalla forma *spenta* di policitemia vera nella quale si verifica trasformazione in m. con il tipico quadro dell'anemia e della splenomegalia progressiva, si è voluto recentemente individuare un quadro di *malattia mieloproliferativa di transizione* (Pettit *et al.*, 1979) caratterizzato da: 1) elevato volume eritrocitario; 2) moderata o notevole splenomegalia; 3) presenza in circolo di granuloblasti e di eritroblasti; 4) ipercellularità midollare; 5) incremento delle fibre reticolari rilevabile in corso di biopsia midollare; 6) eritropoiesi extramidollare dimostrata, sia dalle metodiche di ferrocinetica, sia dalla biopsia epatica. Tale quadro di transizione, che si verifica nel 5-10% dei pazienti con malattia mieloproliferativa non leucemica, spesso si instaura dopo anni di decorso della policitemia vera, talora dopo trattamento con ^{32}P o con salassi, tanto che — stante anche il modesto incremento delle fibre reticolari — si avanza il sospetto che esso rappresenti una condizione morbosa più vicina alla policitemia vera che alla m.

Non si tratterebbe, quindi, di una particolare espressione di malattia mieloproliferativa a doppia estrinsecazione, ma di una m. sfumata, secondaria alla policitemia vera.

Fig. 3. Sangue periferico in un caso di m. Si nota l'evidente anisopoichilocitosi e la presenza di un eritroblasto ortocromatico. Colorazione May Grünwald-Giemsa; 450 ×. (*Osservazione Ferrara*).

Caratteri nosografici

Frequenza

La malattia è molto più diffusa di quanto non si pensasse una volta e ciò proprio per un reale aumento della sua incidenza, segnalato da più parti, oltre che per una migliore precisazione diagnostica (7% degli emopatici ricoverati in un grande ospedale di medicina, secondo Andreasen; 2 casi su 10 di leucemia mieloide, secondo Bousser).

Tuttavia i casi della letteratura completamente documentati e che possono costituire la base per un adeguato orientamento clinico-patologico non sono molto numerosi.

Le forme con osteosclerosi sono più frequenti di quelle con m., in proporzione di ca. 2 : 1. Sia le une che le altre colpiscono prevalentemente il sesso maschile, le prime con preferenza per gli adulti più giovani, le seconde con preferenza per l'età più avanzata.

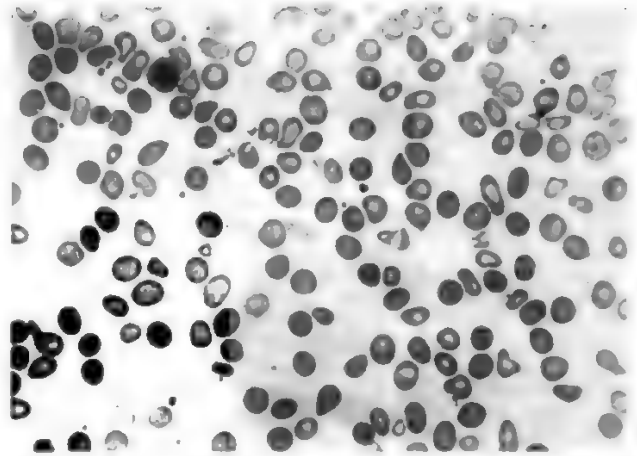
Anamnesi

L'anamnesi può essere completamente negativa; in altri casi può registrare precedenti patologici anche gravi come malattie infettive, anemie spesso iperemolitiche, policitemie, sindromi emorragiche, malattie epatiche, renali, allergiche, vascolari, endocrine, carenze alimentari qualitative e quantitative.

Inizio

L'inizio è in genere lento, insidioso. Spesso la malattia rimane silente per anni e viene scoperta per caso nel corso di un esame clinico. La sintomatologia generale non è caratteristica e le manifestazioni più frequenti sono: astenia per lo più profonda, dimagramento, pallore, febbricola oppure febbre periodica, sudori notturni, a volte tendenza alle emorragie. Più significativa è la comparsa di splenomegalia, spesso imponente fin dall'inizio, isolata o associata ad ingrandimento molto lieve del fegato. Spesso i malati lamentano dolori ossei, anche assai imponenti, a volte dolori articolari.

Quadro ematico

I reperti ematologici non sono caratteristici, ma variano molto da caso a caso e in uno stesso malato possono modificarsi nel decorso della malattia. Piuttosto costanti sono modificazioni qualitative del quadro ematico, dovute a presenza di elementi immaturi della serie rossa, della serie granuloblastica (*anemia leucoeritroblastica*) e di quella piastrinica, in una percentuale per lo più modesta e che è possibile evidenziare meglio in preparati allestiti con il metodo dell'arricchimento.

1. *Serie rossa.* – Generalmente si riscontra modesta anemia normocromica che può aggravarsi nelle fasi terminali. Vi sono però casi che presentano un tasso emoglobinico ed eritrocitario normale o addirittura elevato fino al quadro della poliglobulia. I reticolociti sono per lo più aumentati. Frequentemente si osserva anisocitosi, poichilocitosi, policromasia, punteggiatura basofila. Abbastanza caratteristica è la presenza di eritrociti «a goccia» o «a lacrima» (dacriociti). Possono essere presenti eritroblasti, nelle ultime fasi evolutive, nella misura di 1 fino a 15-20 per 100 leucociti (fig. 3).

2. *Serie bianca.* – Il numero dei leucociti è per lo più lievemente aumentato o normale; non sono infrequenti, tuttavia, reperti di leucopenia (tra 1000 e 3000 leucociti per mm^3) e di leucocitosi, a volte anche imponenti (oltre 50.000 leucociti per mm^3). Nella formula prevalgono i granulociti neutrofili accanto a metamielociti e mielociti; le forme più immature sono scarse; solo in rari casi possono essere numerose e dare una trasformazione del quadro a tipo blastico.

3. *Serie piastrinica.* – Il numero delle piastrine è normale o diminuito, più raramente aumentato. La morfologia è per lo più modificata: dimensioni aumentate fino a forme giganti, alterata tingibilità con scarsezza del cromomero. Possono riscontrarsi frammenti di megacariociti o megacariociti e promegacariociti conservati.

La *velocità di eritrosedimentazione* è generalmente aumentata fino a valori molto alti. Le *resistenze eritrocitarie* osmotiche sono in genere normali, quella meccanica è lievemente ridotta. La *resistenza leucocitaria* è lievemente diminuita. I valori del tasso sierico del *calcio* e del *fosforo*, e quelli dell'*attività fosfatasica* risultano normali. Si riscontrano talvolta alterazioni della *protidemia totale* e delle singole *frazioni elettroforetiche*.

La *sopravvivenza eritrocitaria* è ridotta, moderatamente nella maggior parte dei casi, notevolmente nei casi più gravi e in fase avanzata di malattia, quando può instau-

rarsi una sindrome emolitica con imponente splenomegalia ed elevato bisogno di apporto trasfusionale.

Correlato al grado di iperemolisi è il *tasso bilirubinico*, mentre la *sideremia*, per lo più superiore alla norma, può raramente essere bassa a seguito di enterorragie da ipertensione portale.

Le *indagini di ferrocinetica* con radioferro dimostrano, da una parte scomparsa di attività emopoietica midollare a livello dello scheletro, dall'altra abbondante eritropoiesi splenica ed anche epatica.

Midollo osseo

Nello studio del midollo osseo, l'esplorazione bioptica per puntura con ago dà risultati diversi a seconda che si tratti della condizione con m. o di quella con o.

Nella m., nella quale zone colpite dal processo patologico progressivamente invasivo si alternano a zone iperfunzionanti, si può avere: materiale scarso, polimorfo, con prevalenza di cellule reticolari linfoidi, se la puntura corrisponde a una zona in cui si inizia il processo; si può avere, invece, materiale ricco di cellule midollari se la puntura corrisponde a un'area iperplastica; si può avere, infine, una *punctio sicca* se la puntura corrisponde ad un'area di fibrosi completa. Nella prima e nella seconda eventualità si mantengono i rapporti relativi del mielogramma, sebbene possano riscontrarsi molti megacariociti.

Le diverse evenienze possibili, pure se indicative di uno stesso processo morboso, possono falsare il giudizio diagnostico, specialmente quando venga punta una zona iperplastica; è sempre consigliabile, perciò, procedere a punture ripetute, in sede e in epoca diverse. Il giudizio definitivo, però, sarà dato dall'esame istologico su sezioni di materiale prelevato per trapanazione o per biopsia chirurgica.

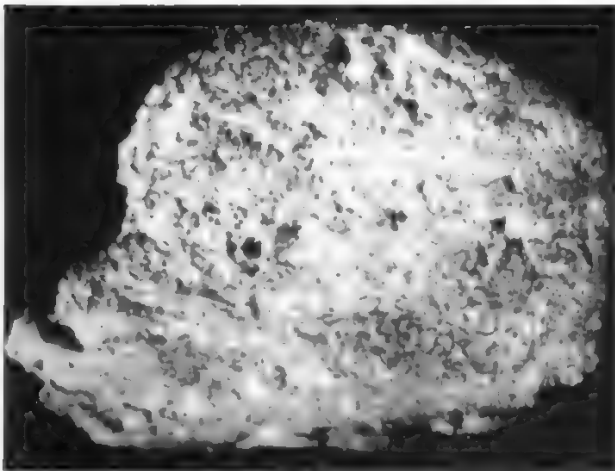



Fig. 4. Superficie di frammento bioptico prelevato chirurgicamente dalla cresta iliaca in un caso di o. Si noti l'aspetto compatto, marmoreo, assunto dal tessuto spugnoso; 8 ×. (*Osservazione Ferrara*).

Nell'o., l'estrema durezza dell'osso impedisce la penetrazione dell'ago, il che costituisce un prezioso elemento diagnostico, specialmente quando il fenomeno si ripeta in più sedi di puntura. In tal caso è necessario procedere a una biopsia chirurgica, la quale, però, è resa egualmente indaginosa dalla durezza eburnea dell'osso, tanto da richiedere l'anestesia generale. Quanto alla sede, è consigliabile la cresta iliaca (fig. 4), perché più accessibile e anche più accetta al malato di quanto non lo sia una costotomia o un prelievo dallo sterno o dalla tibia; è inoltre da tener presente che l'osso iliaco viene precocemente interessato dal processo.

Reperti radiologici

L'indagine radiologica risulta ricca di dati nell'o. (non nella m. che non è radiologicamente dimostrabile), talché essa rappresenta un elemento diagnostico molto importante (figg. 5 e 6). L'alterazione caratteristica è costituita da addensamento della spongiosa, che in un primo tempo è a focolai o a macchie ma che poi va progressivamente generalizzandosi, fino a che ogni struttura scompare: il confine tra corticale e midollare non è più distinguibile e l'osso si presenta completamente eburneizzato. La forma esterna dell'osso non è modificata, non vi è alcuna alterazione della compatta, non si osservano mai fratture. L'alterazione va progressivamente generalizzandosi; l'ordine di comparsa delle lesioni ripete, sebbene non sempre rigorosamente, la distribuzione del midollo attivo nell'adulto: colonna vertebrale, bacino, sterno, costole, clavicola, scapola, estremità prossimali degli arti (quelle distali vengono in genere risparmiate). Meno frequentemente la lesione interessa il cranio.

Organi extramidollari

La *milza* assume particolare rilievo per le sue dimensioni veramente imponenti, che si modificano assai scarsamente alla prova dell'adrenalina. L'esplorazione bioptica e l'indagine istologica dimostrano costantemente la presenza di mielopoiesi, di tipo globale, eritrogranuloblastica con molti megacariociti. Tale carattere della mielopoiesi, assieme al reperto di un elevato numero di linfociti (fino al 50-60%), di plasmacellule e di cellule del reticolo, assume valore diagnostico importante e per lo più sufficiente per la diagnosi differenziale dall'infiltrazione leu-

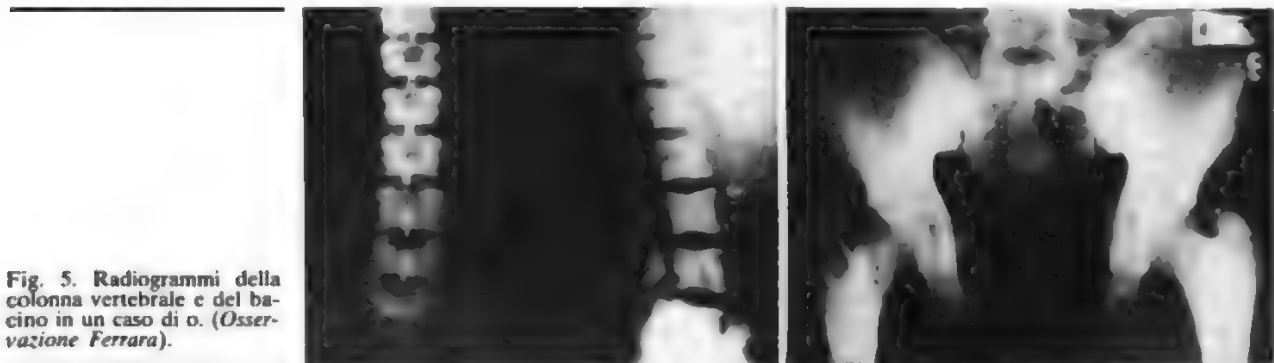



Fig. 5. Radiogrammi della colonna vertebrale e del bacino in un caso di o. (*Osservazione Ferrara*).

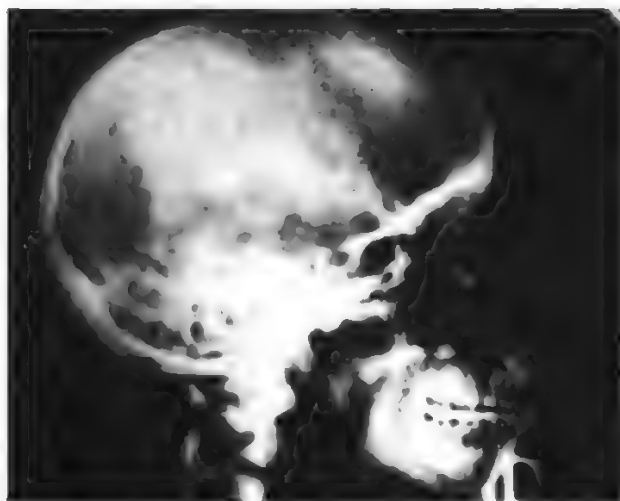



Fig. 6. Radiogramma del cranio dello stesso caso di o. della fig. 5: è chiaro l'addensamento dello scheletro senza modificazioni del contorno delle singole ossa. (*Osservazione Ferrara*).

cemica che è monomorfa. In qualche caso, e generalmente dopo una lunga fase di mielopoiesi, la milza può andare incontro a fibrosi dapprima parziale, poi sempre più estesa, sicché nella fase finale il reperto splenico è rappresentato esclusivamente da fibrosi con riduzione della splenomegalia.

La compartecipazione del *fegato* al processo è meno costante; può diventare molto imponente dopo splenectomia. Il quadro istologico è costituito da infiltrazione emopoietica dei sinusoidi e da infiltrazione linfoide periportale. Queste possono comparire isolatamente o essere associate. È stata anche segnalata fibrosi. Le *linfoghiandole* sono per lo più risparmiate, talvolta presentano focolai di mielopoiesi o fibrosi. Gli altri organi non sono di solito interessati dal processo: così molto raramente il rene può essere sede di qualche focolaio di mielopoiesi.

Decorso

È per lo più cronico, della durata di anni, in media 5-10, a volte fino a oltre 25, dall'inizio della sintomatologia o dalla scoperta occasionale della malattia.

I casi aventi decorso più prolungato sono quelli con o., mentre in quelli con m. l'evoluzione può essere relativamente più breve.

Vi sono poi delle forme subacute con sopravvivenza media di 11 mesi (Brière *et al.*, 1976), e acute con durata media di 6 mesi (Rojer *et al.*, 1978). Generalmente hanno decorso più lungo i casi che si accompagnano a splenomegalia di grado più elevato, mentre hanno andamento acuto quelli che si distinguono per mancanza o scarsezza di mielopoiesi extramidollare, con anemia e diatesi emorragica (Lewis e Szur, 1963; Kenneth *et al.*, 1971; Bergsman e V. Slipe, 1971; Estevez *et al.*, 1974; Rojer *et al.*, 1978).

La tipica lesione fibrosclerotica midollare con pancitopenia, contrassegnata da andamento acuto, può anche riscontrarsi in forme acute e subacute di m. secondaria a leucemia acuta, con una frequenza che nelle linfoblastiche tocca il 57% (Hann *et al.*, 1978), in altri processi neoplastici con diffusione scheletrica (linfomi Hodgkin e non-Hodgkin, carcinomi gastrici prostatici, mammari), o a seguito di prolungata radiochemioterapia (Brière *et al.*, 1976).

La presenza di queste e altre malattie causali servirà a stabilire una differenziazione nei confronti della mielofibrosi acuta idiopatica, anche se oggi qualcuno tende a considerare quest'ultima di natura secondaria, tra l'altro a leucemia megacarioblastica (den Ottolander *et al.*, 1979).

Nel corso della malattia i disturbi subiettivi, la splenoepatomegalia e l'anemia possono accentuarsi; in genere, il numero dei globuli bianchi e delle forme nucleate può variare nel senso, sia di una leucopenia, sia di una leucocitosi con quadro morfologico a volte fortemente immaturo, di tipo leucemoide. Tali quadri vanno nettamente distinti da una trasformazione leucemica che è estremamente rara, come risulta dalle statistiche anatomopatologiche. In rapporto all'esaltato ricambio urico possono manifestarsi calcolosi renale con coliche e complicanze cistopielitiche, oppure gotta. Con una certa frequenza la malattia si complica con cirrosi epatica o con processi infettivi acuti e cronici, soprattutto tubercolari, che costituiscono la causa più frequente di morte assieme a processi degenerativi parenchimali dipendenti dall'anemia, ivi compresi quelli cardiaci. Altre gravi e temibili complicanze, spesso letali, sono l'anemia emolitica e la sindrome emorragica.

Diagnosi

Il primo elemento diagnostico deriva generalmente dalla biopsia midollare: nell'o. l'estrema durezza dell'osso impedisce la penetrazione dell'ago; nella m. il materiale prelevato è particolarmente scarso. Il sospetto diagnostico si avvalora in presenza di altri elementi i quali, presi isolatamente, non hanno significato peculiare ma possono acquistare valore orientativo qualora siano considerati nel loro complesso. Si tratta di rilievi anamnestici facenti riferimento ad astenia, a rialzi febbrili, a dimagramento; del riscontro di splenomegalia, di lieve pallore, del passaggio in circolo di elementi ematici immaturi per lo più con scarse modificazioni quantitative; della dimostrazione di mielopoiesi extramidollare specialmente splenica. Nell'o. l'indagine radiologica documenta l'elevata opacità dello scheletro.

La conferma diagnostica definitiva si ricava dalla biopsia ossea con la dimostrazione istologica della tipica lesione midollare. Questa costituisce l'elemento centrale indispensabile per la definizione della malattia, atto altresì a porre in chiaro i caratteri differenziali nei confronti di altre condizioni che anch'esse si accompagnano a splenomegalia emopoietica e a presenza di elementi immaturi in circolo. In particolare, nelle mielosi subleucemiche croniche il midollo è ricco di elementi con prevalenza di quelli dello stipite mieloide, i quali sono presenti anche in sede extramidollare come nelle mielosi leucemiche croniche. Inoltre, il tipico reperto midollare assume particolare valore nella differenziazione tra casi di m. e di o. che decorrono con pancitopenia e scarsa mielopoiesi extramidollare e casi di aplasia midollare che si accompagnano, invece, a sostituzione con midollo giallo.

Prognosi

È infausta *quoad vitam* perché la lesione midollare ha tendenza evolutiva ed è irreversibile (guarigione con difetto), anche se non è da escludere la possibilità di remissioni spontanee (Schreiner, 1976) o in seguito a terapia (Tobin e Kim, 1972; Kelemen *et al.*, 1977). La prognosi *quoad valetudinem* è variabile in rapporto alla forma clinica, al grado di astenia, di febbre, di sudorazione, di splenomegalia. Vi sono pazienti che, in buon

equilibrio ematico, possono continuare per anni le loro occupazioni. Generalmente la malattia è ben sopportata.

Grave, invece, è la prognosi delle forme acute, maligne, spesso rapidamente letali, che è possibile individuare già alla prima osservazione per alcune caratteristiche (Rojer *et al.*, 1978): pancitopenia, bassa quota di reticolociti, VES estremamente elevata, normali livelli di LDH e di ac. urico.

Terapia

Si limita a misure sintomatiche, in mancanza di cure risolutive o capaci almeno di allungare in modo evidente la vita dei malati. Può anzi verificarsi il contrario: che l'eccessivo interventismo terapeutico peggiori la situazione clinica. Per questo si preferisce rinviare ogni provvedimento attivo al bisogno reale, specialmente quando la malattia sia ben sopportata, tanto da costituire, a volte, una scoperta diagnostica occasionale.

L'impiego di ormone corticotropo e di corticosteroidi non ha recato risultati tangibili nonostante le premesse teoriche di un'azione inibitrice sulla sclerosi.

Netti miglioramenti clinici si possono ottenere, invece, dall'associazione di prednisone (30 mg/*die*) con clorambucile (15 mg/*die*), somministrati a cicli di 3-4 settimane con intervalli di 2 settimane atti a realizzare una prudente terapia immunodepressiva sotto stretto controllo emometrico per evitare l'insorgenza di neutropenia e/o trombocitopenia (Lewis e Pegrum, 1978).

Il sintomo molesto che più frequentemente richiama l'attenzione del paziente e del medico è l'anemia, che l'emodiluizione da aumento plasmatico legato alla splenomegalia tende ad accentuare. Prima di instaurare una terapia trasfusionale mediante concentrati eritrocitari, sarà bene cercare e correggere eventuali stati carenziali, tra i quali sono abbastanza frequenti quelli folici (Forshaw *et al.*, 1964; Chanarin, 1970), non eccezionali quelli marziali; e inoltre provare una stimolazione eritropoietica con androgeni. Questi ultimi sono utili in circa la metà dei casi, specialmente nelle femmine, da soli, o meglio associati ai corticosteroidi: si usano sia il testosterone, sotto forma di enantato, alla dose di 400-600 mg per settimana, sia altri preparati anabolizzanti proteici, meno virilizzanti. L'azione di tali farmaci si manifesta in un tempo variabile da 2 a 6 mesi, trascorsi i quali, se non si è manifestato un effetto apprezzabile, essi vanno sospesi a evitare eccessiva ritenzione di liquidi, epatotossicità e altri fenomeni secondari. Anche la piridossina, alla dose di 250 mg al giorno, può risultare molto utile in un buon numero di casi. Il miglioramento dell'anemia può verificarsi abbastanza prontamente, dopo poche settimane, ma anche dopo qualche mese, e perciò la somministrazione deve essere continuata a lungo (Rojer *et al.*, 1978).

Molto spesso l'anemia è di natura emolitica, in tutto o in parte. L'iperemolisi può essere dovuta a un meccanismo autoimmune, e in questi casi (con test di Coombs positivo) sono molto utili i corticosteroidi; il più delle volte, invece, è dovuta a un sequestro e a un'eccessiva distruzione da parte della milza ingrandita, e in questo caso si giova non più dei corticosteroidi, ma della splenectomia o di provvedimenti atti a ridurre il volume della milza.

Anche la trombocitopenia viene corretta raramente dai corticosteroidi, essendo per lo più legata direttamente all'ipersplenismo.

L'anemia emolitica e la trombocitopenia grave, quando dipendano da iperdistruzione splenica e non siano corrette dalla somministrazione di corticosteroidi a dosi sufficienti (1-2 mg/kg/*die* di prednisone) richiedono la splenectomia e ne costituiscono le indicazioni essenziali in questa malattia, assieme all'ipertensione portale, specialmente se complicata con emorragie.

Molto si è discusso su questo intervento chirurgico, particolarmente in passato, a causa del rischio operatorio che permane elevato, anche se meno frequentemente mortale, grazie alle migliorate condizioni tecniche. Si registrano frequenti complicanze postoperatorie, trombotiche e infettive, cui si aggiungono, nello spazio di pochi giorni, un ingrandimento abbastanza rapido del fegato, che diventa sede di imponente mielopoiesi extramidollare, e un rapido innalzamento del numero dei leucociti e delle piastrine con tendenza alla trombosi; aumenta pure la suscettibilità alle infezioni.

Si è anche proposto e tentato, da qualcuno, di praticare sistematicamente la splenectomia in fase precoce, alla diagnosi, onde evitare i rischi operatori di un intervento eseguito in presenza di complicanze legate all'enorme ingrandimento della milza; ma l'intervento precoce, anche se più facile, si è dimostrato sempre rischioso e per nulla utile nel migliorare l'andamento della malattia. Perciò si continua a operare solo al bisogno, non prima di aver tentato soluzioni alternative, anche se poco durature, come la radioterapia del terzo inferiore della milza o la chemioterapia con alchilanti.

La terapia anticellulare, per la grande labilità dell'emopoiesi extramidollare, va eseguita con prudenza, impiegando dosi basse, per tempi limitati e con frequenti controlli emometrici. L'alchilante dimostratosi più utile è il busulfano, specie nelle forme con associata trombocitosi, alla dose di 2-4 mg/*die*.

Sono state impiegate pure la ciclofosfamide e l'idrossiurea.

Contro l'aumento dell'ac. urico è indicato l'allopurinolo, alla dose di 200-300 mg al giorno.

Bibliografia

Adamson J. W., *Agnogenic Myeloid Metaplasia*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 1980, 9 ed., McGraw-Hill, New York, p. 321.

Adamson J. W., Fialkow P. J., *Br. J. Haematol.*, 1978, **38**, 299.

Anderson R., Hishino T., Yamamoto T., *Ann. Intern. Med.*, 1964, **60**, 1.

Andreasen A. P., *Myelofibrosis*, 1958, Munksgaard, Copenhagen.

Apitz K., *Verh. Dtsch. Pathol. Ges.*, 1938, **31**, 486.

Argans S. A. P., Tobin M. S., Spain D. M., *Blood*, 1969, **33**, 851.

Ascenzi A., *Physiological Relationship and Pathological Interference between Bone Tissue and Marrow*, in Bourne G. H., *The Biochemistry and Physiology of Bone*, IV, 1974, 2 ed., Academic Press, New York, p. 403.

Ascenzi A., in *Atti 15° Congr. Naz. Soc. Ital. Ematologia*, 1957, EMES, Roma, p. 31.

Bastrup-Madsen P., Nordentoft Jensen B., *Acta Med. Scand.*, 1971, **189**, 355.

Bernard J., Levy J.-P., Varet B., *Hématologie*, 1976, Flammarion, Paris, p. 1793.

Beyreder J., Rieder H., *Acta Haematol.*, 1956, **16**, 299.

Bianchi C., *Medicina*, 1954, **4**, 253.

Chanarin I., *Am. J. Clin. Nutr.*, 1970, **23**, 855.

Dameshek W., *Blood*, 1951, **6**, 372.

Dameshek W., Gunz F., *Leukemia*, 1958, Grune & Stratton, New York.

Erf L. A., Herburt P. A., *Ann. Intern. Med.*, 1944, **21**, 863.

Ferrara A., *Boll. Soc. Ital. Ematol.*, 1955, **3**, 124.

Ferrara A., in *Atti 15° Congr. Naz. Soc. Ital. Ematologia*, 1957, EMES, Roma, p. 89.

Ferrara A., in *Proc. 7th Congr. Eur. Soc. Hematol., London*, 1959, part 2, p. 577.

Forshaw J., Harwood L., Weatherall D. J., *Br. Med. J.*, 1964, **1**, 671.

Fresen O., *Ergeb. Pathol.*, 1960, **40**, 139.

Gunz F. W., *Myelofibrosis*, in Williams W. J., Beutler E. *et al.*, *Hematology*, 1977, 2 ed., McGraw-Hill, New York.

Hann I. M., Evans D. I. K. *et al.*, *J. Clin. Pathol.*, 1978, **31**, 313.

Heilmeyer L., Begeman H., *Handbuch der inneren Medizin*, II, 1951, Springer, Berlin.
Howard E. B., Clarke W. J., in Clarke W. J., Howard E. B., Hackett P. L. eds., *Myeloproliferative Disorders of Animals and Man*, 1970, US AEC Division of Technical Information, Oak Ridge, Tenn., p. 379.
Jacobson R. J., Salo A., Fialkow P. J., *Blood*, 1978, **51**, 189.
Lewis C. M., Pegrum G. D., *Br. J. Haematol.*, 1978, **39**, 233.
Lieberman P. H., Rosvoll R. V., Ley A. B., *Cancer*, 1965, **18**, 727.
Mallory T. B., Gall E. A., Brickley W. J., *J. Ind. Hyg. Toxic.*, 1939, **21**, 355.
Mauri C., *Mielofibrosi idiopatica*, in Teodori U., *Trattato di patologia medica*, 1980, 3 ed., Universo, Roma, p. 1630.
Oberling F., Cazenave J. P. *et al.*, *Nouv. Rev. Fr. Hématol.*, 1973, **13**, 193.
Oberling F., Guerbaoui M., Sick H., *Nouv. Rev. Fr. Hématol.*, 1975, **15**, 357.
Pantlen H., *Klin. Wochenschr.*, 1952, **30**, 732.
Peace R. J., *Ann. J. Pathol.*, 1953, **29**, 1029.
Pettit J. E., Lewis S. M., Nicholas A. W., *Br. J. Haematol.*, 1979, **43**, 167.
Reed R. E., *Med. Clin. North Am.*, 1980, **64**, 667.
Rohr K., *Acta Haematol.*, 1956, **15**, 209.
Rojer R. A., Mulder N. H., Nieweg H. O., *Am. J. Med.*, 1978, **65**, 655.
Rotter W., Büngeler W., *Blut und blutbildende Organe*, in Kaufmann E., *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, 1955, De Gruyter, Berlin.
Selye H., Gabbiani G., Tuchweber B., *Acta Haematol.*, 1963, **29**, 51.
Shorey J., Weinberg M. N. *et al.*, *Am. J. Clin. Pathol.*, 1979, **72**, 122.
Stodtmeister R., Becker H., Fliedner T. M., *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1971, **101**, 1775.
Stodtmeister R., Sandkuler S., Laur A., *Osteosklerose und Knochenmarkfibrose*, 1953, Thieme, Stuttgart.
Storti E., Perugini S., *La mielofibrosi idiopatica*, 1968, Tipografia Viscontea, Pavia.
Sundberg R. D., *Myeloid Metaplasia*, in Klein H., *Polycythemia*, 1973, Thomas, Springfield.
Takácsi-Nagy L., Juhász J., *Haematologia*, 1971, **5**, 283.
Tavassoli M., *Exp. Hematol.*, 1975, **3**, 213.
Transbol K., *Die Allergiske Blodsgdomme*, 1942, Jorgensens, Kolding.
Udoji W. C., Razavi S. A., *Am. J. Clin. Pathol.*, 1975, **63**, 203.
Van Slyck E. J., Weiss L., Dully M., *Blood*, 1970, **36**, 729.
Vaughan J. M., Harrison C. V., *J. Pathol. Bacteriol.*, 1939, **48**, 339.
Waitz R., Mayer G., Mayer S., *Rev. Belge Pathol. Med. Exp.*, 1955, **24**, 395.
Waitz R., Mayer G., Mayer S., *Acta Med. Belg.*, 1955, **24**, 399.
Ward H. P., Block M. H., *Medicine*, 1971, **50**, 357.
Wolf N. S., *Clin. Hematol.*, 1979, **8**, 469.
Wyatt J. P., Sommers S. C., *Blood*, 1950, **5**, 329.

ANIELLO FERRARA E ANTONIO ASCENZI

MIELOGRAFIA

F. *myélographie*. - I. *myelography*. - T. *Myelographie*. - S. *mielografia*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

Con il termine mielografia si deve intendere ogni procedimento di visualizzazione radiografica del midollo spinale, dei suoi involucri meningei e degli spazi fra questi compresi, eseguito previa somministrazione di opportuni mezzi di contrasto.

Nella pratica corrente si usa il termine m. per indicare quel procedimento d'indagine neuroradiologica nel quale il mezzo di contrasto viene introdotto, mediante rachicentesi a livello lombare o sottoccipitale, nello spazio subaracnoideo spinale: in questa sede, pertanto, il termine in questione verrà usato secondo la definizione che ne abbiamo data. Si parla invece di m. subdurale o, meglio, di *subdurografia*, quando il mezzo di contrasto viene immesso fra l'aracnoide e la dura madre: modalità tecnica tutt'altro che agevole da eseguire, di scarso impiego e di dubbia utilità diagnostica se non in casi eccezionali. Col termine *m. peridurale* o, meglio, *peridurografia* o *epidurografia*, si indica il procedimento con il quale il mezzo di contrasto viene introdotto nello spazio fra rachide e dura madre: anche in questo caso si tratta di indagine raramente utilizzata, indicata in particolare per lo studio di sindromi compressive midollari a partenza extradurale; essa riveste soprattutto carattere di ricerca complementare nei confronti della m., in casi selezionati.

L'impiego della m. nella pratica clinica è stato fortemente condizionato dai progressi della ricerca farmacologica nel campo dei mezzi di contrasto, in quanto fonti di rischio. Va inoltre sottolineato come, proprio per il suo carattere «invasivo», è opportuno giungere all'indagine mielografica solo dopo avere sfruttato ogni risorsa clinica e dopo aver eseguito accuratamente un'indagine radiografica diretta della colonna vertebrale, completata (se è il caso) dalla tomografia, ed eventualmente uno studio scintigrafico per valutare la situazione ossea: l'indagine diretta può infatti, nel 40% dei casi di tumore spinale (in senso lato), dare informazioni valide a fini diagnostici anche differenziali.

La m. fu introdotta nella pratica clinica da Sicard e Forestier, nel 1922, che avevano constatato l'innocuità dell'introduzione accidentale di olio iodato nello spazio subaracnoideo spinale; già nel 1919, tuttavia, Dandy aveva iniettato per via subaracnoidea del mezzo di contrasto gassoso (aria) e con Wideroe aveva proposto, nel 1921, tale metodica per l'indagine mielografica. È interessante notare come in tali occasioni si passò direttamente all'uso clinico di un mezzo di contrasto senza alcuna sperimentazione preliminare sugli animali; solamente Arnell e Lindstrom (1931), nel proporre un mezzo di contrasto idrosolubile per m., fecero precedere l'uso clinico da un'ampia sperimentazione sugli animali: anche la recente innovazione in questo campo, legata all'adozione nella pratica clinica di un nuovo prodotto, ha seguito ancora più ampiamente questa via.

Mezzi di contrasto

I mezzi di contrasto usati in m. possono essere radionegativi (radiotrasparenti o gassosi) o radiopositivi (radiopachi). Fra i gassosi il più comune è l'aria, filtrata con compresse di garza sterili, o prelevata al di sopra di una fiamma, ovvero l'ossigeno puro: questo presenta tuttavia l'inconveniente di un riassorbimento troppo rapido. Fra i mezzi di contrasto opachi, solitamente sempre a base di composti iodati, vanno distinti i prodotti liposolubili (oli iodati più o meno fluidi) e quelli idrosolubili, siano essi di tipo salino o zuccherino.

Generalmente possono essere usati tre differenti tipi di mezzo di contrasto liposolubile: olio di oliva purificato iodato (Lipiodol®), iodofenilundecilato di etile (N.R.: Myodil, Pantopaque) o monoiodostearato di etile (N.R.: Duroliopaque). Questi tre tipi si differenziano tra loro soprattutto per la diversa fluidità.

Fra i mezzi di contrasto idrosolubili vanno ricordati, oltre al primo proposto da Arnell (monoiodometilsulfonato sodico o Abrodil®), il sale di metilglucamina dell'ac. iotalamico (N.R.: Conray, Contrix) o della iodamide (N.R.: Uromiro).

Un progresso importante è stato realizzato in questo campo con la sintesi di un prodotto idrosolubile non-ionico, denominato metrizamide (N.R.: Amipaque), realizzato da Almen nel 1969; i risultati sperimentali e clinici, pubblicati da Hindmarsh (1974) e in monografie (1973; 1977) da altri AA., hanno portato a far preferire questo prodotto (o prodotti similari) quale

mezzo di contrasto idrosolubile più adatto per m. a tutti i livelli del rachide.

I mezzi di contrasto gassosi sono bene tollerati, a breve termine, dal S.N.C., e non sono descritte complicanze tardive; essi tuttavia provocano una reazione meningea transitoria e notevoli disturbi immediati al paziente (cefalea, nausea, etc.). I prodotti liposolubili non si miscelano con il liquor, e sono eliminati molto lentamente e incompletamente: per questo motivo, al termine dell'indagine, devono essere riestratti, onde evitare l'insorgenza di reazioni tardive meningee, causa di sindromi dolorose dei nervi spinali, o anche di compromissione della funzionalità di nervi cranici (cecità) per aracnoiditi tardive adesive distrettuali; in alcuni paesi scandinavi l'uso di tali mezzi di contrasto per m. è stato proibito per molti anni. Le soluzioni di mezzo di contrasto idrosolubile sono tutte più o meno ipertoniche, e quindi non bene tollerate dal S.N.C.: per questo motivo la loro applicazione è stata per molto tempo limitata allo spazio subaracnoideo lombosacrale, e ciò sino al momento in cui è stato disponibile un prodotto non-ionico, utilizzabile in soluzione isotonica o poco ipertonica, non irritante quindi il midollo o l'encefalo.

Al momento attuale, in rapporto a quanto sopra riferito, è certamente da preferire il mezzo di contrasto iodato idrosolubile non-ionico (metrizamide o simili) a tutti gli altri, tranne che per alcuni casi in cui può essere meglio utilizzato il mezzo di contrasto gassoso, come vedremo. Si può pertanto concludere sottolineando come in effetti si sia verificato quanto preconizzato da Arnell (1948): «La soluzione ideale del problema di ottenere un mezzo di contrasto soddisfacente per l'esame clinico dello spazio subaracnoideo del S.N.C. ... sarebbe quella di trovare una sostanza che dia un buon contrasto positivo, miscelandosi con il liquor, che dia poca o nessuna reazione meningea e che sia infine completamente riassorbita». Il contrasto gassoso, infatti, pur avendo il vantaggio di essere completamente riassorbito, offre delle immagini di più difficile osservazione rispetto a quelle fornite dal contrasto positivo.

Tecnica di indagine

Il mezzo di contrasto viene introdotto mediante rachicentesi a livello lombare e/o sottoccipitale, a seconda delle necessità cliniche del singolo caso, e viene quindi fatto pervenire e raccolto nella regione da esaminare, modificando opportunamente il decubito del paziente o l'inclinazione del piano di appoggio. Il mezzo di contrasto gassoso richiede generalmente l'associazione di stratigrafia, per poter meglio evidenziare la tenue differenza di opacità con il midollo e le pareti del canale rachideo (figg. 1 e 2). L'introduzione del mezzo di contrasto e il suo spostamento vengono controllati mediante scopia televisiva; le immagini possono essere registrate su dispositivi di memorizzazione magnetica o su pellicola. Sia la via di introduzione che la metodica d'indagine sono in stretto rapporto con l'indicazione clinica. Ricordiamo qui di seguito succintamente alcune fra le più comuni possibilità metodologiche.

1. *Mielografia gassosa totale.* – Si esegue praticando una doppia rachicentesi, lombare e occipitale, ovvero una sola delle due, e sostituendo completamente il liquor con aria; è una metodica attualmente poco utilizzata, indicata per uno studio globale di tutto lo spazio subaracnoideo spinale.

2. *Mielografia opaca cervicale.* – Si esegue praticando una rachicentesi in sede sottoccipitale per via laterale fra CI e CII, e iniettando il mezzo di contrasto opaco idrosolubile sotto controllo scopico, a paziente supino con capo iperesteso; è indicata per lo studio selettivo del distretto cervicale.

3. *Mielografia opaca segmentaria.* – Si esegue per via lombare o sottoccipitale, a seconda del livello lesionale, facendo raccogliere opportunamente il mezzo di contrasto là dove indica la clinica; è una metodica particolarmente adatta allo studio dei processi espansivi.

4. *Radicolografia.* – Detta anche caudografia, si esegue iniettando il mezzo di contrasto opaco idrosolubile per via lombare e raccogliendolo a livello del tratto lombosacrale, occupato appunto dalle radici della *cauda equina*; viene utilizzata soprattutto per lo studio della patologia discale.

5. *Mielobulbografia.* – Si esegue iniettando il mezzo di contrasto gassoso, che viene raccolto (mediante opportuno posizionamento del paziente) in corrispondenza del tratto di passaggio cervicoccipitale.

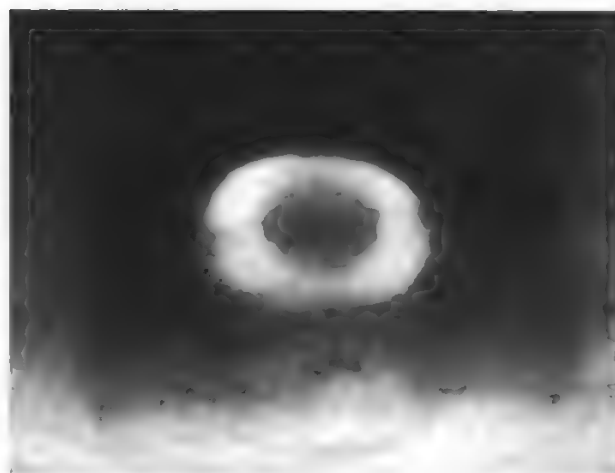



Fig. 1. M. gassosa. Il midollo, in sezione trasverso-assiale, appare come immagine scura circondata da un alone chiaro dovuto all'iperdiafania del mezzo di contrasto gassoso; si vedono le immagini delle radici e dei legamenti, lateralmente (livello cervicale).

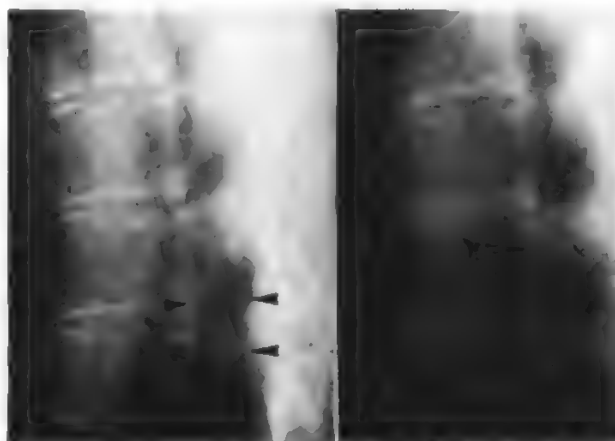



Fig. 2. M. gassosa. Le frecce piccole delimitano il margine anteriore e posteriore dello spazio subaracnoideo spinale, visualizzato dal gas in stratigrafia. La freccia grande indica un processo espansivo sferoidale intradurale (meningioma).

Semeiologia mielografica

Il mezzo di contrasto visualizza lo spazio subaracnoideo spinale: di conseguenza nel soggetto normale si vedrà un'immagine «a binario» delimitante il midollo là dove questo è presente, ovvero le strutture nervose (radici) e vascolari endodurali; tali immagini riusciranno più evidenti nei loro fini dettagli strutturali utilizzando mezzi di contrasto radiopachi a densità media, e così pure avverrà per i limiti dello spazio liquorale e le sue estensioni a livello delle radici (tasche radicolari).

La semeiotica mielografica patologica si avvale di segni consistenti in arresti della colonna di mezzo di contrasto detti anche «blocchi» totali o parziali, difetti di riempimento, deformazioni della colonna di mezzo di contrasto, spostamenti o deviazioni di questa, che in definitiva rivelano l'azione, diretta o indiretta, esercitata dal processo patologico sul midollo o sulle membrane. Arresti transitori possono anche aversi per artefatti di tecnica, e per questo ogni quadro sospetto deve essere accurata-

Fig. 3. M. opaca (mezzo di contrasto liposolubile): il mezzo di contrasto appare (*in bianco*) a delimitare lo spazio subaracnoideo spinale: le frecce indicano un rigonfiamento del midollo spinale da processo espansivo intramidollare, con blocco liquorale progressivo e completo. La via di introduzione del mezzo di contrasto è stata, in questo caso, sottoccipitale.

mente controllato. È possibile anche analizzare lo spostamento del midollo nello spazio liquorale in relazione con i movimenti del rachide, e le modificazioni della mobilità in condizioni patologiche. Per quanto riguarda i processi espansivi spinali endomidollari, avremo la dimostrazione di un midollo ingrossato, sino a determinare un «blocco liquorale» più o meno completo, con midollo ingrossato immediatamente prima del livello del blocco stesso (fig. 3); talora si dimostrano anche vasi superficiali ectasici ai margini della lesione. Nei processi espansivi intradurali extramidollari il mezzo di contrasto generalmente circonda il tumore, mentre l'immagine del midollo appare deviata; al di sotto del cono midollare il tumore è circondato e delimitato dal mezzo di contrasto più o meno completamente a seconda delle sue dimensioni (fig. 4). Nei processi espansivi extradurali si osserva generalmente uno spostamento della colonna del mezzo di contrasto, che si allontana dalle pareti ossee dello speco rachideo: queste possono presentare alterazioni dovute al processo patologico (fig. 5). Nelle forme di aracnoidite il mezzo di contrasto si arresta irregolarmente, talora con margine convesso verso il punto di arresto, mentre nel caso di tumore endodurale extramidollare il margine è generalmente concavo verso la massa. Quadri tipici si hanno nelle ernie discali: il disco erniato, infatti, incide il più sovente sullo spazio liquorale determinando un *minus* più o meno evidente, marginale, ovvero un'impronta «a barra» mediana che può giungere al vero e proprio blocco liquorale; le radici sono di conseguenza improntate e a livello della cauda si verifica la cosiddetta immagine «a *rideau* di tenda» (fig. 6). Nelle forme più lateralizzate si può avere unicamente un'amputazione o deviazione della tasca radicolare corrispondente. Nella sindrome del canale stretto, sia cervicale che lombare, si valutano i rapporti fra midollo e pareti dello spazio liquorale, in posizione indifferente, o nelle posizioni di flessione o estensione; qualora si sia stabilita un'atrofia midollare, è tipica la riduzione dello spessore dell'immagine del midollo.

Tipico è il reperto della siringomielia: si osserva un midollo aumentato di calibro, a paziente in posizione di Trendelenburg, che diviene di calibro più piccolo, talora anche di tipo atrofico, quando il paziente venga «basculato» in senso opposto, in conseguenza dello svuotamento della cavità siringomielica per la variazione di decubito.

La m. può infine dimostrare anche estroflessioni dello spazio liquorale, sia di tipo congenito, meningocceli, sia di tipo traumatico: nel primo caso si osserva una dilatazione diverticolare dello spazio liquorale in corrispondenza di una malformazione ossea del tipo spina bifida, mentre nelle estroflessioni traumatiche la deformazione del sacco durale e meningeo è in rapporto, generalmente, con l'inserzione di radici di un plesso, in particolare quello cervicale.

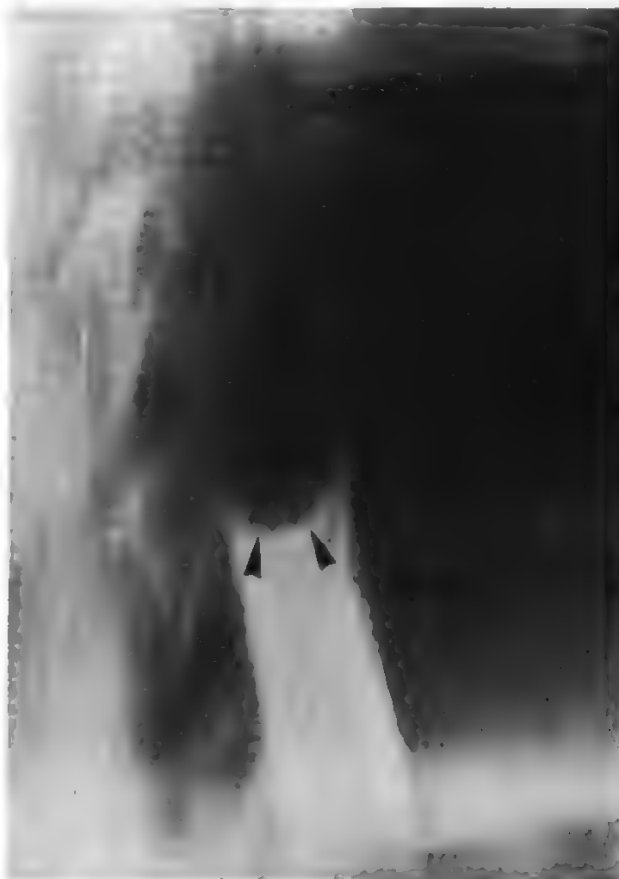
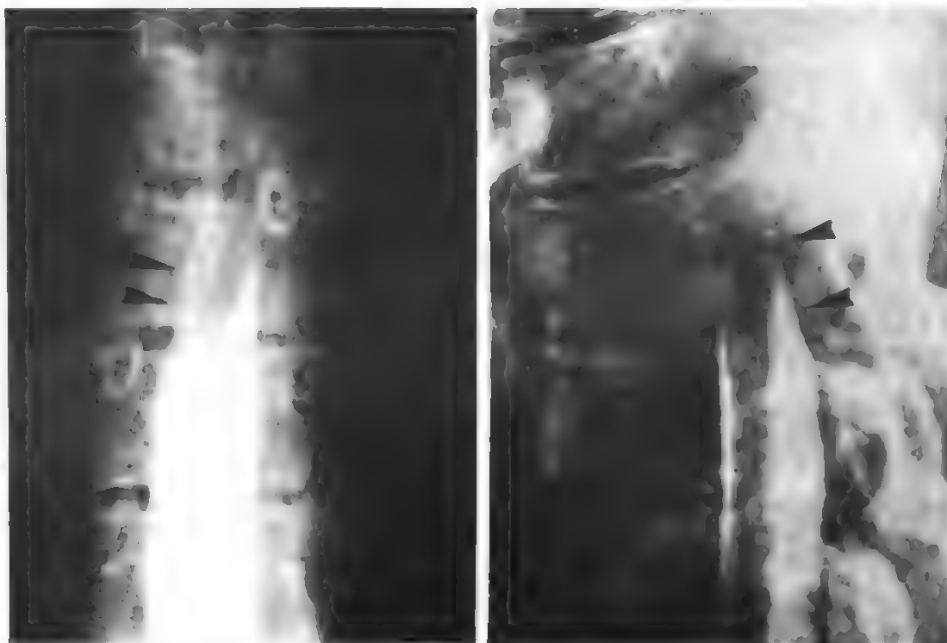



Fig. 4. M. opaca (mezzo di contrasto idrosolubile): il mezzo di contrasto (*in bianco*), introdotto per via lombare, si arresta a livello del passaggio dorsolombare con immagine caratteristica da processo espansivo intradurale extramidollare (neurinoma).

Fig. 5. M. opaca (mezzo di contrasto idrosolubile): blocco liquorale completo da processo espansivo extradurale (*frecce*), con progressiva riduzione di spessore dello spazio liquorale. Si noti l'immagine «negativa» del midollo delimitata dalla doppia immagine positiva del mezzo di contrasto che lo circonda, introdotto per via lombare.

Del tutto polimorfe sono le deformazioni dello spazio liquorale conseguenti a interventi chirurgici sia sulle meningi che sulle strutture adiacenti: in genere hanno in comune l'effetto stenosante (briglie, periduriti).

Indicazioni della mielografia

Le indicazioni della m. sorgono dalla necessità di accertare una patologia a livello spinale o midollare, sulla base di elementi clinici focalizzanti il problema. Nel campo della diagnosi dei tumori, i quesiti riguardano la sede, i rapporti con le guaine meningee e il midollo, l'estensione e, per quanto possibile, gli elementi per una diagnosi di probabile natura, in vista della possibilità di un trattamento chirurgico. Altre indicazioni fondamentali sono la patologia discale, sia cervicale che lombare, in particolare le ernie discali, ma anche la cosiddetta mielopatia spondilogena e la sindrome del canale stretto cervicale o lombare. Altre indicazioni sono la valutazione dell'esito di traumi spinali recenti o pregressi, e delle conseguenze di processi patologici spinali sul canale spinale e sul suo contenuto.

Per quanto riguarda la scelta delle differenti metodiche, sono certamente molto importanti la manualità dell'operatore e le sue abitudini; al di fuori di questi problemi, va certamente considerata l'ampia possibilità di utilizzazione dei mezzi di contrasto iodati idrosolubili non-ionici, del tipo metrizamide o simili, che consentono una vasta gamma di concentrazioni e di quantità, e pertanto diverse possibilità metodologiche a seconda del problema clinico. In casi particolari, come l'assenza di un preciso livello lesionale, o l'intolleranza al mezzo di contrasto iodato, si utilizza l'aria, ricordando che la m. gassosa richiede una tecnica e un'esperienza del metodo non comuni, oltre a particolari apparecchiature (m. con associata stratigrafia). È praticamente abbandonata la tecnica di m. con mezzo di contrasto opaco liposolubile. Come regola generale va ricordata l'opportunità di limitare il quantitativo di mezzo di contrasto al minimo indispensabile, per giungere alla diagnosi senza indulgere a preziosismi metodologici o tecnici immotivati.

Fig. 6. Sacco-radiculografia (mezzo di contrasto idrosolubile): la freccia indica la zona dell'ernia discale, che si manifesta con «amputazione» della tasca radicolare corrispondente e con l'immagine «a *rideau* di tenda» da compressione (*a destra*, più evidente). Notare le immagini «negative» delle radici nello spazio liquorale (paziente in ortostatismo, via d'introduzione lombare).

Complicanze

Le complicanze della m. possono essere legate a diversi fattori: dapprima va considerata la possibilità di complicanze da rachicentesi, come la lipotimia immediata o l'aracnoidite da germi banali; è la rachicentesi ad essere responsabile anche di sindromi cefalalgiche tardive, per deliquorazione attraverso una breccia durale dovuta ad un ago di calibro superiore al normale, o a movimenti del paziente durante la rachicentesi stessa. La fonte più im-

portante di complicanze è tuttavia il mezzo di contrasto. L'aria ha scarsi effetti sul S.N.C., se si eccettua la possibilità di indurre una modesta cefalea, talora vomito, e una reazione aracnoidea asettica; vi è il rischio remoto di un'embolia gassosa per passaggio di gas nei plessi venosi, ma si tratta di un evento estremamente raro e improbabile, per il quale tuttavia è consigliabile porre il paziente, durante l'esame, in decubito laterale sinistro.

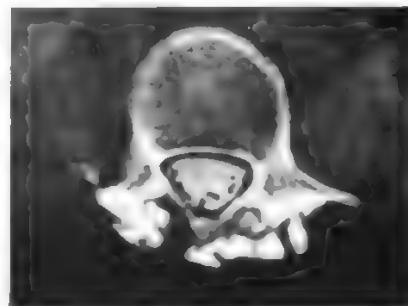
I mezzi di contrasto iodati determinano tutti, quale più quale meno, aracnoiditi adesive tardive: il mezzo di contrasto oleoso le determina anche per effetto di una miscela che si forma con le piccole quantità di sangue spesso associate alla rachicentesi, mentre i mezzi di contrasto idrosolubili le determinano per effetto della loro ipertonicità. Sembra che i mezzi di contrasto idrosolubili non-ionici, iniettati in concentrazioni isotoniche o quasi, abbiano scarso effetto o non lo abbiano affatto in tale senso. Esistono, anche in questo caso, evenienze rare, come l'ipersensibilità allo iodio con aracnoidite acuta massiva gravissima, ma di probabilità quanto mai remota. Più comuni possono essere i fenomeni da irritazione midollare nel caso di mezzi di contrasto irritanti (idrosolubili salini): in tal caso si verificano spasmi tonico-clonici degli arti inferiori e del tronco, e sono state descritte fratture dei corpi vertebrali. Nei soggetti predisposti possono insorgere talora crisi comiziali, facilmente dominabili con i comuni medicamenti. Con l'uso dei prodotti idrosolubili riassorbibili sono state descritte anche alterazioni del carattere, cefalea, insorte a distanza di tempo dall'introduzione (ca. 24 h) e rapportabili al transito del prodotto a livello cerebrale, durante il suo riassorbimento.

La tomodensitometria (T.A.C.) del rachide e del midollo spinale

Per quanto riguarda la possibile contrastografia nella T.A.C. della colonna e del midollo spinale, ne esistono due possibilità: l'una ricalca quella tradizionale effettuata a livello cerebrale, e la si ottiene iniettando mezzo di contrasto iodato per via endovenosa in quantità opportuna (almeno 2 ml/kg di peso corporeo di un prodotto al 65-70% di iodio) per consentire la visualizzazione differenziata delle strutture vasali o riccamente vascolarizzate, sia intrarachidee che paravertebrali. Un'altra possibilità di contrastografia si basa sulla somministrazione di mezzo di contrasto iodato idrosolubile per via subaracnoidea al fine di differenziare in negativo il midollo e le altre strutture endodurali; viene utilizzato un prodotto non-ionico (metrizamide) in concentrazione isotonica ed in quantitativo ridotto (3-4 ml), opportunamente indirizzato nella zona da esaminare (figg. 7 e 8).

L'avvento della T.A.C. ha portato una totale «rivoluzione» metodologica in campo diagnostico neuroradiologico cranio-encefalico; sull'onda di tale successo, la maggioranza degli utilizzatori di questa nuova metodica ha cercato di valutare quale potesse essere l'apporto della T.A.C. a livello del midollo spinale e del rachide, rilevando sin dall'inizio alcuni elementi fondamentali, sia in senso positivo che negativo: la proiezione assiale è molto interessante per lo studio del canale rachideo e del suo contenuto; l'interesse maggiore è nello studio del rachide e dei suoi rapporti con le strutture circostanti, mentre minore è l'interesse per lo studio del suo contenuto; i problemi maggiori sorgono nel momento della focalizzazione dell'indagine, sia sul piano clinico che tecnico (centratura, inclinazione del piano di sezione); non è possibile, per evidenti motivi proteximetrici, esplorare tutto il rachide o segmenti ampi di questo: l'indagine deve pertanto essere focalizzata clinicamente o mediante indagini radiologiche preliminari.

Fig. 7. T.A.C. (livello I cervicale): l'introduzione di mezzo di contrasto idrosolubile a livello subaracnoideo consente una migliore delimitazione di questo spazio. Si noti la netta immagine del midollo e delle radici posteriori. (*Originale E.M.I., London*).

Fig. 8. T.A.C. (livello lombare). Sempre dopo introduzione di mezzo di contrasto subaracnoideo è possibile identificare i limiti dello spazio e, in esso, le radici della cauda in sezione assiale. (*Originale E.M.I., London*).

Va inoltre sottolineato come il risultato dell'indagine T.A.C. a livello rachideo sia fortemente condizionato dalle prestazioni dell'apparecchiatura usata: ottimi risultati sembrano ottenibili dall'uso dell'«alta risoluzione spaziale», realizzata concentrando l'indagine su di un volume ristretto (fig. 9). Altra possibilità tecnica estremamente utile è la cosiddetta «scanography»: si ottiene una immagine bidimensionale della zona da esaminare, simile a una radiografia diretta, e su questa possono essere prefissati livello di scansione T.A.C. e inclinazione del piano di sezione. Estremamente utile si è dimostrata la ricostruzione mediante calcoli di sezioni diverse da quelle di base (sagittali, coronali, oblique).

Fra le indagini che forniscono i risultati più interessanti della T.A.C. a livello spinale vanno ricordati:

a) lo studio del «canale rachideo stretto» sia a livello cervicale che lombare: particolarmente bene valutabili sono le stenosi legate ad alterazioni delle articolazioni interapofisarie in sede lombare (fig. 10);

b) lo studio della patologia discale: le difficoltà insorgono non al momento della valutazione della lesione discale, in quanto le ernie sono dimostrabili a una indagine accurata anche senza uso di mezzo di contrasto, ma piuttosto al momento della focalizzazione dell'immagine;

Fig. 9. T.A.C. (livello II cervicale). È possibile apprezzare in sezione assiale l'osso, lo spazio epidurale, lo spazio subaracnoideo e, al centro, il midollo. Notare anche lo spazio perirachideo con le masse muscolari delimitate dalle fasce aponeurotiche ipodense. (*Originale E.M.I., London*).

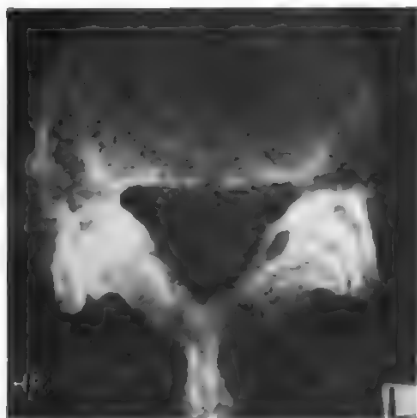



Fig. 10. T.A.C. (livello lombare). Sono bene evidenti le faccette articolari interapofisarie, affette da artrosi con secondario restringimento del canale spinale. Si noti il sacco durale delimitato da tessuto peridurale ipodenso. (*Originale E.M.I., London*).

c) in campo neoplastico, lo studio della patologia extradurale (valutazione dei rapporti tra massa tumorale e strutture pararachidee). Per una precisazione dei rapporti con il midollo è necessario procedere a contrastografia liquorale, mentre per la valutazione dell'estensione extradurale è più utile il mezzo di contrasto endovena;

d) lo studio di alcune malformazioni come meningoceli, spina bifida e lipomi associati, diastematomielia.

In conclusione, la T.A.C. comporta il vantaggio di una rappresentazione dettagliata e analitica dei rapporti anatomici secondo piani assiali, ma è più difficile la delimitazione del limite craniale e/o caudale di una lesione. Certamente si sono aperte nuove prospettive diagnostiche, ma è prematuro affermare che si avranno risultati altrettanto «rivoluzionari» sul piano metodologico come quelli riscontrati dall'uso della T.A.C. a livello cranioencefalico. Al momento attuale, pertanto, si può ritenere non sorpassata l'indagine mielografica, e da valutare accuratamente il posto realmente occupato dalla T.A.C. nell'*iter* diagnostico neuroradiologico della patologia midollare e spinale.

Per quanto concerne le indagini complementari alla m., si rinvia alle voci: COLONNA VERTEBRALE; MIDOLLO SPINALE; SCINTIGRAFIA; TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA.

Bibliografia

Arnell S., *Acta Radiol. Scand.*, 1948, Suppl. **75**.
Capesius P., Babin E., *Radiculosaccography with Water-soluble Contrast Media*, 1978, Springer, Berlin.
Djindjian R., *L'angiographie de la moelle épinière*, 1970, Masson, Paris.
Fischgold H., *Traité de radiodiagnostic*, XV, 1971, Masson, Paris.
Lenzi M., Salvolini U., *Neuroradiologia*, 1978, Minerva Medica, Torino.
Lindgren E., *Acta Radiol. Scand.*, 1977, Suppl. **355**.
Metrizamide, in *Acta Radiol. Scand.*, 1973, Suppl. **335**.
Shapiro R., *Myelography*, 1968, Year Book, Chicago.
Taveras J. M., Wood E. H., *Diagnostic Neuroradiology*, 1976, Williams & Wilkins, Baltimore.
Wackenheim A., *Neuroradiologie*, 1978, Masson, Paris.

UGO SALVOLINI

MIELOMA

Sin.: mieloma multiplo; malattia di Kahler-Bozzolo; plasmocitoma. - F. *myélome*. - I. *myeloma*. - T. *Myelom*. - S. *myeloma*.

Il termine mieloma fu proposto da Von Rustizki nel 1873 per indicare una forma morbosa caratterizzata dal proliferare di un tessuto patologico di aspetto simile a quello del midollo osseo. Kahler nel 1888 delineò meglio il quadro clinico della malattia ed alla fine del secolo Bozzolo portò un ulteriore importante contributo allo studio di questa forma morbosa che da allora fu indicata anche con il termine eponimico di malattia di Kahler-Bozzolo.

Il m. è una neoplasia maligna generalmente localizzata al midollo osseo costituita da plasmacellule attivamente proliferanti, caratterizzata da lesioni ossee, fratture patologiche, dolori ossei, presenza in circolo di paraproteine, proteinuria di Bence Jones e anemia.

Per una completa trattazione di questa condizione morbosa che comprende diverse forme cliniche si rimanda alla voce PLASMOCITOMA.

RED.

MIELOPATIE INVOLUTIVE

F. *myélopathies involutives*. - I. *involutive myelopathies*. - T. *Involutionsmyelopathien*. - S. *mielopatias involutivas*.

SOMMARIO

Generalità

Le mielopatie [m.] involutive rappresentano uno dei capitoli nosograficamente più complessi dell'ematologia, essendo in esso confluite malattie che, pur caratterizzate da una comune condizione di insufficienza midollare con citopenia periferica, sono in realtà molto diverse tra loro sia da un punto di vista etiopatogenetico che prognostico.

In accordo con tale criterio classificativo vengono di solito incluse fra le m. involutive anche quelle insufficienze midollari che conseguono a una condizione di aumentato consumo periferico, ad es. anemie emolitiche o situazioni di ipersplenismo, e quelle che, pur essendo la compromissione a livello midollare, rappresentano solo espressioni collaterali e secondarie di una precedente situazione patologica. È questo il caso delle m. in corso di neoplasie, in cui le cellule neoplastiche infiltrano e sostituiscono progressivamente il parenchima midollare, o di quelle da farmaci citostatici e radiazioni, in cui la situazione midollare rappresenta solo uno dei quadri di una più vasta sindrome arigenerativa interessante tutti i tessuti in rapida proliferazione. Dello stesso tipo sono le m. involutive associate a stati carenziali (Vit. B_{12}, ac. folico, ferro) o a stati dismetabolici (nefropatie, epatopatie) e disendocrini.

In tutte queste condizioni, l'insufficienza midollare non si instaura, tuttavia, per un'alterazione primitiva midollare che ne rappresenti il momento patogenetico fondamentale. Invece, *il termine m. involutive va più propriamente limitato alle insufficienze midollari dovute a una compromissione primitiva dell'emopoiesi a livello del compartimento staminale, aventi in comune un quadro di citopenia periferica*.

Anche questa definizione comprende, comunque, un gruppo di malattie eterogenee non solo per etiologia, patogenesi e storia naturale, ma anche per differenze

anatomofunzionali. Infatti, l'introduzione, intorno alla fine degli anni trenta, della puntura sternale e la successiva diffusione della stessa, permettendo la correlazione della condizione citopenica con il quadro midollare associato, avevano dimostrato che a situazioni periferiche analoghe potevano corrispondere atteggiamenti anatomofunzionali midollari anche opposti per quanto riguardava la ricchezza, o meno, di elementi cellulari.

Mauri (1980) d'altra parte distingue chiaramente le insufficienze midollari in *assolute* e *relative*, facendo coincidere le m. involutive con le prime.

Le *insufficienze midollari assolute* si accompagnano infatti sempre a citopenia periferica, ma con un midollo che può essere povero (vere aplasie o atrofie) o ricco (forme disemopoietiche, congenite o acquisite, in cui la ricchezza di emopoiesi è solo apparente per l'alta quota inefficace).

Le *insufficienze midollari relative* si accompagnano a citopenia, ma ad esse corrisponde sempre un midollo ricco, come nelle malattie emolitiche. In questo caso la patogenesi della malattia è riconducibile alla discrepanza tra richiesta periferica e produzione midollare globale.

Va segnalato infine come sia possibile il passaggio da un'insufficienza relativa ad un'insufficienza assoluta, in via temporale (crisi aplastica di Owren della sferocitosi ereditaria) o definitiva (aplasia post-iperplastica).

Classificazione

Se la riduzione degli elementi cellulari, periferici e midollari è estesa a tutte le linee cellulari, le corrispondenti m. involutive sono dette *globali*; se invece essa è ridotta a una linea cellulare soltanto, si parla di m. involutive *parziali* (tab. I). Sia le forme globali che quelle parziali possono poi essere suddivise in *costituzionali* e *acquisite*. In queste ultime le cause riconoscibili sono molteplici: farmaci come il cloramfenicolo e diversi altri, composti chimici vari come il benzolo, tossine, infezioni batteriche e virali (importante l'epatite), l'associazione con la gravidanza e il timoma; quando invece non è possibile evidenziare alcuna causa, si parla di forme *idiopatiche*.

Accanto a queste forme con popolazione cellulare midollare scarsa esistono altre forme di m. involutive che interessano prevalentemente la linea eritroide, anche se una concomitante compromissione delle linee granulopoietica e piastrinopoietica, in cui il midollo appare ricco di elementi, è spesso associata. Queste m. involutive sono quindi generalmente denominate *anemie refrattarie sideroblastiche*, perché caratterizzate dalla presenza di precursori eritroidi midollari con granuli di ferro non emoglobinico nel citoplasma e da una mancata risposta al trattamento con ferro, Vit. B_{12} e ac. folico. Esse si accompagnano spesso a eritropoiesi inefficace (v.), cioè alla produzione di eritroblasti che non arrivano tutti a maturare ad eritrociti, per fenomeni di sconvolgimento e arresto maturativo, e che vanno incontro a lisi cellulare già a livello degli organi emopoietici, donde la denominazione proposta da Baserga per queste condizioni di eritroblastosi abortiva.

Resta da segnalare la non ancora definita posizione tra m. involutive e sindromi mieloproliferative della mielofibrosi e della osteomielosclerosi; per una più ampia trattazione dell'argomento, v. MIELOFIBROSI E OSTEOMIELOSCLEROSI.

Patogenesi generale

Diversi meccanismi patogenetici sono alla base delle m. involutive. È utile, a questo proposito, rifarsi alle recenti acquisizioni sulla fisiologia dell'emopoiesi, in massima parte dovute alla possibilità di studiare i precursori staminali *in vitro*, mediante tecniche di clonazione in terreni semisolidi. Questa tecnica ha permesso di distinguere due principali compartimenti di cellule staminali: quello delle cellule staminali totipotenti (CFU-S) e quello delle cellule staminali che hanno già acquisito un orientamento differenziativo verso le linee cellulari granulocitaria (G CFU-C), eritrocitaria (E CFU-C), piastrinopoietica (MEG CFU-C). La differenziazione e la maturazione lungo le differenti linee cellulari sono sotto il controllo di fattori umorali specifici (granulopoietina o *colony stimulating activities* — CSA — degli AA. anglosassoni, eritropoietina e trombopoietina) e di particolari sottopopolazioni cellulari, così come di fattori inibenti sia umorali

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE MIELOPATIE INVOLUTIVE

Mielopatie	Principali caratteri clinico-ematologici
Globali	
1. Mielopatia (anemia) aplastica acquisita	pancitopenia con midollo ipocellulare
2. Mielopatie (anemie) aplastiche costituzionali:	pancitopenia con midollo ipocellulare
anemia di Fanconi;	idem; malformazioni fisiche e anomalie cromosomiche;
pancitopenia familiare o sindrome di Estren-Dameshek;	idem; familiare, non malformazioni fisiche
sindrome di Schwachmann-Diamond	idem; insufficienza pancreatica
3. Anemie refrattarie sideroblastiche	anemia con leuco- e/o piastrinopenia e midollo ipercellulare
Parziali	
1. Anemia eritroblastica selettiva acquisita	assenza di eritroblasti nel midollo e di reticolociti nel sangue periferico
2. Anemia eritroblastica selettiva congenita	assenza di eritroblasti nel midollo e di reticolociti nel sangue periferico
3. Agranulocitosi	assenza di precursori mieloidi nel midollo e di neutrofili nel sangue periferico
4. Neutropenia idiopatica cronica	midollo normo- o ipercellulare con neutropenia periferica
5. Neutropenia ciclica	neutropenia associata a cicliche depressioni della granulopoiesi midollare
6. Trombocitopenia ipoplastica congenita	ipoplasia megacariocitica spesso associata ad assenza congenita del radio
7. Trombocitopenia ereditaria	trombocitopenia da alterata maturazione e aumento numerico dei megacariociti midollari

che cellulari. Inoltre, un ruolo importante è svolto dalle condizioni del microambiente midollare. Un'alterazione a livello di ognuno di tali momenti può essere alla base di una m. involutiva. Ciò può verificarsi comunemente a seguito di esposizione a tossici (ad es. benzolo, toluolo, etc.) che esercitano la loro azione sia con meccanismi diretti (dose-dipendenti) che idiosincrasici.

Gli stretti rapporti recentemente indicati, e ancora in corso di definizione, fra sistema immunitario ed emopoiesi, hanno accentrato l'attenzione sulla possibilità che alterazioni a carico del primo possano poi riflettersi sulla funzionalità del sistema emopoietico. Infatti, autoanticorpi e popolazioni cellulari citotossiche verso le cellule staminali totipotenti sono stati segnalati in corso di anemia aplastica. Inoltre, autoanticorpi verso i precursori eritroidi, e verso l'eritropoietina stessa, sono stati evidenziati nell'aplasia eritroblastica selettiva. Analogamente, nelle forme dovute a farmaci, è stato proposto che il meccanismo patogenetico consista in un legame fra questi e alcuni componenti della membrana cellulare, determinante un complesso antigenico verso cui s'indirizza una risposta anticorpale.

Altre volte il momento patogenetico è rappresentato da un danno genetico che condiziona un'intrinseca incapacità della cellula staminale a seguire il suo naturale destino differenziativo e maturativo, o che comporta la produzione di elementi cellulari strutturalmente compromessi e non in grado di arrivare agli ultimi stadi maturativi. In quest'ultimo caso si determinerebbero quelle condizioni di eritropoiesi, granulopoiesi e piastrinopoiesi inefficaci, di cui abbiamo detto. Una conferma dell'importanza del danno genetico nella patogenesi delle m. involutive sta nella discreta percentuale di casi in cui tale danno si rende evidenziabile come alterazione cromosomica. Le alterazioni cromosomiche sono state dimostrate con maggiore frequenza nelle m. involutive a midollo ricco o normocellulare, forme nelle quali una più alta incidenza di leucemie acute è stata anche riportata. Un'ulteriore differenza fra le forme ipocellulari e quelle ipercellulari è stata riscontrata nella differente risposta al trattamento con ormoni androgeni, i quali hanno dato risultati più efficaci nelle prime.

Bibliografia

Alter B., Upp Potter N., Li F. P., *Clin. Haematol.*, 1978, **7/3**, 431.

Geary C. G., *Aplastic Anaemia*, 1979, Baillière & Tindall, London.

Parkman R., *Clin. Haematol.*, 1978, **7/3**, 475.

Storti E., Perugini S., *Le mielopatie involutive*, in *Atti Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1969, Pozzi, Roma.

ANGELO BASERGA E CLAUDIO OGIER

Premessa sulle mielopatie aplastiche

Sotto il nome di m. aplastiche si raggruppano malattie del midollo osseo *congenite* o *acquisite*, queste ultime a etiopatogenesi varia, unite tra loro per le caratteristiche del quadro clinico e soprattutto di quello ematologico, che presenta una più o meno forte riduzione, fino alla completa scomparsa, di uno o più tipi cellulari ematici di genesi midollare.

L'insufficiente emocitopoiesi midollare può quindi essere totale o parziale, interessando, in questa evenienza, le singole serie con quadri in cui si determina, ad es., una condizione di anemia, di neutropenia, o di piastrinopenia. Per tali motivi è possibile distinguere le m. aplastiche in *globali* e *parziali*, queste ultime suddivise, a loro volta, in *agranulocitosi*, *eritroblastopenie* e *piastrinopenie*.

Il termine *aplasia*, generalmente usato per comprendere le forme morbose caratterizzate da diminuzione e scomparsa nel sangue periferico di uno o tutti gli elementi cellulari di genesi midollare, non sempre corrisponde a processi patologici, nei quali si arrivi all'insufficiente emocitopoiesi attraverso una più o meno rapida e completa atrofia del parenchima midollare (mieloftisi o aplasia midollare propriamente detta). Infatti, a un analogo quadro ematico periferico di tipo aplastico si può giungere non solo per una *condizione arigenerativa staminale*, per cui viene arrestato il flusso differenziativo dalla cellula staminale ai singoli stipiti cellulari normali del midollo (*aplasie globali*, *eritroblastopenie pure*, stati di *amegacariocitosi*), ma anche per una *condizione disemocitopoietica*, in cui la lesione interessa le capacità maturative delle cellule emopoietiche, pur essendo integre le capacità differenziative delle cellule staminali.

Rientra in questo secondo gruppo il blocco midollare per mancata immissione in circolo delle cellule mature elaborate dal midollo, causato da ipersplenismo (m. da blocco splenogeno). Il puntato sternale, nei casi di atrofia arigenerativa, mostra un midollo poverissimo di cellule, con più o meno completa scomparsa del parenchima midollare; invece, nell'evenienza di una condizione disemocitopoietica, si osserva un midollo iperplastico, ricco di cellule ferme alle prime fasi di maturazione.

Si può quindi formulare una classificazione delle pancitopenie e delle citopenie parziali su base patogenetica, distinguendo forme *arigenerative* (da neoplasie midollari, da citostatici, da radiazioni ionizzanti, da farmaci, da sostanze tossiche, oppure criptogenetiche), e forme *disemocitopoietiche* (da turbe citometaboliche intrinseche, da turbe immunologiche, da turbe metaboliche secondarie, da emoglobinopatie, da carenza, da alterata immissione in circolo). Si deve tener presente, però, che, se a volte è possibile accertare la causa che ha provocato l'affezione

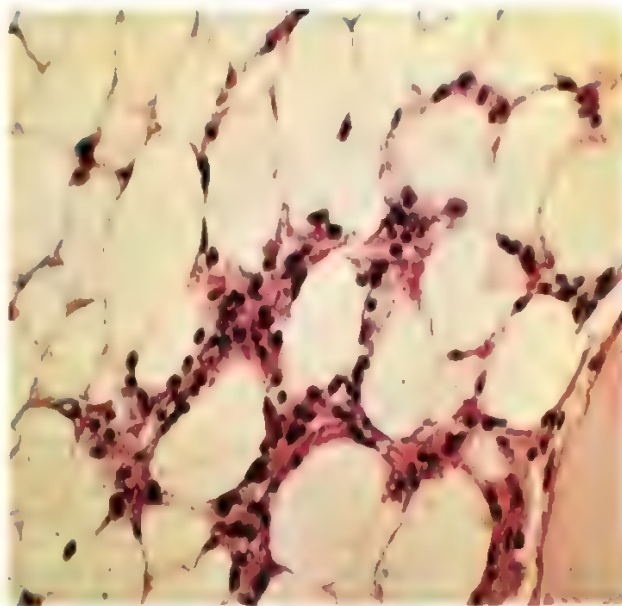



Fig. 1. Anemia aplastica idiopatica. Nella sezione istologica di un frammento di midollo osseo prelevato con l'ago di Jamshidi a livello della cresta iliaca, il normale tessuto emopoietico appare sostituito da vaste aree di materiale adiposo; permangono solo dei rari e piccoli focolai di elementi eritropoietici e linfoidi. In questo paziente il sangue midollare, ottenuto con la sternopuntura, era affatto privo di frustoli e mostrava solo dei rari elementi mielopoietici. (*Da Larizza*).

(forme sintomatiche), non di rado essa sfugge alla ricerca più attenta. Si tratta in questi ultimi casi di forme a etiologia assolutamente sconosciuta (*idiopatiche*) (fig. 1). Intermedie si potrebbero considerare poi le forme in cui, pur conoscendo la condizione patologica che determina la mancata immissione in circolo degli elementi cellulari, non si conosce perfettamente né il meccanismo con cui avviene il fenomeno né la causa che provoca lo stato patologico: ne sono un esempio le m. da blocco splenogeno.

Nosograficamente, quindi, è possibile distinguere tra le m. *globali aplastiche* una forma *acquisita*, criptogenetica o da causa nota, acuta e cronica, e forme *congenite familiari*.

Mielopatie globali aplastiche acquisite

Si tratta di una condizione morbosa che è divenuta sempre più frequente negli ultimi anni e che è stata indicata con vari nomi, fra i quali ricorderemo quelli di: *panmielopatia, panmieloftisi, aleucia emorragica, atrofia mieloide, anemia primaria refrattaria, mielosi globale aplastica*. Molto spesso è usata la denominazione di *anemia aplastica* in senso lato, poiché il sintomo anemico è quello che colpisce più di tutti in questa forma morbosa, nella quale sono però interessati tutti e tre i sistemi cellulari del midollo osseo.

Etiologia

Sia le forme da atrofia che quelle da inibizione (*mieloinibizioni, mieloparalisi, mieloastenia*) possono essere idiopatiche, e allora ne sfugge completamente la causa, o sintomatiche, e in questo caso numerosi agenti possono essere presi in considerazione nel determinismo di siffatte affezioni. I fattori che possono provocare l'insorgenza di una qualunque delle emocitopenie suddescritte vanno divisi in: *chimici, fisici* e *infettivi*. Essi da un punto di vista generale possono essere compresi in due classi.

a) *Agenti ad azione citopenizzante obbligata*, dose-dipendente, capaci, cioè, di indurre costantemente una lesione midollare allorché vengano somministrati in una determinata dose. Rientrano in questo gruppo le radiazioni ionizzanti, i citostatici alchilanti, le etilenimine, il busulfano, numerosi antimetaboliti, antibiotici come le actinomicine, sostanze di origine vegetale come la colchicina, l'asparaginasi, solventi come benzene, toluene e trinitrotoluene, il tetracloruro di carbonio e il tricloroetilene.

L'azione mielolesiva esplicata dai raggi X, dai neutroni e dalle radiazioni tipo γ e β è ben nota da tempo. In seguito all'esplosione di bombe atomiche si ha emissione di radiazioni che danneggiano profondamente il tessuto midollare e possono indurre l'insorgenza di m. aplastiche, come è stato ben accertato nell'uomo in Giappone e ampiamente dimostrato negli animali di laboratorio.

b) *Agenti ad azione citopenizzante facoltativa* che solo occasionalmente provocano un danno midollare indipendente, entro notevoli limiti, dal loro dosaggio. Si tratta di sostanze che probabilmente esplicano il proprio effetto mielolesivo con l'intervento di concause favorenti. Si tratta, per lo più, di farmaci (e meritano di essere ricordati tra gli altri l'aminofenazone, il fenilbutazone, i sali d'oro, la D-penicillamina, la piribenzamina, la clorotiazide, il tiouracile, il metimazolo, la promazina, la fentoina, la chinidina, gli arsenobenzoli, il cloramfenicolo, la streptomicina), ma anche di alcuni insetticidi (come il Parathion®) e di alcune tinture per capelli che possono causare un'aplasia midollare.

Alle infezioni è stata attribuita una parte importante nella genesi delle emocitopenie, e numerose affezioni da agenti biologici sono state prese in considerazione; fra le molte ricordiamo la sifilide, la malaria, la tbc, l'anchilostomiasi, la febbre tifoide. Numerosi AA., inoltre, hanno invocato una genesi focale (granulomi dentari, tonsilliti croniche, etc.) per molte m., riducendo così il numero delle forme criptogenetiche. Quali possibili fattori causali non vanno dimenticati, d'altronde, i tumori maligni con metastasi ossee (tumori mammari, tiroidei, prostatici, polmonari), alcune affezioni ossee primitive, varie emopatie. D'altra parte è da tener presente che, almeno per alcune forme, soprattutto idiopatiche, sono stati chiamati in causa stati disendocrini (ipotiroidismo e ipopituitarismo) e fattori legati alla razza, all'età e al sesso dei pazienti, quali fattori favorevoli all'insorgenza della m. In questo senso anche una *meiopragia midollare costituzionale* sarebbe in grado di facilitare l'azione mielolesiva di una *noxa*, sia pure minima.

Un cenno a parte meritano i rapporti intercorrenti fra m. aplastiche e leucemie. Accenniamo anzitutto all'evenienza nota da più tempo: l'insorgenza di una fase aplastica nel corso, o meglio nel periodo terminale, di una leucemia. Ciò avviene, peraltro, specialmente in seguito a terapie radianti, o con sostanze citostatiche, e può rappresentare l'episodio finale della malattia.

Vi sono, d'altra parte, casi che iniziano con il quadro di un'anemia aplastica, senza alcuna caratteristica leucemica, e che, a un certo punto, evolvono, più o meno improvvisamente, verso una tipica leucemia acuta. È quanto si verifica per le leucemie emocitoblastiche e mieloblastiche, che in una prima fase possono presentare il quadro di una m. aplastica, non solo per i dati ematologici periferici, ma anche per quelli del midollo osseo.

Da questi vanno distinti, naturalmente, i casi di m. o linfadenosi aleucemiche, nei quali si ha pancitopenia nel sangue periferico, senza cellule leucemiche in circolo, mentre gli organi interni sono colpiti dal processo leucemico, come può riconoscersi con il puntato midollare, splenico o linfoghiandolare.

In alcuni casi, inoltre, un primo puntato sternale rivela il quadro di una m. aplastica, mentre un successivo puntato, eseguito talvolta anche a breve distanza di tempo, mostra una m. leucemica. Sorge, in proposito, il problema se si tratti di un processo unico, in varie fasi di evoluzione, e vi sia quindi la possibilità del passaggio di una m. aplastica a m. leucemica, ovvero se le due malattie siano da considerarsi nettamente distinte e quindi la proliferazione mieloblastica sia da considerarsi in via reattiva, come un estremo tentativo di citopoiesi dell'organismo, che per altro non raggiunge lo scopo e non porta alla maturazione delle cellule. Gli elementi che depongono per una correlazione fra i due processi sono vari, e fra questi ricordiamo che alcune *noxae* che notoriamente possono determinare l'insorgenza di una leucemia possono altresì essere causa di una m. aplastica.

Patogenesi

A parte le anemie aplastiche a carattere sintomatico, dovute a un'estesa sostituzione del midollo osseo a opera di processi proliferativi diversi (fig. 2), che portano alla scomparsa delle cellule proprie del parenchima midollare, prenderemo in esame la patogenesi della m. globale aplastica acquisita tenendo conto della distinzione degli agenti etiologici in causa.

Da un punto di vista teorico, una sostanza chimica può esercitare un'azione mielolesiva interferendo a vari stadi-

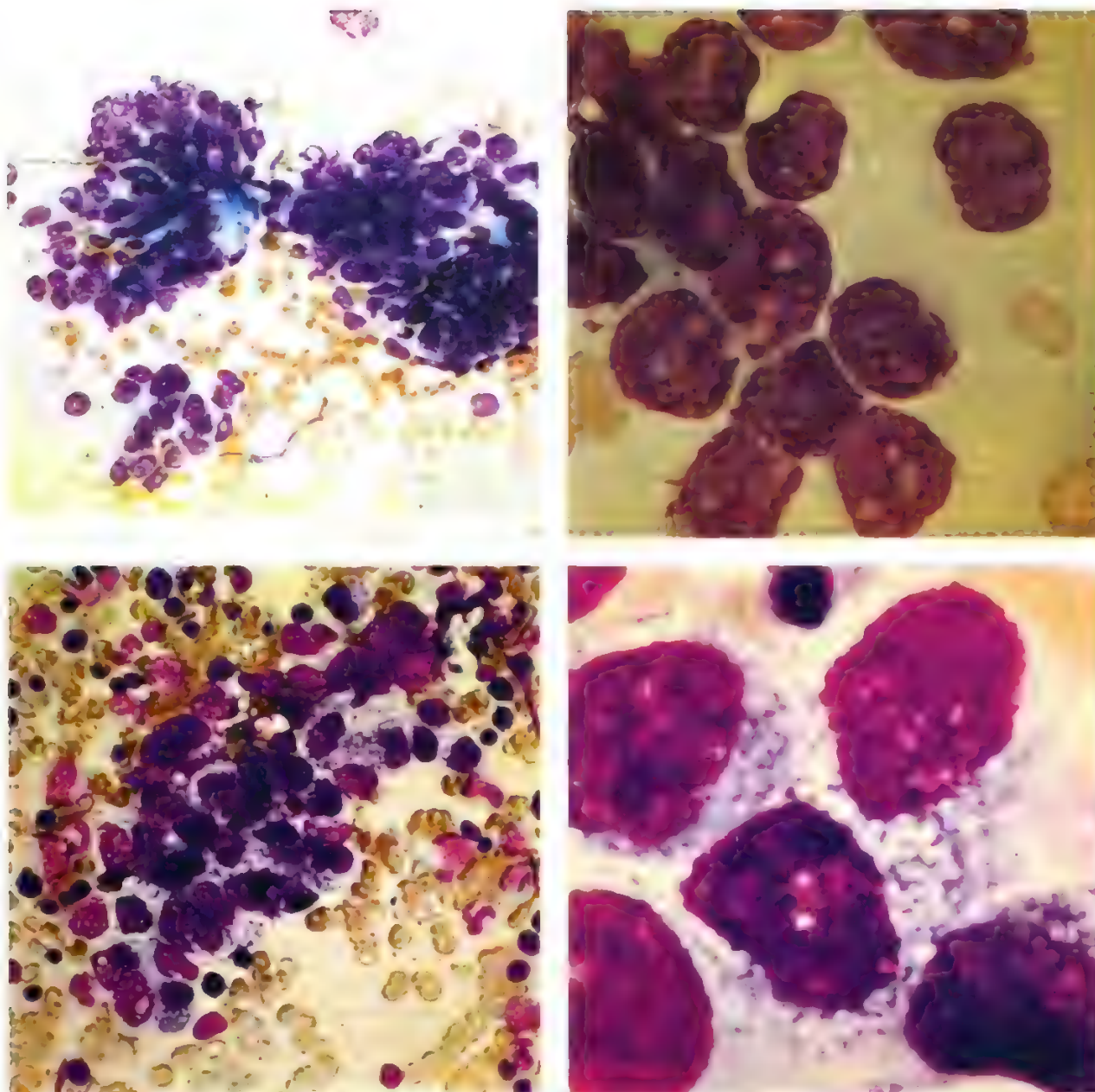



Fig. 2. *In alto*, metastasi midollari di carcinoma della mammella: l'aspirato midollare, strisciato su vetrino e colorato con il May Grünwald-Giemsa, mostra degli ammassi di cellule (*a sinistra*), che a maggiore ingrandimento (*a destra*) presentano un nucleo a configurazione irregolare, sovente indentato, con un nucleolo singolo, particolarmente sviluppato. Simili elementi atipici non hanno alcuna somiglianza con le cellule emopoietiche e sono fortemente indicativi di un carcinoma metastatico. *In basso*, metastasi midollari di carcinoma gastrico: le cellule, anche qui riunite in ammassi (*a sinistra*), presentano a maggiore ingrandimento (*a destra*) notevoli atipie: le dimensioni sono cospicue, i nuclei grandi ed irregolari con cromatina fine, il citoplasma è abbondante, basofilo, finemente vacuolizzato. (*Da Larizza*).

della vita cellulare, ma è intuibile che, perché si determini una m. aplastica globale, il danno deve interessare le cellule staminali totipotenti o deve coinvolgere processi metabolici o strutture comuni a tutti gli stipiti midollari differenziati.

I *farmaci citostatici* o gli *immunodepressori* agiscono inibendo in vario modo la sintesi del DNA, dell'RNA e/o delle proteine cellulari: determinano, di conseguenza, il blocco dell'attività proliferativa e quindi l'estinzione degli stipiti cellulari su cui agiscono. Essi mostrano, generalmente, un'attività farmacologica abbastanza selettiva nei confronti di una data serie midollare; tuttavia a dosi elevate sono pancitopenizzanti, senza alcuna selettività di azione.

In genere il loro effetto è reversibile e cessa con la sospensione del farmaco, anche se è stata rilevata una sorta di «sensibilizzazione» verso l'effetto aplastizzante delle diverse sostanze, nel senso che gli individui già trattati una prima volta sono maggiormente sensibili a dosi più modeste, nei cicli successivi di terapia.

Le *radiazioni ionizzanti* agiscono alterando tappe diverse dei processi metabolici cellulari, e in primo luogo inibendo la sintesi del DNA. Dosi massive ricevute in breve tempo sono in genere più aplastizzanti di dosi piccole e refratte, anche se il dosaggio complessivo di queste ultime raggiunge valori considerevoli. Le aplasie midollari che si osservano dopo panirradiazioni dell'organismo umano sono acute e globali, anche nel caso di piccole somministrazioni continuate per lungo tempo, come può avvenire nei radiologi operanti in condizioni di radioprotezione imperfetta.

Fra i *veleni esogeni* il più noto è il benzolo e molti sono i casi di m. aplastica descritti fra i lavoratori che hanno contatto con questa sostanza. Al riguardo numerosi sono gli studi, anche sperimentali, e si ritiene che il benzolo agisca attraverso metaboliti non ben noti che vengono concentrati elettivamente nel midollo osseo.

In gran parte ancora oscuro è anche il meccanismo dell'azione aplastizzante di numerosi *farmaci*. Nonostante le numerose indagini svolte a questo riguardo, non esistono dati certi che depongano per una correlazione tra struttura chimica dei farmaci e loro potere mielotossico e,

Fig. 3. Insufficienza midollare globale da cloramfenicolo. Nello striscio di sangue midollare colorato con il metodo di May Grunwald-Giemsa sono presenti anche dei rari eritroblasti giganti, con 4 nuclei (*in alto*) e 3 nuclei (*in basso*). (*Da Larizza*).

oltre a ciò, non è stata dimostrata per tutti una chiara correlazione tra dose e mielolesività.

Probabilmente il meccanismo più frequentemente in causa è quello tossico, diverso da quello responsabile dell'effetto farmacologico delle diverse sostanze. Ricorderemo in proposito, ad es. che il *cloramfenicolo* (fig. 3) inibisce l'incorporazione del ferro nell'eme degli eritroblasti e blocca la sintesi del DNA e dell'RNA nelle cellule midollari *in vitro*; la *clorpromazina* inibisce la sintesi del DNA nelle cellule midollari e la *difenilidantoina* blocca l'assemblaggio dei desossiribonucleotidi.

Tuttavia, per spiegare l'azione mielolesiva di alcuni farmaci sono stati invocati anche *meccanismi di tipo immunologico*. Una patogenesi di questo tipo è stata documentata con il reperto di anticorpi antileucociti e antipiastrine nel siero di soggetti con agranulocitosi e con piastrinopenia.

Diverse ipotesi sono state prospettate per spiegare il meccanismo della reazione immunologica dei farmaci:

1) *teoria di Ackroid*: il farmaco agirebbe come aptene, legandosi alle cellule; si formerebbero anticorpi contro il complesso farmaco-proteina cellulare e le cellule sarebbero interessate nella reazione antigene-anticorpo come componenti l'antigene;

2) *teoria di Levine*: il farmaco si legherebbe alla superficie cellulare. Gli anticorpi verrebbero prodotti contro il farmaco e non contro gli antigeni cellulari, e le cellule subirebbero una lisi passiva;

3) *teoria di Mischer e Schulman*: le cellule assorbirebbero il complesso antigene-anticorpo e sarebbero coinvolte nella reazione come «spettatori innocenti».

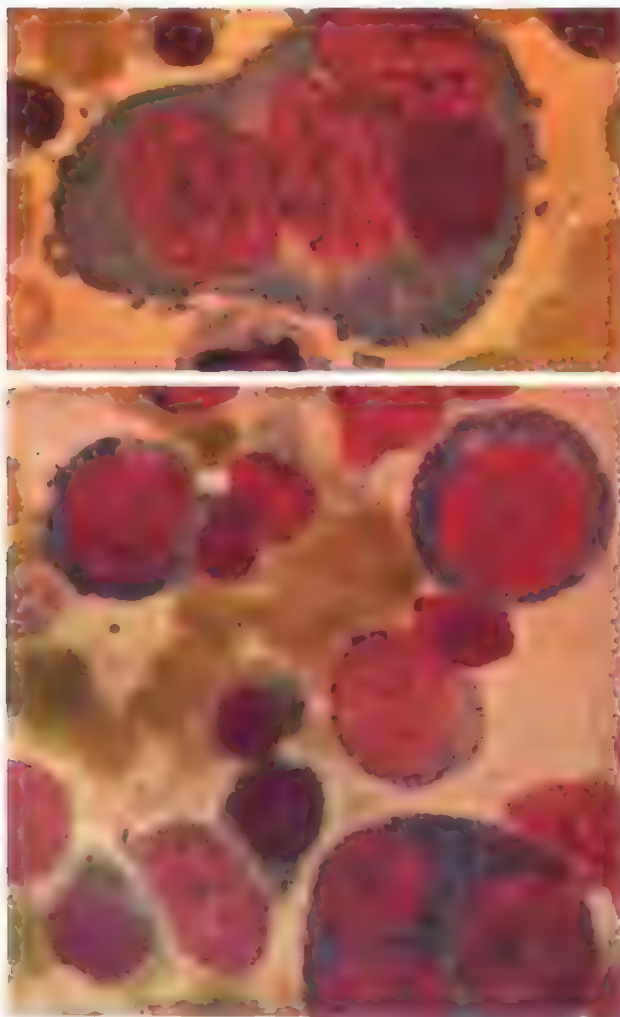
In ogni caso lo scatenamento di una reazione immune a livello midollare, qualsiasi sia il suo meccanismo, e anche se interessante primitivamente una determinata popolazione cellulare, coinvolge tutto il midollo osseo che risente del processo comportandosi come organo di shock. Ciò spiega, ad es., come nelle forme di agranulocitosi autoimmune apparentemente pura (v. AGRANULOCITOSI) sia possibile evidenziare a volte segni di compromissione delle funzioni eritrocitopoietica e piastrinopoietica.

Problemi ancora insoluti nella patogenesi delle m. aplastiche acquisite da farmaci sono quello dell'individualità della risposta mielolesiva all'agente e quello dell'incostanza dell'effetto tossico midollare di alcune sostanze. Probabilmente sono in gioco differenze individuali e/o la particolare sensibilità di alcuni organismi a determinati metaboliti dei farmaci capaci di bloccare vie metaboliche, inducendo lesioni midollari.

Caratteristica frequente delle m. aplastiche acquisite da farmaci è di essere seguite, in un tempo più o meno breve dopo la sospensione della somministrazione, dalla rigenerazione del tessuto mieloide. Ciò, invece, non si riscontra, se non raramente, per le m. aplastiche acquisite a genesi tossica, quasi che dette sostanze siano in grado di precludere qualsiasi tendenza alla rigenerazione mielopoietica.

Quadro clinico

L'incidenza delle m. globali aplastiche nei due sessi è pressoché uguale. Per quanto concerne l'età, le forme acute preferiscono i soggetti giovani, le forme croniche gli adulti.

Il quadro clinico si impernia su tre sintomi fondamentali, legati alla mancanza in circolo dei componenti cellulari delle tre serie principali (eritrocitica, granulocitica e piastrinica): *anemia, manifestazioni emorragiche, lesioni infiammatorie ulceronecrotiche delle mucose*.

La malattia può insorgere bruscamente e in modo subdolo: un inizio lento e progressivo è proprio dell'atrofia mieloide cronica, mentre un inizio brusco è per lo più appannaggio dell'atrofia mieloide acuta o panmieloftisi, nonché delle forme da inibizione su base allergico-iperergica.

Il quadro può essere aperto da uno dei tre sintomi di cui sopra o da tutti contemporaneamente. Nelle forme croniche è l'*anemia* che generalmente compare per prima. Nel periodo di stato, nel quale si passa più o meno rapidamente a seconda della maggiore o minore acuzie del processo, i sintomi fondamentali sono presenti al completo.

A causa dell'anemia, i pazienti presentano un colorito fortemente pallido della cute e delle mucose, nonché i segni caratteristici delle anemie in genere: cardiopalmo, dispnea, vertigini, facili deliqui, soffi cardiaci funzionali.

Le *lesioni ulceronecrotiche*, legate essenzialmente alla granulocitopenia, colpiscono costantemente il cavo orale e precisamente le mucose gengivale, palatina, tonsillare e faringea, che si presentano erose con zone ulcerate o necrotiche, coperte a tratti da membrane grigiastre. La mucosa si stacca a pezzi, i denti si scalzano e cadono, sulla volta palatina sono presenti numerose petecchie emorragiche. Dalla bocca di questi malati emana un fetore intenso. La lingua è asciutta, le labbra sono aride e screpolate, e anche altre mucose possono venire colpite. Questi fatti infiammatori a carattere necrotico-ulcerativo sono espressione di una ridottissima possibilità di difesa dell'organismo e si accompagnano a *febbre*, generalmente alta, a carattere irregolare; sono attenuati o addirittura assenti nelle forme croniche (ad es., atrofia midollare cronica).

Le *manifestazioni emorragiche*, dipendenti da una forte diminuzione delle piastrine, sono un altro segno caratteristico di queste emopatie. Si tratta di emorragie *mucose* (epistassi, gengivorragie, enterorragie, etc.) e *cutanee* (petecchie, soffusioni, ematomi, etc.).

Il segno del laccio è positivo; i test dell'emostasi sono alterati in rapporto allo stato piastrinopenico, mentre i fattori plasmatici della coagulazione sono soltanto scarsamente deficitari.

In altri termini, sono presenti i segni della diatesi emorragica trombocitopenica (v. TROMBOCITOPENIE), in cui non di rado si associano segni di diminuita resistenza vasale, alla presenza dei quali, probabilmente, non sono estranei fattori di natura batterica (infezioni strepto-stafilococciche complicanti).

Quadro ematologico

È caratterizzato dalla triade: *eritrocitopenia, granulocitopenia, piastrinopenia*, che vanno progressivamente aggravandosi, come si può rilevare con esami ematologici praticati periodicamente. Nella fase terminale della malattia i globuli rossi possono scendere anche al disotto di 1 milione per mm^3, mentre i globuli bianchi possono essere ridotti a poche centinaia e le piastrine a poche migliaia.

L'anemia è *arigenerativa* e *anemolitica*: di solito è di tipo *normocromico*. Si hanno spesso modesta *anisocitosi* e lieve *poichilocitosi*. Tipica è l'assenza dei segni di rigenerazione: il numero dei reticolociti è diminuito, mancano gli eritrociti con punteggiatura basofila e non vi è policromasia, mentre solo raramente si incontra qualche normoblasto, come espressione di isolati tentativi di ripresa dell'attività del midollo osseo.

La leucopenia interessa i granulociti e la formula leucocitaria è caratterizzata da una *neutropenia* intensa e da un aumento relativo dei linfociti. Anche gli eosinofili e i basofili sono di solito completamente assenti. In qualche caso si può avere una diminuzione assoluta anche dei linfociti.

Le piastrine, oltre a essere numericamente molto diminuite e spesso al disotto del limite critico fissato intorno a 30.000 elementi per mm^3, presentano anche alterazioni morfologiche e possono incontrarsi piastrine giganti e alterazioni delle granulazioni.

Il midollo osseo, come si è detto sopra, può dare reperti diversi e sono stati descritti differenti quadri patologici. Schematicamente ne distinguiamo essenzialmente due tipi.

1) *Forme da atrofia*: nelle ossa lunghe, come in altre ossa (per es. lo sterno), il midollo rosso è sostituito in gran parte da midollo giallo, fibroso o gelatinoso; nelle costole e nelle vertebre si nota piuttosto uno stato di ipotrofia e ipoplasia. Microscopicamente è tipica la estrema povertà degli elementi specifici del midollo, mentre abbondano i globuli di grasso (fig. 1). I pochi elementi presenti sono costituiti, essenzialmente, da linfociti, plasmociti ed elementi del reticolo-endotelio, che a volte, però, possono essere anche aumentati (iperplasia midollare reticolare e plasmocitaria).

2) *Forme da inibizione maturativa*: il midollo si presenta ricco in cellule con aumento degli elementi più immaturi delle serie bianca e rossa. Scarsi o assenti sono i granulociti segmentati, i metamielociti, gli eritroblasti ortocromatici.

Decorso e prognosi

Si distinguono tre forme.

1) *Forme acutissime* o *fulminanti*: caratterizzate da sintomatologia molto grave fin dall'inizio; in pochi giorni portano all'esito letale.

2) *Forme acute* e *subacute*: con segni clinici poco appariscenti all'inizio e in cui prevale l'anemia. Il decorso varia da pochi giorni a più settimane. Esistono casi che, dopo esser decorsi per un certo periodo piuttosto subdolamente, acquistano improvvisamente carattere di acuzie, portando a morte entro pochissimo tempo.

La prognosi nelle forme idiopatiche è infausta anche se le moderne terapie hanno oggi apportato reali vantaggi in questo campo. Nelle forme sintomatiche, al contrario, se si interviene precocemente con terapie adeguate, si possono conseguire buoni successi.

A parte vanno poi considerati, dal punto di vista del decorso e della prognosi, quei casi che evolvono verso una leucemia acuta.

3) *Forme croniche*: si tratta di quadri morbosi in cui il processo ha un decorso spiccatamente cronico e, specialmente se è ben condotta un'opportuna terapia conservativa, si possono avere sopravvivenze anche di diversi anni, con periodi più o meno lunghi di completa remissione.

Diagnosi differenziale

Nelle forme acute, in genere, la diagnosi differenziale va posta essenzialmente con le leucemie acute leucopeniche, nelle quali però vi sono elementi immaturi e atipici in circolo, uno *hiatus leucemico* e un midollo osseo in trasformazione leucemica. Di solito è agevole la diagnosi differenziale dalla mononucleosi infettiva, nella quale il decorso è benigno, si osservano caratteristiche tumefazioni linfoghiandolari, un quadro ematologico periferico tipico e un midollo osseo normale o quasi. Nell'agranulocitosi pura vi è interessamento della sola serie granulocitaria e mancano del tutto, o sono appena rilevabili, la

anemia e le manifestazioni emorragiche. Con le leucosi aleucemiche acute, la diagnosi differenziale può riuscire clinicamente difficile e va posta essenzialmente sulla base della biopsia midollare, che mette in evidenza il caratteristico quadro leucemico. Nelle forme croniche, nei riguardi della diagnosi differenziale, vanno prese in considerazione l'anemia perniciosa, la linfadenosi aleucemica in fase anemica e le m. aleucemiche croniche: quando le diverse caratteristiche del quadro clinico di queste malattie e i reperti ematologici periferici lasciano qualche dubbio diagnostico, l'esame del midollo osseo dissiperà le incertezze.

Terapia

Quando si può stabilire quali fattori tossici e infettivi abbiano determinato la m. aplastica, scopo precipuo della terapia è attuare il più rapidamente possibile la loro rimozione. In casi dovuti ad agenti tossici il loro allontanamento dovrà essere immediato e particolare cura si dovrà porre per evitare che il soggetto venga sottoposto ulteriormente alla loro azione. Sempre consigliabile è praticare periodicamente un controllo emocromocitometrico nei soggetti sottoposti, per ragioni di lavoro, all'azione di sostanze mielotossiche, come anche nei malati ai quali si somministrino farmaci che possono indurre l'insorgenza di un'aplasia midollare.

Così anche nelle malattie infettive batteriche (ad es., tbc) o di origine virale (ad es., epatite virale), che più spesso possono dare m. aplastiche, è consigliabile effettuare controlli ripetuti del quadro ematologico periferico e adottare quelle misure terapeutiche di ordine profilattico atte a rendere più difficile l'insorgenza della compromissione midollare.

Gli antibiotici, specialmente quelli ad ampio spettro, trovano ampia indicazione nel trattamento della condizione morbosa, poiché a malattia conclamata riusciranno di grande vantaggio per contrastare l'insorgenza di processi flogistici e necrotici, particolarmente frequenti data la neutropenia, e nel passato molto spesso causa di un precipitoso e drammatico decorso della malattia. Quando i sintomi tossinfettivi sono gravi, si associano agli antibiotici appropriati le trasfusioni leucocitarie. La minaccia di gravi emorragie, quando la piastrinopenia è molto spiccata, soprattutto al momento di un'infezione sopraggiunta che l'accentua, costituisce l'indicazione alla trasfusione di concentrati piastrinici.

Le trasfusioni di sangue *in toto*, come terapia sostitutiva, sono in primo piano e sono capaci di sostenere il malato, prolungandone la vita, nella speranza che il midollo osseo divenga di nuovo capace di citopoiesi. Questa terapia, condotta con la massima cautela al fine di evitare alloimmunizzazioni antieritrocitarie, dovrà essere protratta il più a lungo possibile con quantità di sangue sufficienti a mantenere il malato in condizioni relativamente buone, ma non è necessario, anzi è sconsigliabile, forzare il ritmo delle trasfusioni fino a portare il numero dei globuli rossi ai livelli normali.

Per stimolare la mielopoiesi i mezzi terapeutici più validi sono rappresentati dagli androgeni e dai cortisonici.

I derivati del *testosterone* (metiltestosterone, noretandrolone, fluossimesterone, metil-Δ-1-androstenolone e ossimetolone) vengono somministrati *per os* a dosi comprese tra 1 e 3 mg/kg/*die* a seconda del preparato, per lunghi periodi di tempo. Il trattamento, istituito non appena posta la diagnosi, inizia a manifestare i suoi effetti nel 70% dei casi tra il 3° e il 6° mese di cura. Il primo segno dell'effetto terapeutico è denunziato dalla minore necessità di trasfusioni e dall'elevarsi del tasso emoglobinico. La neutropenia e la piastrinopenia si attenuano in genere verso il 10° mese, e questi ultimi elementi cellulari si mantengono a un valore pressoché costante di 100.000 per mm³. Nella maggioranza dei malati questa terapia induce una guarigione duratura, mentre in altri casi il trattamento deve essere ripreso e proseguito indefinitamente per la comparsa di ricadute. I principali effetti collaterali del trattamento con androgeni sono rappresentati dai segni di virilizzazione, dalla comparsa di crampi muscolari, dall'insorgenza di un'epatite colostatica. Si tratta di complicanze che impongono la sospensione del trattamento; questo può tuttavia essere ripreso una volta risolta la condizione morbosa intercorrente.

I *cortisonici* vengono somministrati in genere a dosi medie, non superiori a 1 mg/kg/*die* di prednisone o equivalenti di altro derivato. Essi sono in grado di stimolare la leucopoiesi e la piastrinopoiesi, mentre, nel contempo, esplicano un'azione capillaroprotettiva. Purtroppo anche con i farmaci di questo tipo l'effetto terapeutico si apprezza dopo trattamenti protratti almeno per 1-2 anni. Ciò comporta l'insorgenza dei noti effetti collaterali: ritenzione idrica, squilibri elettrolitici, acne, diabete steroideo, ipertensione arteriosa, osteoporosi, lesioni gastroduodenali, fenomeni che talora impongono la sospensione della terapia.

Numerosissime sono le terapie collaterali proposte per il trattamento delle m. aplastiche, ma, essendo i vantaggi che esse offrono incostanti e incerti, troppo lungo sarebbe ricordarle tutte. È consigliabile, in senso generico, la somministrazione di vitamine, specialmente A, complesso B, C e K. Inefficaci sono la Vit. B_{12}, l'ac. folico e gli estratti epatici; dannosa può essere la somministrazione di ferro per la possibile presenza di uno stato ipersideremico, emosiderosico e emocromatosico.

Il trapianto di midollo omologo o isologo trova pure indicazione nel trattamento di alcune di queste forme morbose: per una più diffusa trattazione si rimanda alla voce MIDOLLO OSSEO.

La splenectomia è stata attuata in alcuni casi caratterizzati da un'evidente azione mieloinibitrice splenica.

Mielopatie globali aplastiche congenite

Sotto questa denominazione si raggruppano quadri morbosi rari e complessi che hanno in comune la familiarità, anomalie congenite di organi e apparati diversi (ad eccezione della forma di Estren-Dameshek), alterazioni ematologiche con quadri di pancitopenia periferica da aplasia midollare. La forma più nota è la m. globale aplastica congenita di Fanconi (v. anche FANCONI, MALATTIA DI) e assai affini ad essa sono le sindromi di Fanconi-Zinsser, di Estren-Dameshek e di Schwachmann-Diamond.

Mielopatia globale aplastica congenita di Fanconi

Indicata con varie denominazioni (pancitopenia congenita, anemia perniciosiforme infantile familiare, panmieloftisi costituzionale con malformazioni multiple congenite, panmieloftisi familiare, etc.), è una grave e complessa malattia per lo più a carattere familiare, descritta per la prima volta da Fanconi nel 1927. Trasmessa come carattere autosomico recessivo, colpisce tuttavia con maggiore frequenza i maschi. I primi sintomi ematologici compaiono generalmente tra i 4 e gli 8 anni, e non raramente una piastrinopenia, con assenza di megacariociti alla mielobiopsia, precede la pancitopenia. Le anomalie congenite possono interessare organi e apparati molto diversi e può aversi pigmentazione cutanea, ritardo mentale, microcefalia, strabismo e microftalmia, sordità e lesioni morfologiche degli orecchi, ipogonadismo, ipoplasia

ossea interessante il pollice o il radio e soprattutto malformazioni renali (rene doppio, rene a ferro di cavallo). Nel decorso della malattia non raramente compare una emoglobinuria parossistica notturna.

In questi bambini sono state descritte anomalie cromosomiche strutturali, interruzione dei cromatidi, presenza di frammenti di cromosomi liberi, aspetto triradiale o tetraradiale dei cromosomi, aneuploidia.

Nello stesso nucleo familiare i fratelli possono essere colpiti da un'aplasia dello stesso tipo o sono portatori di una delle anomalie morfologiche innanzi riferite.

La *diagnosi* si pone, in genere, in base al reperto di pancitopenia con midollo povero e sulla scorta dei rilievi di anomalie a carico dei diversi organi e apparati. Il reperto bioptico di un midollo povero con rari elementi anomali pone problemi di diagnostica differenziale con le leucemie acute, il reticolosarcoma, il linfosarcoma, il mieloma, le metastasi ossee di neoplasie di tipo epiteliale. In queste circostanze saranno di ausilio diagnostico anche le indagini radioisotopiche della cinetica del ^{59}Fe. La morte per infezione o emorragia un tempo era la regola. Attualmente il trattamento con androgeni determina anche nelle aplasie globali di questo tipo gli stessi miglioramenti rilevati nelle forme acquisite: esso deve essere protratto indefinitamente, poiché la sua interruzione determina la ricaduta, pur con il rischio che la terapia ormonale possa influire sullo sviluppo dell'organismo infantile.

Naturalmente è consigliabile un trattamento con corticosteroidi (ad es., prednisone alla dose moderata di 0,2-0,3 mg/kg), associati alle trasfusioni di sangue *in toto* o di piastrine se la tendenza emorragica è considerevole.

Collateralmente si adotteranno quei presidi terapeutici di base (antibiotici, antifibrinolitici, capillaroprotettori, isolamento del malato in un ambiente sterile) che sono consigliati anche per le m. aplastiche acquisite.

Sindrome di Estren-Dameshek

Si tratta di una pancitopenia familiare infantile simile all'anemia globale aplastica congenita di Fanconi, ma non associata a malformazioni ossee o viscerali e senza pigmentazione cutanea.

Sindrome di Fanconi-Zinsser

Pancitopenia familiare sovrapponibile a quella della malattia di Fanconi: colpisce prevalentemente i maschi nella seconda infanzia. Sono presenti pigmentazione e atrofia della cute, onicosi atrofica e ipogonadismo.

Sindrome di Schwachmann-Diamond

La pancitopenia (o la neutropenia) da deficit midollare si associa a infezioni recidivanti. È a carattere familiare, e si presenta con diarrea cronica e steatorrea per lipomatosi pancreatica, e con numerose altre anomalie congenite di organi e apparati diversi. Mentre tutte le precedenti sono forme a esito infausto in tenera età, di quest'ultima condizione morbosa sono stati descritti casi giunti all'età adulta. La terapia non si discosta da quella della m. globale aplastica congenita di Fanconi.

Mielopatie involutive parziali o selettive

Anemia aplastica in senso stretto o eritroblastopenia pura

Mentre le m. globali aplastiche e le m. aplastiche parziali che interessano la granulocitopoiesi (v. AGRANULOCITOSI) e la piastrinopoiesi (v. TROMBOCITOPENIE), sono malattie piuttosto frequenti e la loro incidenza è andata aumentando negli ultimi anni, la m. aplastica che colpisce solo l'eritrocitopoiesi e alla quale spetta quindi in senso stretto la denominazione di *anemia aplastica pura* o *eritroblastopenia* è evenienza rara. Ne esistono varietà *acute* e forme *croniche* (congenite e acquisite). V. anche: ANEMIE (I. 2016).

1. *Eritroblastopenie acute.* – «Crisi» eritroblastopeniche sono state segnalate in circostanze molto varie: infezioni virali, assunzione di sulfatiazolo, bismuto, arsenico, difenilidantoina, punture di insetti, insufficienza renale acuta, malattia emolitica costituzionale. In genere l'eritroblastopenia è di breve durata, una decina di giorni in media; tuttavia, soprattutto nelle anemie emolitiche acquisite con autoanticorpi antieritrocitari, può protrarsi anche per 3-6 mesi.

I segni ematologici sono quelli di un'anemia senza reticolociti, mentre nel midollo l'eritroblastopenia è totale senza interessamento delle altre serie. Quando la «crisi» eritroblastopenica è in via di risoluzione, la serie rossa ritorna progressivamente alla norma, passando attraverso uno stadio di macro- o megaloblastosi transitoria.

Per lo più queste forme regrediscono spontaneamente. La terapia cortisonica può essere un'efficace misura terapeutica specie nelle eritroblastopenie acute, che insorgono in corso di anemie emolitiche di natura immunologica.

2. *Eritroblastopenie croniche.* – Si distinguono forme *congenite* e *acquisite*.

a) *Forme congenite.* – La forma del lattante, malattia di Blackfan e Diamond, o eritroblastoftisi o anemia congenita ipoplastica, colpisce bambini di entrambi i sessi, spesso prematuri, che divengono intensamente anemici già nelle prime settimane di vita. L'anemia, sempre molto marcata, è normocromica, normocitica, senza segni di emolisi, associata a un'assenza degli eritroblasti a livello midollare, ove invece quantitativamente e qualitativamente normali sono gli elementi delle altre due serie.

In alcuni casi l'aumento dell'eliminazione urinaria di ac. antranilico ha fatto supporre l'esistenza di un'anomalia enzimatica responsabile di un'alterazione del metabolismo del triptofano: questo dato, peraltro, non è stato osservato costantemente.

La malattia ha evoluzione cronica in assenza di terapia. Questa deve essere attuata con farmaci steroidei, inizialmente a dosi elevate, poi progressivamente ridotte sino alla posologia che permetterà, preferibilmente in cicli discontinui, di mantenere stabile il tasso emoglobinico. Un trattamento cortisonico discontinuo consente di evitare l'osteoporosi e soprattutto i ritardi e gli arresti di crescita in età giovanile. Se la terapia cortisonica non ha successo, si deve ricorrere alle trasfusioni ripetute, nella speranza di una guarigione spontanea, che è rara. Fra le complicanze più temute, la pancitopenia, l'emocromatosi e l'ipertensione portale spesso aggravano considerevolmente il quadro morboso.

b) *Forme acquisite.* – Hanno etiopatogenesi identica a quella delle m. aplastiche globali e delle altre parziali. Il quadro clinico ricalca quello delle forme congenite: astenia progressiva, dispnea e pallore sempre più accentuato portano alla scoperta di un'anemia di alto grado, di tipo arigenerativo, anemolitico, di solito normocromico. Vi è assenza di reticolociti. I valori leucocitari e piastrinici sono normali o solo lievemente diminuiti, poiché la granulocitopoiesi e la piastrinopoiesi avvengono come di norma. Il puntato sternale chiarisce la diagnosi dimostrando l'assenza completa di eritroblasti nel midollo.

L'importanza del deficit può essere valutata mediante lo studio dell'incorporazione del ^{59}Fe che è molto ridotta o addirittura assente.

Il 50% delle eritroblastopenie croniche dell'adulto si accompagna a una neoplasia del timo per lo più di tipo benigno con i caratteri istologici del timoma fusocellulare. Non sempre, però, l'ablazione della neoplasia determina la regressione dell'anemia, e spesso è necessario, dopo l'intervento, ricorrere alla terapia cortisonica, nonché alla splenectomia.

I casi di eritroblastopenia dell'adulto variamente correlati con altre malattie (leucemie, sarcomatosi, malattie emolitiche, neoplasie) hanno la prognosi dell'affezione concomitante, mentre le eritroblastopenie croniche dell'adulto di tipo acquisito non hanno un esito rapidamente infausto, anche se nel complesso la terapia è spesso deludente. I cortisonici, gli androgeni, le trasfusioni di sangue e talora la splenectomia rappresentano i cardini del trattamento terapeutico di questa condizione patologica.

Per le forme aplastiche costituzionali v. anche: FANCONI, MALATTIA DI (VI, 671); per le anemie refrattarie sideroblastiche v. ANEMIE (I, 1860); per le forme parziali della serie rossa v. sopra e v. anche: ANEMIE (I, 2016); per le diverse forme di neutropenia v. AGRANULOCITOSI (I, 971); per le forme parziali della serie piastrinica v. TROMBOCITOPENIE.

Bibliografia

Aplastic Anaemia, in *Semin. Haematol.*, 1967, **4**.
Bernard J., Seligman M. *et al.*, *Nouv. Rev. Fr. Hématol.*, 1962, **2**, 731.
Bernard P., *Nouv. Rev. Fr. Hématol.*, 1969, **9**, 41.
Bloom G. F., Warner S. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1966, **274**, 8.
Camitta B. M., *Blood*, 1975, **45**, 355.
Diamond L. K., Blackfan K. D., *Am. J. Dis. Child.*, 1938, **56**, 464.
Diamond L. K., Allen D. M., Magill F. B., *Am. J. Dis. Child.*, 1961, **102**, 149.
Dreyfus B., Aubert P. *et al.*, *Nouv. Rev. Fr. Hématol.*, 1962, **2**, 739.
Dumont J., *Erythroblastopénie chronique de l'adulte*, in *Actualités Hématologiques*, 1969, Masson, Paris.
Ferrata A., Fieschi A., *Haematologica*, 1941, **23**, 979.
Gasser C., *Helv. Paediatr. Acta*, 1949, **4**, 107.
Hirst M. B., Robertson M. B., *Medicine*, 1967, **46**, 225.
Krantz S. B., *Br. J. Haematol.*, 1973, **25**, 1.
Larizza P., *Manuale di medicina interna*, I, 1977, Piccin, Padova, p. 508-547.
Lewis S. M., *Nouv. Rev. Fr. Hématol.*, 1969, **9**, 49.
Mallarmé J., Boivin P. *et al.*, *Nouv. Rev. Fr. Hématol.*, 1962, **2**, 760.
Mathé G., *Clin. Immunobiol.*, 1974, **2**, 23.
Mauri C., *Mielopatie involutive*, in Teodori U., *Trattato di patologia medica*, 1980, SEU, Roma.
Schmid J. R., Pease G. L., Hargraves M. M., *Acta Haematol. (Basel)*, 1963, **30**, 225.
Shahidi N. J., Diamond L. K., *N. Engl. J. Med.*, 1961, **264**, 953.
Teodori U., *Trattato di patologia medica*, II, 1973, Universo, Roma, pp. 823; 838.

DOMENICO GIGANTE E EGISTO TACCARI

MIELOPLASSI, TUMORE A

Sin.: tumore a cellule giganti; osteoclastoma; mieloplaxoma; tumore mieloide; tumori bruni; osteomielite emorragica cronica; granuloma gigantocellulare; tumore gigantocellulare benigno. - F. *tumeur à myéloplaxes; myéloplaxome.* - I. *myeloplaxoma.* - T. *Myeloplaxom; Riesenzellentumor.* - S. *mieloplaxoma.*

Definizione e generalità

Il tumore a mieloplassi è un tumore osseo poco frequente, ad istogenesi incerta, che mostra un atteggiamento biologico alquanto aggressivo. La denominazione di t. a m., in verità, attualmente è stata del tutto abbandonata a favore del termine osteoclastoma oppure, ancora meglio, di quello più generico di tumore a cellule giganti, in quanto è ancora da dimostrare che le cellule giganti siano veri osteoclasti.

I t. a m. rappresentano ca. il 5% dei tumori primitivi dell'osso e colpiscono preferibilmente soggetti tra i 20 e i 40 anni; eccezionalmente si osservano sotto i 20 anni e sopra i 55. Sono colpiti ambedue i sessi, con preferenza dell'uno o dell'altro a seconda delle casistiche.

Il t. a m. insorge quasi esclusivamente nelle epifisi delle ossa lunghe. Le sedi predilette sono l'epifisi distale del femore, quella prossimale della tibia (insieme rappresentano il 60% delle localizzazioni) e quella distale del radio. Altre sedi meno colpite sono l'estremità superiore dell'omero e l'epifisi prossimale del femore e della fibula. Raramente sono interessati i corpi vertebrali, la clavicola, il sacro, la patella e le ossa delle mani e dei piedi. A livello del cranio insorge soltanto come complicanza del morbo di Paget.

Il t. a m. è un tumore provvisto di indubbio potere aggressivo. Non esistono, però, parametri o criteri, sicuri e unanimi, per valutarne l'eventuale comportamento biologico maligno.

In genere, dopo trattamento locale la sua evoluzione è quella di un tumore benigno. Tuttavia, il 60% recidiva dopo *curettage* e il 10% dà metastasi a distanza. Inoltre il 20%, spesso in mancanza di particolari atipie citologiche e strutturali, rompe la corticale e si estende nei tessuti molli adiacenti. Infine t. a m. sicuramente benigni possono dare «metastasi» ai polmoni. Si pensa che tali «metastasi», a decorso clinico e biologico benigno, siano di origine iatrogena, nel senso che sarebbero provocate dal passaggio di cellule tumorali nei vasi sanguigni e linfatici in corso di vigorosi *curettages*.

Il 10% ca. dei t. a m. sono maligni fin dall'inizio; più spesso, però, diventano tali soltanto nelle recidive o dopo un certo periodo di tempo. La trasformazione sarcomatosa di un t. a m. già benigno è più frequente dopo irradiazione, ma può avvenire anche in assenza di essa.

In genere i sarcomi derivanti dalla trasformazione di un tumore a cellule giganti benigno sono fibrosarcomi, con componente a cellule giganti benigna o, più raramente, osteosarcomi.

Quadro anatomo- e istopatologico

Il t. a m. è di solito unico e si presenta, nella maggior parte dei casi, come un rigonfiamento, a limiti netti, globoso ed eccentrico, dell'epifisi. La corticale ossea appare espansa e assottigliata, tanto da dare l'impressione di un guscio d'uovo e una sensazione di crepitio alla compressione. Il periostio generalmente rimane integro, e solo di rado si ha apposizione di osso neoformato. Il tumore risulta costituito da una massa carnosa, soffice, friabile, di colore rosso-bruno, raramente grigio, di aspetto variegato per la presenza di emorragie, di formazioni cistiche, spesso sepimentate da tralci fibrosi, e di aree brune e gialle. Il quadro macroscopico, tuttavia, può subire profonde modificazioni in seguito a interventi terapeutici (chirurgici, radianti o di trapianto), a fratture, o nel caso di una trasformazione maligna.

Il tumore non tende, di solito, a invadere la cartilagine articolare e a diffondere nello spazio articolare. Nelle varianti più aggressive, però, la lesione supera la corticale e si estende nei tessuti molli circostanti infiltrandosi lungo le guaine muscolari.

Istologicamente il t. a m. è ben vascolarizzato e contiene due tipi di cellule: le cellule stromali e le cellule giganti multinucleate.

Le cellule stromali sono gli elementi fondamentali della neoplasia. Esse sono ampie, di forma prevalentemente fusata, con bordi cellulari indistinti e nucleo allungato o rotondeggiante.

Le cellule giganti sono distribuite in quantità variabile tra le cellule stromali. La loro grandezza varia tra 10 e 100 μm; esse possono contenere diverse dozzine di nuclei raggruppati nella parte centrale della cellula. I nuclei sono uniformi, tra loro distinti, e appaiono molto simili a quelli delle cellule stromali. Il citoplasma è ampio, frequentemente granulare, talvolta vacuolato, e contiene un'abbondante quota di fosfatasi acida. A dif-

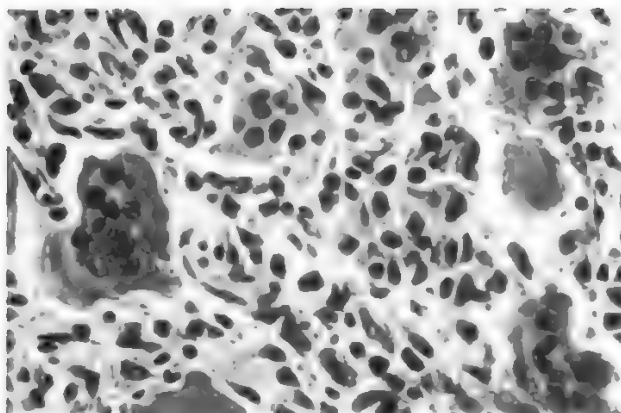



Fig. 1. T. a m. Aspetto istologico con tipiche cellule giganti. (*Da Piemonte e Sirtori*).

ferenza delle cellule stromali, le cellule giganti non mostrano mai figure cariocinetiche (fig. 1).

Sono presenti, spesso, emorragie e accumuli di pigmento emosiderinico, che conferiscono a questi tumori il caratteristico colore rosso-bruno. Frequenti sono anche le formazioni cistiche e, talvolta, le aree ricche di istiociti schiumosi che hanno fagocitato materiale lipidico. La presenza di osteoide non è rara, ma non è mai molto abbondante. Aree di cartilagine poco differenziata si osservano soltanto nei tumori che si localizzano nelle ossa delle mani e dei piedi. Lo stroma fibroso è, in genere, scarso; la prevalenza della componente stromale o il suo aumento nelle recidive, in assenza di modificazioni secondarie dovute a terapia o ad altri eventi, assume un significato prognostico sfavorevole.

Numerosi sono i criteri proposti per valutare il comportamento biologico dei tumori a cellule giganti. La maggior parte degli AA. (Jaffe, Lichtenstein, Huvos) concorda sul fatto che l'aspetto istologico della componente stromale costituisce il parametro di valutazione più attendibile. Essi distinguono tre gradi istologici di tumori a cellule giganti.

Nel I grado la componente stromale è scarsa e le cellule giganti dominano il quadro. Le cellule stromali sono regolari, di aspetto uniforme e non mostrano apprezzabili atipie. I tumori di questo gruppo hanno un basso grado di aggressività e una prognosi relativamente favorevole.

Nel II grado lo stroma diventa prominente e le cellule giganti diminuiscono di numero. Le cellule stromali sono numerose, stipate fra loro, di forma fusata con nuclei grandi, globosi, ipercromatici e lievemente polimorfi. Discreto è il numero di mitosi, talvolta anche atipiche. Questi reperti, però, sono presenti solo in alcune aree del tumore. I tumori compresi in questo gruppo mostrano una forte tendenza a recidivare e, col passare degli anni, possono diventare maligni.

Nel III grado lo stroma possiede un aspetto chiaramente sarcomatoso. Le cellule stromali sono molto numerose, fittamente stipate tra loro e disposte in maniera molto irregolare. I nuclei sono grandi, irregolari e ipercromatici. Numerose le mitosi, spesso atipiche. Le cellule giganti sono scarse, piccole, con pochi nuclei. I tumori di questo gruppo danno metastasi prevalentemente ai polmoni ed hanno l'aspetto di fibrosarcomi, più o meno differenziati, con una componente a cellule giganti.

Istogenesi

In passato i t. a m. sono stati confusi con le più varie lesioni, sia di natura tumorale che di natura infiammatoria, contenenti cellule giganti. Attualmente, riconosciuta definitivamente la natura neoplastica dell'affezione, permangono le controversie sulla natura e sulla derivazione delle cellule giganti e delle cellule stromali.

Le cellule giganti, considerate a lungo gli elementi fondamentali e caratteristici della neoplasia, sono ritenute, dalla maggior parte degli AA., osteoclasti, donde il termine osteoclastoma dato al tumore. Tuttavia, anche se molto simili, le cellule giganti non mostrano tutte le proprietà istochimiche e ultrastrutturali degli osteoclasti; inoltre, raramente appaiono in attività osteoclastica, cioè in stretto rapporto con osso in riassorbimento. All'opposto, sembrano proliferare in maniera piuttosto autonoma e indipendente.

Le cellule stromali, ritenute ora gli elementi fondamentali e proliferanti, deriverebbero, secondo alcuni, dalle cellule indifferenziate del tessuto connettivo del midollo osseo, secondo altri dalle cellule mesenchimali indifferenziate, secondo altri ancora dalle cellule endoteliali.

Recenti studi istochimici e ultrastrutturali, infine, suggeriscono l'ipotesi che le cellule giganti multinucleate derivino dalle cellule stromali per fusione e che esse rappresentino lo stadio finale di sviluppo delle cellule stromali.

Sintomatologia

I sintomi clinici non sono specifici. Il dolore intermittente è il sintomo più frequente. Solo quando il tumore rag-

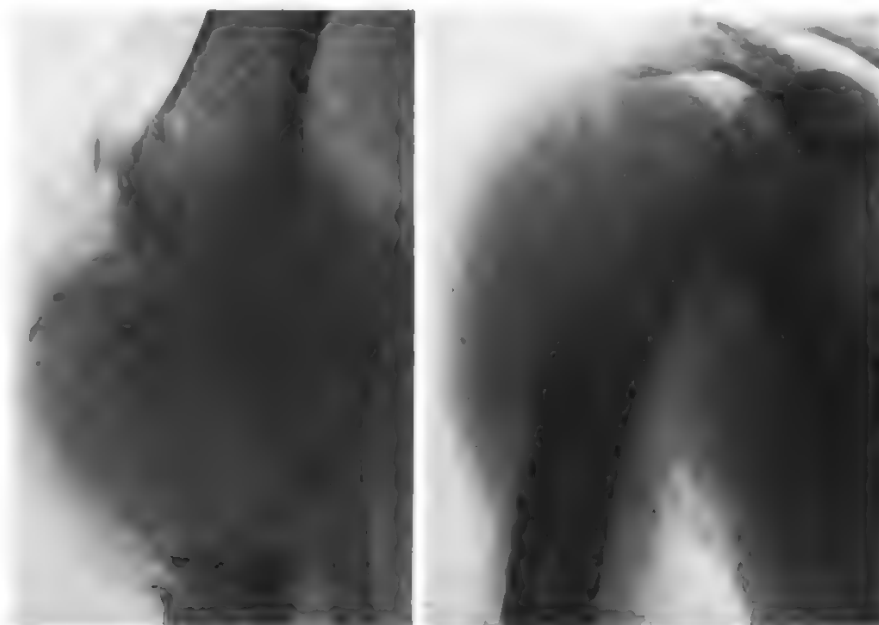



Fig. 2. Quadri radiologici di un tipico t. a m. dell'epifisi prossimale tibiale (*a sinistra*) e prossimale omerale (*a destra*) confermati dal controllo bioptico. (*Da Piemonte e Sirtori*).

giunge dimensioni considerevoli, compare una tumefazione con iperemia della cute sovrastante e limitazione funzionale dei movimenti. Spesso il tumore si rivela con una frattura spontanea, in conseguenza di un trauma di lieve entità. Le forme localizzate alla colonna vertebrale e al sacro si possono manifestare con disturbi neurologici.

Il quadro radiologico (fig. 2), tipico ma non specifico, mostra un'area di rarefazione ossea, a limiti molto netti, rigonfiata, di aspetto pluriconcamerato, situata all'estremo epifisario di un osso lungo. La corticale ossea è notevolmente assottigliata ed espansa, per cui l'epifisi assume un aspetto soffiato. Non si osserva, in genere, reazione periostea, che compare, invece, dopo interventi chirurgici o in seguito a fratture.

Terapia

La terapia può essere chirurgica e/o radiante. Se la lesione è ben definita e la sede lo consente, il trattamento migliore è la resezione locale del segmento colpito. Il *curettage*, con eventuale trapianto osseo, è tuttavia il trattamento più diffuso, anche se, come già detto, è seguito da recidiva in ca. il 60% dei casi. La radioterapia, per l'elevata induzione di sarcomi, si usa solo quando il tumore non è aggredibile chirurgicamente oppure quando non è possibile asportare completamente la lesione.

Le recidive multiple e le ampie distruzioni dei capi articolari richiedono l'amputazione.

Recentemente, per ridurre l'incidenza delle recidive dopo *curettage*, alcuni AA. (Marcove *et al.*) hanno introdotto l'uso della criochirurgia, che consiste nell'esporre ripetutamente l'area raschiata alla temperatura di — 20 °C mediante istillazione di azoto liquido.

Bibliografia

Ashley D. J. B., *Evans' Histological Appearances of Tumors*, 1978, Churchill-Livingstone, Edinburgh.
Huvos A. G., *Bone Tumors. Diagnosis, Treatment and Prognosis*, 1979, Saunders, Philadelphia.
Jaffe H. L., *Tumors and Tumorous Conditions of Bone and Joints*, 1958, Lea & Febiger, Philadelphia.
Lichtenstein L., *Bone Tumors*, 1977, Mosby, St. Louis.
Marcove R. C., Weis L. D. *et al.*, *Cancer*, 1978, **41**, 957.
Spjut H. J., Dorfman H. D. *et al.*, *Tumors of Bone and Cartilagine*, 1971, AFIP, Washington.

DOMENICO CALUORI E ROSALBA LUCIA GRILLO

MIELOPROLIFERATIVE SINDROMI

F. *syndromes myéloproliferatives*. - I. *myeloproliferative syndromes*. - T. *myeloproliferative Syndrome*. - S. *síndromes mieloproliferos*.

Vanno sotto il nome di *sindromi mieloproliferative* condizioni morbose primitive, o apparentemente primitive, legate a un'iperattività più o meno globale del midollo osseo emopoietico per un'anomalia della primitiva cellula precursore indifferenziata pluripotente, dalla quale traggono origine il tessuto emopoietico e, probabilmente, il suo supporto stromale.

Il nome e il concetto di s. m. rimontano al 1951, quando Dameshek propose, in un editoriale di *Blood*, di riunire sotto questa voce condizioni morbose legate a un'iperattività midollare. In realtà, Di Guglielmo aveva già da un ventennio adombrato tale concetto con la sua classificazione delle *mielosi iperplastiche*, *isolate* (eritremiche, leucemiche, piastrinemiche), *parziali* (eritroleucemiche, eritropiastrinemiche, leucopiastrinemiche), *globali* (eritroleucopiastrinemiche).

In particolare, Dameshek incluse nel capitolo delle s. m. la leucemia mieloide cronica, la policitemia vera, la metaplasia mieloide agnogenica (o mielofibrosi), la trombocitemia essenziale. Al momento iniziale di ognuna di queste forme morbose si hanno sempre i segni di una reazione globale del midollo, benché talora venga poi a predominare una sola linea cellulare; mentre la comune base fisiopatologica, e cioè la proliferazione autoperpetuantesi nel midollo *in toto* (similneoplastica), rende poi ragione delle forme di transizione talora osservabili tra le varie forme morbose elencate.

Il concetto di Dameshek si è ulteriormente esteso a comprendere anche altre forme morbose, e accanto a queste, nel 1968, è stato introdotto da Silverstein il concetto di *sindromi linfoproliferative*.

La base che riunisce tutte le s. m. e ne giustifica una trattazione unitaria è, appunto, l'origine unica delle cellule emopoietiche del midollo osseo.

Nelle vecchie, anche se tuttora valide, classificazioni morfologiche, l'emocitoblasto midollare era considerato la cellula staminale da cui si dipartivano: la serie granulocitaria, con il mieloblasto; la serie eritrocitaria, con il proeritroblasto; la serie megacariociticopiastrinica, con il mal definito promegacarioblasto. Oggi si preferisce usare una classificazione e una terminologia funzionali, parlando di *uncommitted stem cell* (cellula staminale non ancora indirizzata), che dà luogo alle *committed stem cells* (cellule staminali già indirizzate: ad es., in senso eritroblastico o granuloblastico). Va rilevato, a questo proposito, che la modificazione più notevole delle concezioni emopoietiche degli ultimi anni è l'accordo, ormai quasi raggiunto, sull'ipotesi che fa derivare da una sottolinea a partenza dal mieloblasto anche la serie monocitica, la quale evolverà poi a dare anche i fagociti periferici del sistema monociticofagocitico.

Dubbia rimane la posizione dei fibroblasti midollari, che non dovrebbero, *a priori*, essere compresi tra le cellule mieloidi propriamente dette, ma che, per alcuni AA., possono costituire anch'essi cellule di partenza di s. m.

I confini delle s. m. non sono rimasti, però, ben definiti: c'è discussione tra gli ematologi sulle forme da includere in questo capitolo. Alcuni, ad es., tra cui lo stesso Dameshek, ne estendono i limiti fino a comprendervi la leucemia granulocitaria acuta, l'eritroleucemia e perfino l'emoglobinuria parossistica notturna (v. EMOGLOBINURIA). L'aver ricondotto a un'origine midollare mieloide anche il sistema monocitico obbliga, inoltre, a rivedere la patologia del sistema reticoloendoteliale, le cui forme produttive, a rigore, dovrebbero anch'esse venir comprese tra le forme mieloproliferative: così, però, si estendono a dismisura i limiti iniziali, e mal ci si concilia con i concetti clinici precedenti.

Ma, attualmente, il concetto di s. m. secondo Dameshek va un po' oscurandosi, non solo per quanto riguarda i limiti, ma, soprattutto, per quanto riguarda l'essenza. Oggi, le forme prima considerate proliferative in senso generico vengono, per la maggior parte, ricondotte a un'origine clonale. La proliferazione eccessiva o anomala midollare viene, cioè, considerata la conseguenza dell'espansione di un clone patologico.

Non solo le leucemie, forme chiaramente neoplastiche, ma anche altre emopatie, e la stessa policitemia primitiva, sono oggi riportate a un'origine monoclonale, come dimostrano, ad es., i casi di policitemia eterozigote in cui tutte le cellule del clone policitemico hanno lo stesso corredo enzimatico.

Per la trattazione delle singole condizioni morbose considerate tra le s. m. si rimanda alle rispettive voci: ERITREMIE (VI, 73); LEUCEMIE (VIII, 1468); MIELOFIBROSI E OSTEOMIELOSCLEROSI; POLIGLOBULIE; TROMBOCITEMIA EMORRAGICA.

ANGELO BASERGA

MIELOSI

F. *myéloses.* - I. *myeloses.* - T. *Myelosen.* - S. *mielosis.*

Sotto il termine di *mielosi* venivano in passato raggruppati diversi processi morbosi che colpiscono il tessuto mieloide e che inducono alterazioni qualitative e quantitative degli elementi cellulari di genesi midollare. Tali alterazioni venivano riferite a reazioni di tipo iperplastico o anche ipoplastico.

Reazioni midollari di tipo iperplastico possono essere espressione di un'aumentata reattività midollare legata ad una maggiore richiesta periferica (V. MIDOLLO OSSEO). Con il termine *m. iperplastiche* ci si riferiva in passato, però, soprattutto a processi proliferativi di tipo neoplastico quali eritremie e leucemie (V. ERITREMIE; LEUCEMIE).

Le *m. ipoplastiche* o *aplastiche* vengono invece più modernamente inquadrate tra le mielopatie involutive (v.).

RED.

MIELOSI FUNICOLARE

Sin.: sclerosi combinata del midollo spinale. - F. *myélose funiculaire.* - I. *funicular myelosis.* - T. *funiculäre Myelose.* - S. *mielosis funicular.*

Definizione

Trattasi di malattia acquisita del midollo spinale, di genesi carenziale, dismetabolica o tossica, in cui le lesioni sono localizzate in maniera caratteristica ai cordoni posteriori (fasci spinobulbari di Goll e di Burdach) e ai cordoni laterali (fascio piramidale crociato e fasci spinocerebellari di Flechsig e di Gowers). Queste forme sono state definite anche con altri termini, quali sindrome di Lichtheim, sindrome delle fibre lunghe, sindrome neuroanemica o neuroachilica, sclerosi combinata, degenerazione combinata subacuta del midollo. Quest'ultimo termine è attualmente preferito allorché è necessario un preciso riferimento topografico del quadro anatomopatologico e del decorso senza implicare una specifica etiologia.

Etiopatogenesi

È una malattia acquisita che si sviluppa come complicanza di quadri anemici; il più delle volte di un'anemia perniciosa tipo Biermer (anemia ipercromica-megaloblastica), ma anche di anemie emolitiche, di anemie secondarie a perdite ematiche di diversa genesi, o di forme leucemiche.

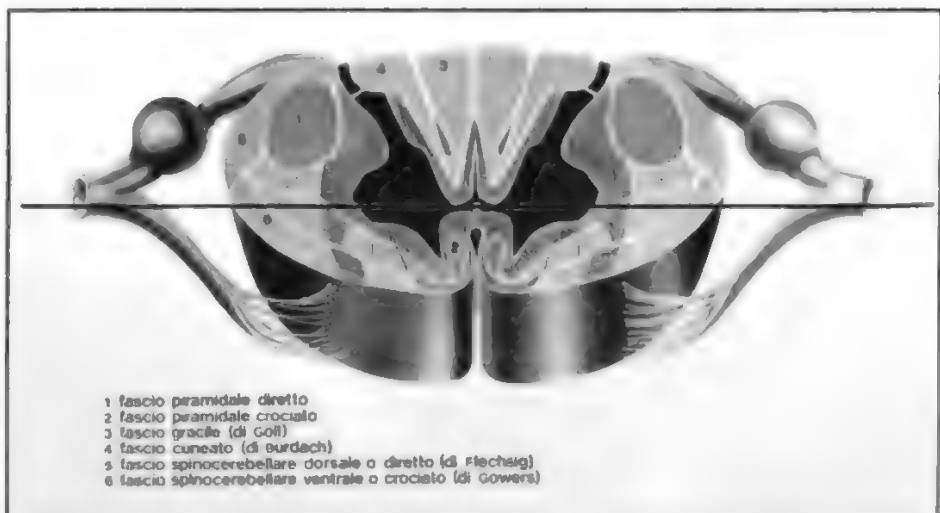
Sono però state descritte mielosi funicolari anche in rapporto all'alcolismo cronico, a complesse sindromi carenziali (da fame o da malassorbimento) e avitaminosiche, specialmente la pellagra (Vit. PP), il beri-beri (Vit. B_1 e gruppo B) e lo scorbuto (Vit. C). In alcuni casi, simili mielopatie possono essere attribuite a carcinomatosi diffuse, ma in particolare a carcinomi gastrici, o a gastroenteropatie croniche ulcerose, e sono abbastanza frequenti come complicanza più o meno tardiva di gastroresezioni di una certa ampiezza.

Anche intossicazioni croniche, quali l'ergotismo e il latirismo o l'intossicazione da benzolo, metalli pesanti o CO, possono dar luogo a forme clinicamente assimilabili alla m. f.

L'etiopatogenesi della m. f. è fondata sull'associazione della gastrite achilica con un'anemia perniciosa; ma i rapporti fra questi due termini, per quanto concerne la cronologia delle alterazioni nei diversi organi e sistemi e l'influenza che una lesione ha sulle altre, non sono al momento del tutto chiariti. Sembra, tuttavia, di poter dire che all'origine vi sia una carenza del fattore antianemico (Delmas-Marsalet, 1968), che si ripercuote, senza un ordinamento cronologico costante, indipendentemente sui tre ordini di lesioni: gastriche, ematiche e neurologiche.

Un'interpretazione colloca all'inizio della sequenza sindromica la gastrite atrofica achilica, cui farebbero seguito sia la sindrome anemica che quella neurologica: la gastropatia indurrebbe la grave carenza del fattore antianemico intrinseco (gastrico), carenza che impedisce la normale produzione e il normale assorbimento dagli alimenti (specie dalle proteine) del fattore antianemico estrinseco (la cianocobalamina o Vit. B_{12}), accumulato poi nel fegato, e che consente la normale emopoiesi. Inoltre la carenza di ac. cloridrico, secondaria all'atrofia della mucosa gastrica, diminuirebbe l'attività microbicida del succo gastrico, consentendo nel tubo digerente lo sviluppo di germi ad attività emolizzante (quali il *Clostridium perfringens* e diversi tipi di streptococchi), con secondario aggravamento della sindrome anemica. Quali rapporti questa carenza abbia con il danno neurologico non è stato per il momento chiarito; alcuni AA. hanno prospettato l'ipotesi che la grave anemia sia responsabile di una cronica ipossigenazione del midollo spinale, ma non si comprende perché lo stesso disturbo non si realizzi anche agli altri livelli del nevrasse.

1 fascio piramidale diretto
2 fascio piramidale crociato
3 fascio gracile (di Goll)
4 fascio cuneato (di Burdach)
5 fascio spinocerebellare dorsale o diretto (di Flechsig)
6 fascio spinocerebellare ventrale o crociato (di Gowers)

Fig. 1. Schema illustrante la disposizione dei fasci nervosi midollari. La zona colpita in corso di m. f. è quella situata posteriormente alla linea passante per il canale dell'ependima. (*Da J. P. Schadè, ridisegnata e modificata*).

Anatomia patologica

Il danno anatomico prevale nel tratto dorsale alto e cervicale, ma è presente anche nei segmenti lombari del midollo. Le lesioni sono confinate in maniera quasi assoluta e caratteristica nella parte posteriore della sezione midollare ed esattamente al di dietro di una linea equatoriale passante per il canale dell'ependima (fig. 1). Sono colpiti in maggior misura i fasci sensitivi (nei cordoni posteriori), e con intensità leggermente minore i fasci piramidali crociati e i fasci spinocerebellari diretti e crociati (nei cordoni laterali). Non vi è mai interessamento delle formazioni grigie del midollo, né dei vasi, delle meningi e solitamente delle radici spinali; specificamente le cellule neuronali non presentano alterazioni di alcun tipo. Sono state eccezionalmente segnalate localizzazioni a livello della sostanza bianca degli emisferi.

Si descrivono due tipi di evoluzione topografica delle lesioni. Allorché vengono colpiti prima i cordoni posteriori e successivamente quelli laterali, e cioè con uno sviluppo in senso posteroanteriore, si parla di evoluzione tipo Lichtheim. Se viceversa sono primitivamente lesi i fasci dei cordoni laterali e secondariamente quelli dei cordoni posteriori, si parla di evoluzione della forma neuroanemica tipo Risien-Russel.

Il midollo presenta numerosi piccoli focolai di demielinizzazione che gli conferiscono un aspetto cribroso, spugnoso; questi vacuoli tendono a raggrupparsi formando cavità abbastanza ampie, ma con distribuzione molto irregolare. Le guaine mieliniche, come in molti altri processi morbosi che colpiscono la sostanza bianca, dapprima si rigonfiano e successivamente si frammentano; a questo punto sono circondate da corpi granulosi, o macrofagi, che assorbono ed eliminano i residui mielinici. La sofferenza dei cilindrassi è sempre molto più tardiva, considerazione che spiega la reversibilità del quadro clinico anche con un inizio non molto precoce della terapia. I cilindrassi presentano dei rigonfiamenti, poi delle rotture multiple e successivamente una completa neuronolisi. Con il sopraggiungere della proliferazione gliale, specialmente astrocitaria, il danno midollare diviene irreversibile e nel contempo si verifica una degenerazione walleriana delle fibre dei fasci colpiti, con decorso discendente per le fibre piramidali e ascendente per le fibre sensitive dei fasci di Goll e Burdach, e spinocerebellari di Flechsig e Gowers.

Sintomatologia

La frequenza con cui le m. f. si manifestano in relazione alle anemie megaloblastiche è altissima ed è valutata fra l'80 e il 100% dei casi. Talora il danno neurologico costituisce il primo sintomo e precede di alcuni mesi, e anche di alcuni anni, l'individuazione della sindrome anemica. L'insorgenza del quadro sintomatologico è sostanzialmente tardiva: mediamente verso i 50 anni, raramente prima dei 40, meno infrequentemente dopo i 60 anni e oltre.

Si possono distinguere segni neurologici, psichici, ematologici e gastrointestinali.

La sintomatologia neurologica (che, come abbiamo detto, può precedere quella ematologica) esordisce con parestesie e disestesie agli arti inferiori: sensazioni di carne morta, di formicolii, di bruciore, di punzecchiatura, di appesantimento alle gambe, di freddo, impressione di camminare su terreno soffice e cedevole o su di un tappeto, sensazione di avere le dita delle mani fasciate, e impaccio reale nei movimenti più fini e di precisione. Talvolta vi sono dolori lancinanti, urenti, o a tipo di scossa elettrica agli arti inferiori e al rachide. A questo quadro soggettivo fanno abitualmente riscontro, già nelle prime fasi della malattia, turbe obiettive delle sensibilità profonde a tipo di astereognosia, atopognosia, apallestesia, abatiestesia. L'andatura diventa atassica (di tipo tabetico) anche per il concomitante interessamento delle vie spinocerebellari, e la posizione di Romberg non è più mantenuta. Le prove per la coordinazione dei movimenti evidenziano ai quattro arti errori dismetrici, adiadococinetici e asinergici.

La partecipazione del danno alle vie piramidali induce un deficit di forza ai quattro arti, prevalentemente agli arti inferiori, a tipo di paraparesi (ma in taluni casi sino ad una paraplegia) a volte leggermente spastica, con positività del segno di Babinski, ma solitamente con notevole riduzione o anche abolizione dei riflessi tendineomuscolari. Questo sovrapporsi di segni di deficit piramidali (segno di Babinski, subcloni) e sensitivi costituisce l'impronta semeiotica caratteristica delle m. f.

Le masse muscolari sono scarsamente interessate e presentano solo aspetti di lieve ipotrofia in rapporto prevalentemente alla riduzione dell'attività motoria imposta dalla malattia. Eccezionali anche i disturbi sfinterici. Nessuna alterazione delle caratteristiche citochimiche del liquor.

Non sono infrequenti segni psichici di involuzione delle attività superiori, con deficit dell'attenzione conativa e spontanea, disturbi mnesici, quadri di tipo depressivo-ansioso, sindromi disforiche con irritabilità e astenia.

Possono verificarsi aspetti clinici differenti in rapporto all'evoluzione del danno anatomico. Nel caso di un decorso tipo Lichtheim, con lesioni primarie dei cordoni posteriori, prevarrà inizialmente la sindrome sensitivo-atassica; mentre nell'evoluzione tipo Riesen-Russel, con danno iniziale dei fasci piramidali, la sindrome clinica esordirà con una paraparesi spastica. Tuttavia in ambedue le evenienze il quadro terminale sarà identico e costituito da un'atassia imponente con una grave paraparesi, flaccida ma con segno di Babinski, e areflessia tendinea.

Il quadro ematologico dell'anemia ipercromica-megaloblastica comporta un notevolissimo calo dei globuli rossi (fino a 2 o 1 milione × mm³), con valore globulare nettamente superiore a 1; sono solitamente presenti in circolo elementi della serie rossa di diametro e volume aumentati, con rilevanti impronte di immaturità (megalociti, megaloblasti, emazie nucleate). Parallelamente, a carico della serie bianca vi è una leucopenia con linfocitosi relativa. La facilità con cui gli eritrociti si emolizzano può indurre nel siero una iperbilirubinemia. Il puntato sternale dimostra una tipica megaloblastosi. La gravità del quadro neurologico è tuttavia indipendente dalla gravità della sindrome anemica e viceversa.

Lo studio ematologico può dimostrare, anche se raramente, altri tipi di anemia all'origine delle m. f.: quadri di anemia aplastica (notevole calo numerico degli eritrociti con valore globulare normale e senza elementi immaturi quale segno di tentativi rigeneratori) o quadri oligoemici secondari a piccole, ripetute e frequenti emorragie da ulcera gastrica, emorroidi, coliti ulcerose.

Il paziente è anoressico, presenta facilmente vomito, talora diarrea. La lingua, arrossata e «pelata», mostra i segni di una glossite tipica (glossite di Hunter). L'esame del succo gastrico dimostra una ipo-anacloridria, sia spontanea che dopo stimolo con istamina. Mediante la gastroscopia e con il prelievo bioptico è evidenziabile l'atrofia della mucosa gastrica responsabile dell'achilia.

Decorso

L'evoluzione della m. f. è strettamente legata alla precocità della diagnosi e dell'intervento terapeutico, poiché quando è sopraggiunta la fase di sclerosi gliare, le lesioni midollari sono ormai irreversibili e a nulla vale la cura (che invece può ancora favorevolmente agire sia sulla sindrome anemica che sulla gastrite).

La vitaminoterapia (B_{12}) è in grado di prevenire l'anemia e la m. f., ma anche se instaurata a quadro anemico e neurologico conclamati, può guarire comple-

tamente la sindrome neurologica o per lo meno arrestarne o notevolmente migliorarne i sintomi.

Diagnosi

L'associazione anemia-sindrome neurologica delle fibre lunghe non consente molti dubbi diagnostici. Qualche incertezza si può presentare allorché il quadro ematologico è scarsamente significativo o assente (come nei casi in cui la m. f. precede l'esordio dell'anemia); in tali casi la diagnosi può essere impostata reperendo il terzo elemento della triade, cioè l'achilia istamino-resistente e l'atrofia della mucosa gastrica.

La diagnosi differenziale si pone con la tabe dorsale, che ha pure un'evoluzione subacuta, e con la sclerosi a placche, che viceversa evolve tipicamente per episodi a esordio acuto. Un cancro dello stomaco, che pure induce achilia e anemia, deve essere costantemente ricercato ed escluso mediante lo studio radiografico, gastroscopico e bioptico.

Terapia

È unicamente basata sulla somministrazione di Vit. B_{12} a dosi elevate. Può essere usata sia la cianocobalamina che l'idrossicobalamina (la seconda è forse più utile come terapia di mantenimento) alla dose iniziale di 1000 γ *pro die* fino alla normalizzazione del quadro emocromocitometrico; la dose di mantenimento (sempre preferibile, anche in tale fase, la via parenterale) non deve essere inferiore ad una media di 100 γ *pro die*. Si possono associare alla Vit. B_{12} iniezioni di estratto epatico crudo e di mucosa gastrica. Nettamente controindicato è invece l'uso di ac. folico, che può provocare una recrudescenza della m. f. La terapia induce, nel giro di 40-60 giorni, un evidente miglioramento sia dei disturbi neurologici che dell'anemia e dei disturbi digestivi, ma non deve praticamente essere mai interrotta o sospesa, data la facilità delle ricadute proprio in occasione di irregolarità terapeutiche.

V. anche: ANEMIE.

Bibliografia

Cambier J., Masson M., Dehen H., *Neurologia*, 1979, Masson Italia Ed., Milano, p. 541.
Delmas-Marsalet P., *Précis de neurologie*, 1968, Maloine, Paris, p. 288.
Fazio C., Loeb C., *Neurologia*, 1977, Universo, Roma, p. 1117.
Pant S. S., Asbury A. K., Richardson E. P., *Acta Neurol. Scand.*, 1968, Suppl. 35, **44**.

LUCIANO GARELLO

MIKULICZ, SINDROME DI

Sin.: sindrome di Mikulicz, Sjögren, Morgan e Castleman.

Nel 1888 Mikulicz descrisse, in una riunione della Società di medicina scientifica di Königsberg, una malattia nella quale si riscontrava ipertrofia bilaterale, cronica, indolore delle ghiandole salivari e/o lacrimali. La descrizione di questa sindrome, originata da una singola osservazione di un paziente di 42 anni, è stata alla base di quella che per molti anni è stata definita la *sindrome di Mikulicz*. In effetti, nei decenni successivi, sono state descritte ipertrofia bilaterale e simmetrica delle ghiandole lacrimali e salivari in corso di malattie linfoproliferative, leucemie acute, tubercolosi, sifilide, gotta, etc.

Per un accurato studio istologico tuttavia si deve giungere al 1953, quando Morgan e Castleman esaminarono clinicamente, in modo compiuto, anche i preparati istologici di non meno di 18 casi nei quali si era riscontrata l'ipertrofia delle ghiandole salivari e lacrimali bilateralmente o l'ipertrofia di almeno una delle due ghiandole.

La maggior parte dei pazienti aveva una storia clinica di ingrossamento progressivo di una o più ghiandole salivari, con aumentata consistenza del tessuto. Di solito tale ipertrofia non era accompagnata da altri sintomi, ma 4 su 18 pazienti lamentavano secchezza della bocca (xerostomia). È da notare che, dei 18 casi studiati da Morgan e Castleman, solo 3 erano maschi mentre i restanti 15 erano femmine di età variabile, di solito superiore ai 40 anni. Da un punto di vista etiologico i 18 casi di Morgan e Castleman risultarono non chiaramente inquadrabili, in quanto i pazienti esaminati non dimostravano grossolane alterazioni patologiche, a parte la sintomatologia relativa all'ingrossamento delle ghiandole salivari e/o lacrimali. Si poterono escludere la sifilide, quale causa infettiva, e l'avitaminosi, nonché le infiammazioni croniche. Escluse anche la presenza di un'etiologia parassitaria e, sulla base del reperto istologico, l'infiltrazione di cellule atipiche linfatiche o neoplastiche. Da un punto di vista macroscopico i casi di Morgan e Castleman presentavano un diffuso ingrossamento della ghiandola compromessa, con la conservazione dell'architettura lobulare. Dal punto di vista microscopico il tessuto era caratterizzato da una graduale infiltrazione linfocitica, che rimpiazzava il parenchima ghiandolare in concomitanza con una proliferazione intraduttale di cellule mioepiteliali ed epiteliali. Queste ultime alterazioni avevano come risultato l'obliterazione dei *lumi duttali* e la formazione di masse di cellule solide (*isole epimioepiteliali*) disseminate in tutto lo stroma linfoide.

Tuttavia apparve evidente a Morgan e Castleman, già nel 1953, che i casi descritti come affetti da s. di M. erano molto simili — per la prevalenza del sesso femminile, e per l'interessamento delle ghiandole salivari e/o lacrimali — a una sindrome descritta nel 1933 da H. Sjögren e da questi chiamata *cheratocongiuntivite secca*. In effetti tale *sindrome di Sjögren* è di osservazione prevalentemente oftalmologica e pertanto era sfuggita fino al 1953 all'osservazione degli internisti, cui si erano rivolti spesso soggetti con ipertrofia delle ghiandole salivari. D'altra parte, anche un A. francese, Gougerot, nel 1925 aveva descritto una sindrome caratterizzata da insufficienza progressiva e atrofia delle ghiandole salivari, con secchezza delle congiuntive, della bocca e, a volte, della mucosa nasale, laringea e vulvare.

Nel 1954, Morgan riesaminava dal punto di vista clinico e anatomopatologico non solo i 18 casi raccolti e pubblicati l'anno precedente in collaborazione con Castleman, ma anche i preparati messi a disposizione da Sjögren, e 5 nuovi casi presentatisi all'osservazione nel Massachusetts General Hospital. L'esame istologico dei preparati di Sjögren dimostrava una infiltrazione della parotide da parte di tessuto linfoide e inoltre le caratteristiche alterazioni *duttali* osservate nei 18 casi della cosiddetta s. di M. Inoltre la sindrome di Sjögren, caratterizzata da cheratocongiuntivite secca, orofaringolaringite secca, ipertrofia delle ghiandole salivari e poliartrite spesso di tipo reumatoide, non si differenziava sostanzialmente dalla malattia o s. di M. Verosimilmente il polimorfismo sintomatologico di una stessa malattia o forse di uno spettro di condizioni morbose tra loro variamente collegate ha richiamato l'attenzione del chirurgo Mikulicz prima, del dermatologo Gougerot poi, dell'oculista Sjögren in epoca successiva e infine dell'anatomopatologo Morgan.

La recente descrizione di un'aumentata incidenza di linfomi maligni (v. LINFOMI) in pazienti affetti da sin-

drome di Sjögren e le più moderne acquisizioni immunologiche hanno suscitato nuovo interesse per questa condizione morbosa e troveranno più ampia trattazione sotto la voce SJÖGREN, SINDROME DI.

Tanto nella s. di M., che in quella di Sjögren, l'etiologia è ignota, ma il decorso clinico è molto simile. Entrambe colpiscono la media età e con una frequenza preponderante (83%) le donne; dal punto di vista istologico i reperti sono identici per quanto riguarda le ghiandole salivari e lacrimali.

Bibliografia

Block K. J., Buchanan W. W., Wohl M. J., *Medicine*, 1965, **44**, 187.
Morgan W. S., Castleman B., *Am. J. Pathol.*, 1953, **29**, 471.
Morgan W. S., *N. Engl. J. Med.*, 1954, **251**, 5.

EMANUELE SALVIDIO

MILIARE POLMONARE

F. *miliaire pulmonaire*. - I. *miliary lung*. - T. *miliare Lungentuberkulose*. - S. *miliar pulmonar*.

La miliare polmonare diffusa è un'entità sindromica caratterizzata sul piano radiologico dalla disseminazione nei due campi polmonari di ombre miliari o micronodulari (grandi da una testa di spillo a 1-3 mm) bene circoscritte o a contorni sfumati, cui corrispondono anatomopatologicamente quadri molteplici in rapporto all'etiopatogenesi della malattia che l'ha determinata.

Altrettanto varia è l'espressione clinica della m. p., in rapporto anch'essa all'etiologia del processo morboso, potendo essere caratterizzata da febbre di varia intensità e decorso o essere afebbrile, con obiettività toracica generalmente modesta e non sempre presente, ovvero associata a un quadro di insufficienza respiratoria di varia intensità, che può anche rappresentare l'espressione clinica più saliente.

Il quadro radiologico toracico, sempre determinante per la diagnosi generica di m. p., pur potendo fornire dei criteri generali non trascurabili di diagnosi differenziale, non è per lo più determinante per la precisazione etiologica, proprio come conseguenza della frequente uniformità delle immagini. La diagnosi etiologica, pertanto, può presentare notevoli difficoltà e si basa sull'anamnesi, sempre molto importante, sull'andamento clinico e sulle indagini di laboratorio, mentre per l'accertamento causale si deve ricorrere con frequenza alla biopsia, linfonodale periferica o mediastinica o polmonare a cielo aperto, o per via transbronchiale con il broncoscopio o altri apparati.

La classificazione etiopatogenetica delle m. p. non è semplice. Nelle tabb. I e II sono riportati i processi morbosi ad etiologia nota o non, nei quali più spesso si possono riscontrare radiologicamente aspetti miliariformi o micronodulari.

Tralasciando la forma tubercolare, per la quale si rinvia alle voci TUBERCOLOSI MILIARE e TUBERCOLOSI POLMONARE, vengono riferite le principali caratteristiche anatomocliniche delle più frequenti m. p.

Le *alveoliti estrinseche* rappresentano un vasto campo di miliari a patogenesi immunologica, nelle quali molto frequentemente manca una specificità anatomopatologica atta ad identificarne l'etiologia. Il quadro tipico è costituito dal «polmone del contadino» per inalazione di spore del diametro da 1 a 2 µm dell'actinomicete *Micropolyspora faeni*. Clinicamente, nella fase acuta si rilevano febbre elevata e dispnea che talora può avere carattere asmatico, mentre radiologicamente si osserva una disseminazione miliarica, ma talora ad elementi più grossolani, interessanti tutti i campi polmonari. L'episodio acuto, sempre collegato all'esposizione con l'antigene, compare dopo alcune ore dall'inalazione (6-7 o più) e si risolve in 24-48 h. Si tratta pertanto di un'immunità di tipo semiritardata. Questi quadri nel tempo possono evolvere verso la fibrosi polmonare (fig. 1).

Nella gran parte delle malattie elencate fra le alveoliti estrinseche è stata dimostrata la presenza nel siero dei malati di precipitine nei confronti di estratti di vari actinomiceti termofili, quali la *Micropolyspora faeni* (Pepys e

TAB. I. CLASSIFICAZIONE ETIOLOGICA DELLE MILIARI POLMONARI DIFFUSE

Ad etiologia batterica o virale o da rickettsie o da micoplasmi	da bacillo tubercolare da streptococchi da stafilococchi da *Brucellae* da virus sinciziale da *Mycoplasma pneumoniae* da *Rickettsia burneti*
Ad etiologia micotica	da aspergilli (*Aspergillus fumigatus, clavatus, niger*, etc.) da istoplasma da *Coccidioides immitis* da *Actinomyces* da *Candida* (*albicans, tropicalis, krusei*)
Ad etiologia immunologica	v. tab. II
Ad etiologia neoplastica	miliari carcinomatose in corso di linfomi Hodgkin e non-Hodgkin malattia di Letterer-Siwe malattia di Hand-Schüller-Christian
Ad etiologia varia o sconosciuta	sarcoidosi sindrome di Hamman-Rich

Fig. 1. Miliare diffusa in iniziale evoluzione fibrosante in un agricoltore.

Jenkins, 1965) o di aspergilli o parassiti (acari), quale espressione della sensibilizzazione dell'organismo a seguito dell'inalazione degli antigeni stessi. Non è peraltro detto che tutti coloro che vi sono esposti e che presentano anticorpi, abbiano la manifestazione clinica.

Le *granulomatosi polmonari da ipersensibilità ritardata*, il cui prototipo è la miliare tubercolare (fig. 2), sono molto diffuse a causa dei molteplici fattori etiologici.

La pneumonite oleosa può assumere l'aspetto miliarico e si riscontra in soggetti che introducono sostanze oleose nel naso o che vivono in ambienti di lavoro ricchi di particelle oleose vaporizzate. Anche nei soggetti tossicodipendenti sono state descritte recentemente granulomatosi polmonari con aspetto radiologico miliarico, per le impurità contenute nella droga che iniettano endovena.

La *sarcoidosi* (v.), malattia sistemica con frequente localizzazione polmonare, può dare quadri miliariformi con elementi piccolissimi o più grandi fino ad aspetti micro- o macronodulari. La disseminazione miliarica, dovuta alla presenza di granulomi diffusi simiItubercolari non caseosi, può interessare estesamente i due campi polmonari o prediligere i campi medi e inferiori cui si associano adenopatie ilari generalmente, in questo stadio, modeste (fig. 3); la malattia ha la caratteristica di dare negatività alla prova tubercolinica, positività alla reazione di Kweim (conseguente ad inoculo intradermico di materiale sarcoideo), ipergammaglobulinemia, talora ipercalcemia. Nel 50% dei casi è stato dimostrato recentemente l'incremento nel siero dei malati dell'enzima angiotensina-convertasi e, più raramente, l'aumento del lisozima sierico.

Fig. 2. Miliare tubercolare polmonare acuta diffusa.

Le *pneumoconiosi* (v.), dalle più varie cause etiologiche, possono fornire quadri radiologici miliarici nello stadio

TAB. II. CLASSIFICAZIONE IMMUNOLOGICO-CLINICA DELLE MILIARI POLMONARI DIFFUSE

Alveoliti estrinseche su base immunologica (da ipersensibilità semiritardata di tipo III)	nei lavoratori agricoli	polmone da contadino (da fieno ammuffito - *Micropolyspora faeni*)
		malattia degli allevatori di uccelli e pappagalli (da escrementi di uccelli - antigeni proteici)
		malattia dei coltivatori di funghi (polvere di lettiera per funghi, actinomiceti termofili?)
		malattia degli scorticatori di acero o coniosporosi (*Cryptostroma corticale*)
		malattia dei vignaroli (solfato di rame)
		malattia dei lavoratori della paprica
		polmone degli indigeni della Nuova Guinea (polvere dei tetti di paglia - estratti di paglia)
	nei lavoratori dell'industria	detergenti (enzimi proteolitici derivati dal *Bacillus subtilis*)
		formaggio (*Penicillium casei, Acarus siro*)
		bagassosi (residui della canna da zucchero ammuffita; cosiddetta bagassa)
		bissinosi o febbre del lunedì (da polvere di cotone)
		linosi, cannabiosi (da polvere di lino o canapa)
		segatura o polvere di piante esotiche (noce di mansonia, cedro, quercia; estratti di segature varie)
		suberosi (sughero, *Penicillium frequentans*)
	iatrogene	inalazione di postipofisi porcina e bovina (proteine sieriche e antigeni ipofisari)
		da nitrofurantoina
	da inalazioni varie	ventilatori (riscaldamento, raffreddamento - actinomiceti termofili e *Micropolyspora faeni*)
		umidificatori (aerosoli inquinati nei sistemi di raffreddamento ad acqua, da actinomiceti termofili, batteri, funghi)
Granulomatosi polmonari da ipersensibilità ritardata	miliare tubercolare	
	da corpi estranei (oleose da istillazioni nasali, nei tossicodipendenti)	
	sarcoidosi	
	pneumoconiosi	silicosi
		asbestosi
		berilliosi
		sindrome di Caplan (artrite reumatoide e pneumoconiosi)
Malattie autoimmuni	sindrome di Goodpasture	
	lupus eritematoso sistemico	
	sindrome di Hamman-Rich (?)	
	emosiderosi idiopatica (?)	

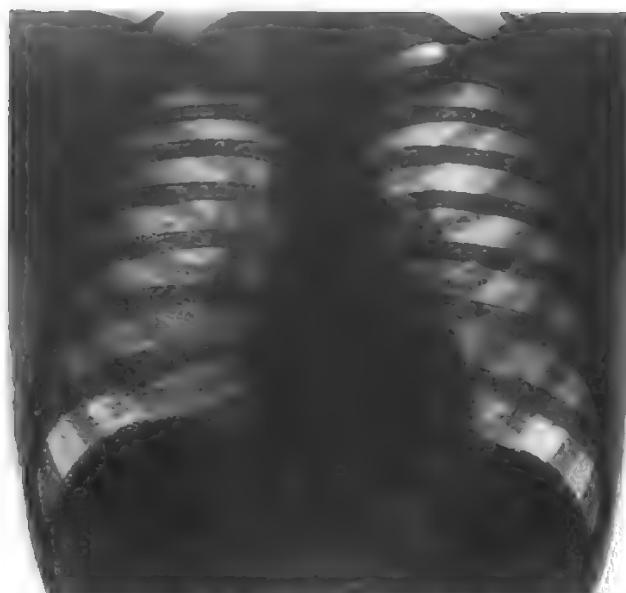



Fig. 3. Quadro di miliare diffusa in soggetto con sarcoidosi polmonare ed eritema nodoso.

definito P_3 (puntiforme diffuso) nella classificazione della CECA: la distribuzione degli elementi miliarici è a prevalente localizzazione in campo toracico medio con estensione a quelli inferiori, risparmiando relativamente gli apici (fig. 4). L'anamnesi lavorativa facilita in questi casi la diagnosi etiologica. V. anche: PNEUMOCONIOSI.

Fra le *malattie polmonari autoimmuni* ricordiamo, in primo luogo, la *sindrome di Goodpasture*, caratterizzata da alveolite emorragica associata a glomerulonefrite proliferativa e nella quale radiologicamente si osservano nei campi polmonari delle immagini miliariformi che compaiono nelle fasi acute della malattia e possono regredire completamente. Tale sindrome è caratterizzata immunologicamente da anticorpi antimembrana basale glomerulare e dell'alveolo polmonare. V. anche: GOODPASTURE, SINDROME DI.

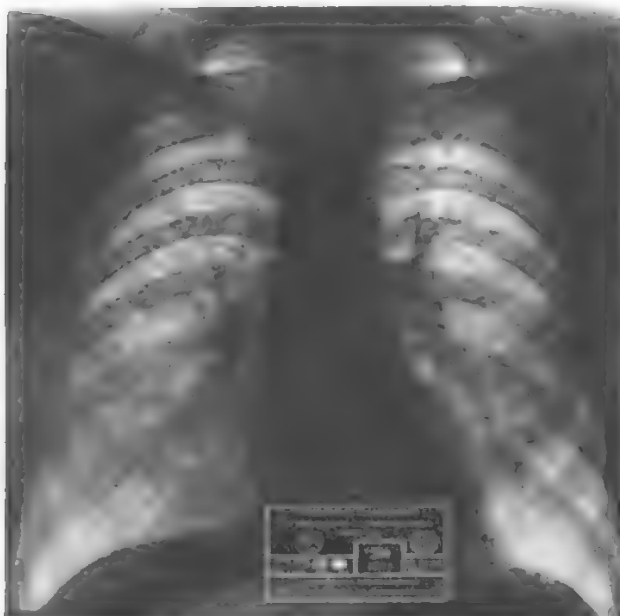



Fig. 4. Silicosi polmonare: quadro di miliare diffusa (P_3 della classificazione internazionale).

L'*emosiderosi polmonare* può dare anch'essa immagini polmonari miliariformi o micronodulari, a prevalente localizzazione nei campi medi e inferiori con risentimento linfonodale ilare. La malattia, dovuta ad accumulo di ferro nel polmone, è caratterizzata da emoftoe, anemia sideropenica e insufficienza respiratoria. Nelle fasi avanzate, quando subentrano alterazioni sclerotiche, si determina il quadro dell'emocromatosi o siderocromatosi. La malattia può avere genesi esogena (trasfusioni ripetute, inalazioni di polveri ferruginose nei saldatori ad arco, imbrunitori di argento) o genesi endogena (secondaria a malattia mitralica, talassemia, etc.). La malattia può anche essere primitiva: *emosiderosi polmonare idiopatica* (v.). Essa colpisce in prevalenza le donne al di sotto dei 15 anni, e, secondo alcuni recenti orientamenti, potrebbe essere in causa, in tali casi, una condizione immunoallergica autoimmune nella quale il polmone sarebbe l'organo di shock.

La *sindrome di Hamman-Rich*, o fibrosi interstiziale diffusa primitiva, è caratterizzata da tosse, dispnea rapidamente ingravescente, ippocratismo digitale e disseminazione micronodulare bilaterale a predominanza nei campi medi: è ignota la causa etiologica. Anche per questa sindrome è stata prospettata una patogenesi autoimmune per la presenza del fattore reumatoide e, meno costantemente, di anticorpi antinucleari (v. anche: FIBROSI POLMONARI DIFFUSE).

Nel decorso delle *malattie neoplastiche* è possibile riscontrare aspetti miliarici disseminati nei polmoni, in particolare nell'interessamento linfatico, ma anche nelle disseminazioni per via ematogena. Più raramente è possibile osservare m. p. nel corso dei linfomi Hodgkin e non-Hodgkin e nelle malattie di Letterer-Siwe e di Hand-Schüller-Christian; in quest'ultima le immagini polmonari sono più spesso di tipo macronodulare.

La diagnosi differenziale fra i vari quadri di m. p. è non raramente ardua. Un criterio generale, anche se non assoluto, è quello di distinguere le miliari febbrili da quelle che non lo sono.

Fra le prime, la diagnosi differenziale si deve anzitutto porre con la tbc o con le forme virali o da micoplasmi, con le miliari da viremia in corso di malattie esantematiche, con quelle da stafilococchi o streptococchi, più raramente con le salmonellosi. Fra le forme ad andamento cronico, nelle quali l'episodio febbrile può aprire il quadro clinico o inserirsi nel decorso, vanno ricordate l'istoplasmosi, la coccidioidomicosi, l'aspergillosi, la sarcoidosi e le alveoliti allergiche; più raramente i linfomi. Altre malattie professionali quali la berilliosi, sia nella forma cronica similsarcoidea che in quella acuta, insorgente dopo qualche settimana dall'esposizione, possono manifestarsi con febbre. In tutte le forme ora accennate è di grande aiuto, per l'orientamento diagnostico, l'anamnesi lavorativa.

Fra le m. p. non febbrili la diagnosi differenziale può presentare maggiori difficoltà. Per alcune di esse, come le pneumoconiosi, le metastasi neoplastiche, le forme iatrogene, l'anamnesi è spesso indicativa e ne facilita l'identificazione. Per le altre, quali l'emosiderosi, le fibrosi polmonari, le malattie del collagene e i processi da disordini del sistema istiocitario, la diagnosi differenziale può rimanere incerta, specialmente se non si fa ricorso a biopsie sia a cielo aperto che per via transbronchiale mediante fibrobroncoscopio. Lo studio della popolazione

cellulare ottenuta mediante lavaggio bronco-alveolare per mezzo del broncoscopio, può dare utili indicazioni diagnostiche sia nelle m. p. ad etiologia immunologica che in quelle ad altra etiologia.

Nel complesso, si può affermare che le m. p. diffuse, il cui riscontro è relativamente frequente, rappresentano una patologia la cui diagnosi impone molto spesso il concorso di competenze multidisciplinari.

Bibliografia

Brostoff J., *Practitioner* (ed. ital.), 1978, **4**, 525.
Daddi G., Giordano A., *Pneumologia*, 1975, 2 ed., Idelson, Napoli.
Duton G. *et al.*, *Rev. Tubercol. Pneumol.*, 1972, **1**, 19.
Lucchesi M., Zubiani M., Fiorani C. M., *Immunologia e immunopatologia del polmone*, 1980, 2 ed., Pensiero Scientifico, Roma.
Molina C., *Immunopathologie broncho-pulmonaire. Les alvéolites*, 1973, Masson, Paris, p. 65.
Molina C., Brun J. *et al.*, *Patologia polmonare da ipersensibilità semiritardata*, in Spina G., Bonsignore G., *La patologia respiratoria*, III, 1978, Ed. Medico Scientifiche, Torino.
Pepys J., *Practitioner* (ed. ital.), 1978, **4**, 535.

GIUSEPPE SPINA

MILIARIA: V. SUDAMINA.

MILITARE IGIENE

F. *hygiène militaire.* - I. *military hygiene.* - T. *Militärhygiene.* - S. *higiene militar.*

SOMMARIO

Caratteri particolari dell'igiene militare

Accanto al settore proprio della medicina legale militare e a quello dell'assistenza sanitaria vera e propria, l'igiene militare rappresenta uno dei cardini fondamentali dell'attività dei Servizi sanitari delle FF.AA. In questo campo, sebbene la normativa che è alla base della tutela della salute, nei suoi costituenti principali non si discosti dai dettami dell'igiene generale e speciale (v. IGIENE), essa è caratterizzata da un dinamismo applicativo peculiare non riscontrabile in altre collettività umane. Tale aspetto del problema è determinato dai seguenti fattori:

fattore di F.A.: le tre FF.AA. — Esercito, Marina, Aeronautica — pur essendo vincolate ad una logistica «di base» comune, svolgono le loro funzioni in condizioni ambientali essenzialmente diverse l'una dalle altre, essendo vincolate all'impiego di mezzi operativi variabili e differenti;

fattore di multispecialità: ciascuna F.A. opera in un tutto armonico mediante il concorso di varie specialità, ciascuna delle quali svolge un particolare tipo di servizio ed è sottoposta a specifiche condizioni stressanti, affrontando situazioni di rischio caratterizzanti ogni specialità stessa;

fattore di eterogeneità della costituente umana: in ogni reparto, accanto ad una preponderante maggioranza di soggetti giovani (di varia estrazione sociale) operano persone di età diversa (ufficiali più anziani e sottufficiali), con abitudini socio-militari saldamente acquisite ma con esigenze igieniche diverse in rapporto all'età e alle funzioni da loro svolte;

fattore di spostamento geografico: a differenza di altre collettività, quelle militari possono essere chiamate ad operare in zone geografiche variabili e ad affrontare condizioni climatiche a volte profondamente differenti le une dalle altre, con conseguenti nuovi problemi igienici di vita ambientale ed epidemiologica di base;

fattore di operazionalità specifica: l'addestramento degli uomini ad affrontare situazioni di emergenza, comprendenti anche un loro eventuale impiego bellico, comporta radicali trasformazioni di organizzazione di vita, di ambiente e di operazionalità vera e propria, imponendosi così l'adozione immediata di particolari misure igieniche che siano in grado di risolvere con la massima efficacia i nuovi e gravi problemi venutisi a creare;

fattore di accresciuta vulnerabilità epidemiologica: sebbene la struttura dell'organizzazione militare faciliti la rapida adozione di misure profilattiche, soprattutto nel campo delle malattie infettivo-contagiose, le collettività militari si presentano particolarmente vulnerabili da parte di agenti esogeni ad alta capacità contagiante. Quanto sopra per il costante, evidente accentramento umano nei reparti militari, con conseguente aumentata possibilità di contagio in soggetti, peraltro, in massima parte della stessa età e sottoposti anche a determinate azioni nocive derivanti dal servizio militare stesso.

Arruolamento

In Italia vige l'obbligatorietà del servizio militare di leva per tutti i giovani in possesso dei requisiti di idoneità. Il sistema di arruolamento volontario prevede la possibilità di indirizzarsi verso determinate specialità delle tre FF.AA., dell'Arma dei Carabinieri e della Guardia di Finanza.

L'accertamento dell'idoneità avviene attraverso esami di valutazioni multispecialistiche e consiste nella «selezione», che può essere considerata sotto l'aspetto dell'età (18 anni per la visita di leva in tempo di pace), dello stato fisico, che assume caratteristiche di elasticità nei vari momenti e nella ricerca di condizioni patologiche. L'*Elenco delle imperfezioni e delle infermità* (documento base per le operazioni di reclutamento) stabilisce i casi di non idoneità al servizio militare incondizionato generico. I criteri di selezione, che si adattano a mutevoli esigenze (fabbisogno numerico, situazioni demografiche, politiche, militari), hanno alla base un complesso di requisiti costituenti il cosiddetto «profilo». L'accertamento dell'idoneità al servizio militare considera anche l'idoneità professionale alle diverse specializzazioni militari (idoneità somato-funzionale e psico-attitudinale). L'azione selettiva interessa, quindi, due aspetti diversi: la validità funzionale psicosomatica (efficienza biologica allo svolgimento di ogni attività della vita vegetativa e di relazione) e la capacità lavorativa specifica (somma di tutte le valenze attitudinali, professionali, psicologiche e intellettive).

La metodologia selettiva si avvale, secondo l'ordine cronologico di esecuzione, dei seguenti punti:

a) rilievo dei dati anamnestici, familiari e personali del soggetto in esame, con particolare riferimento a forme morbose di interesse collettivo;

b) rilievo dei principali dati antropometrici e fisiologici e delle reattività funzionali a sollecitazioni standard;

c) rilievo di indici ematici e urinari «ad orientamento generale»;

d) rilievo di presenza o assenza di alterazioni anatomiche o funzionali mediante tecniche radiologiche (schermografia) ed elettrocardiografiche;

e) esame obiettivo generale che tenga conto dei risultati dei rilievi precedentemente elencati, ricorrendo eventualmente ad altre analisi strumentali e di laboratorio;
f) esame clinico e strumentale delle funzioni visive e uditive;
g) sintesi clinica dei dati emersi: giudizio finale (idoneità o meno) e profilo sanitario (ai fini dell'impiego).
Le operazioni di reclutamento si compiono in tre periodi successivi, attraverso tre diversi filtri:
1) visita presso i *Consigli* e le *Commissioni mobili di leva*;
2) visita presso i *Distretti militari*;
3) visita presso i *reparti* di assegnazione.
Attualmente, in base alle disposizioni emanate con D.P.R. 14 febbraio 1964, n. 237, le operazioni di arruolamento di leva per l'Esercito e l'Aeronautica vengono effettuate in un solo tempo dai Consigli di leva di terra, mentre quelle per la Marina sono effettuate presso i Consigli di leva di mare.

I giudizi possono essere tre: di *idoneità*, di *rivedibilità*, di *inabilità permanente*. Quest'ultimo giudizio deve essere applicato non solo nei casi di malattie gravi e croniche, ma anche per quelle infermità che, pur essendo con il tempo modificabili, persistono oltre il cosiddetto periodo della rivedibilità (due anni) o che siano suscettibili, per la loro natura, di aggravamento o di altre successioni morbose in conseguenza degli inevitabili disagi e strapazzi fisici connessi col servizio militare.
Per l'arruolamento volontario l'idoneità fisica deve essere accertata con particolare accuratezza, per avere piena garanzia di robustezza e di resistenza del giovane durante tutto l'arco della carriera militare.
Per l'elaborazione del *profilo sanitario* vengono considerate quattro caratteristiche somato-funzionali, attribuendo a ciascuna di esse un coefficiente da 1 a 4. Tali coefficienti consentono di poter ripartire più agevolmente i soggetti idonei alle varie Armi, Corpi e Specialità.

Le quattro caratteristiche suddette sono rappresentate da:
a) *costituzione organica*, che comprende statura, perimetro toracico, peso, esame clinico generale con particolare riferimento agli apparati cardiovascolare e respiratorio, le prove funzionali e tutti quegli esami complementari possibili in sede di reclutamento (urine, sangue, pressione arteriosa, schermografia, etc.);
b) *apparato locomotore*, che comprende lo sviluppo scheletrico e muscolare e l'integrità del sistema osteoarticolare;
c) *apparato uditivo*, che considera le condizioni anatomiche e funzionali dell'orecchio, valutate sia con criteri fisici che strumentali;
d) *apparato visivo*, per quanto concerne le condizioni anatomiche e funzionali dell'occhio.

Epidemiologia nell'ambiente militare

Lo studio epidemiologico nelle collettività militari, applicato al campo delle *malattie infettive*, presenta due aspetti particolari: *a*) in tempo di pace esso non è molto diverso da quello concernente altre collettività e masse di popolazioni, se non per i fattori di maggiore vulnerabilità sopra enunciati e per quelli favorenti indagini più rigorose a causa della struttura militare delle collettività stesse; *b*) in tempo di guerra l'epidemiologia acquista un significato più ampio e dinamico per l'estrema mobilità delle masse combattenti che, riferita al tempo e allo spazio geografico, condiziona l'indagine ad elementi di polivalenza sociale e ambientale.
L'epidemiologia delle *malattie non infettive* nelle FF.AA. considera anche l'aspetto sociale del problema, conferendo un nuovo significato allo studio epidemiologico vero e proprio in seno alla popolazione dei militari. In altri termini, viene investito il campo delle malattie sociali soprattutto nel personale di carriera. In questo campo ci si trova a dover affrontare problemi ben più vasti e ardui che non quelli che si è soliti osservare nei riguardi delle malattie infettive. Inoltre le collettività militari, contrariamente a quanto potrebbe credersi, per la molteplicità del loro impiego in rapporto alle varie specialità e alle differenti condizioni ambientali, subiscono l'azione lenta e costante di determinati fattori di rischio, alcuni ben identificabili, altri meno.
In base a queste considerazioni, nello studio epidemiologico delle malattie sociali che interessano il settore militare s'impone una metodica ben definita, che si fonda su di un duplice ordine di indagini: quello statistico-descrittivo e quello investigativo. Naturalmente occorre una precisa conoscenza dell'incidenza che in campo nazionale hanno quelle malattie sociali che, riconoscendo come «momento» di insorgenza un'età situata dopo i 18 anni, più delle altre si prestano a ricerche comparative con analoghe manifestazioni in ambiente militare.
V. anche: EPIDEMIOLOGIA.

Profilassi delle malattie infettive nell'ambiente militare

Accertamento, denuncia e isolamento

L'*accertamento* si effettua anche mediante speciali esami in laboratori all'uopo costituiti presso ospedali militari, infermerie presidiarie e altre istituzioni sanitarie civili, sia mediante l'invio di materiali prelevati dal paziente, sia attraverso il ricovero dell'infermo, soprattutto nel caso che la malattia sospettata sia di notevole gravità e contagiosità.
L'*isolamento* (v.) in linea di massima viene attuato presso ospedali e, qualche volta, presso le infermerie di Corpo, ove queste siano dotate di appositi locali di isolamento, con propri servizi igienici.
La sospensione della licenza in casi particolari ha il duplice scopo di tutelare l'ambiente militare da pericoli infettivi presenti fra la popolazione civile e quello di salvaguardare questa da epidemie sviluppatesi nell'ambiente militare. In tempo di guerra l'isolamento dovrà obbedire a regole severe, mentre acquistano grande importanza il risanamento e la sorveglianza igienica dei prigionieri.
La *denuncia*, da effettuarsi obbligatoriamente per le malattie per le quali è di prescrizione, va sempre avanzata, sia all'autorità sanitaria civile competente, sia alle superiori autorità militari. Contrariamente a quanto previsto nella pratica civile, che prescrive tassativamente la denuncia al solo sospetto di infettività, nell'ambiente militare può essere consentito (a meno che si tratti di malattie particolarmente temibili) di effettuarla solo dopo accertamento eseguito in soggetti ricoverati presso ospedali militari.

Operazioni di disinfezione e di disinfestazione

La *disinfezione* (v.) riconosce nelle FF.AA. due momenti ben distinti: *a*) la disinfezione di routine periodica riguardante le camerate, con i servizi igienici annessi, le mense, i circoli, gli ambienti di lavoro e di studio; *b*) la disinfezione straordinaria, che viene eseguita quando si verificano malattie diffusibili, a causa del profilarsi di determinati pericoli infettivi, provenienti anche dall'ambiente civile. Alla disinfezione di indumenti e di effetti letterecci deve essere attribuita la massima importanza.
La *disinfestazione* (v.), comprendente la disinsettazione e la derattizzazione, viene attuata secondo particolari procedure che considerano il ciclo biologico dell'agente infestante in modo da colpire questo nel momento più delicato del suo processo di riproduzione. Vengono considerate due forme di disinfestazione: quella attuata negli ambienti interni (insetti striscianti e ratti) e quella attuata

all'esterno, dapprima con funzioni larvicide e successivamente rivolta contro le forme alate.

La disinfezione e la disinfestazione in ambienti militari vengono attentamente seguite e attuate dai Servizi sanitari competenti, sempre con l'appoggio logistico dei Comandi interessati.

Profilassi immunitaria

La profilassi immunitaria è basata su una serie di procedure che riguardano:

a) vaccinazioni di routine contro la febbre tifoide, i paratifi A e B e il tetano, mediante vaccini misti;

b) vaccinazioni contro altre malattie infettive a carattere straordinario ogni qual volta se ne presenti la necessità (contro l'influenza, la poliomielite, la rosolia, la difterite, le infezioni pneumococciche e meningococciche, etc.);

c) vaccinazione contro le malattie quarantenarie per il personale che si reca in servizio all'estero, presso quei paesi per i quali tali vaccinazioni sono richieste, secondo quanto previsto dal Regolamento sanitario internazionale n. 2, ultima edizione 1969, entrata in vigore nel 1971 (colera, peste, vaiolo, febbre gialla).

C'è da sottolineare che la vaccinazione antivaiolosa, sino a qualche anno fa compresa fra quelle di routine, per determinate considerazioni di carattere epidemiologico nazionale ed europeo, per altre riguardanti la possibilità di rischio post-vaccinale e per altre ancora legate alla difficoltà di esecuzione di una «schedatura vaccinale» in rapporto al ciclo addestrativo, nel quadro di una ridotta durata del servizio di leva (12 mesi anziché 18), è stata «sospesa» per le giovani reclute;

d) vaccinazione antitubercolare: la legge 14 dicembre 1970, n. 1088, resa operante dal D.P.R. 23 gennaio 1975, n. 477, introduce la vaccinazione obbligatoria antitubercolare dei soggetti cutinegativi all'atto dell'arruolamento, cioè nel momento in cui il cittadino di leva acquisisce l'idoneità psicofisica per il servizio militare, momento che precede sempre di alcuni mesi l'effettiva chiamata alle armi. Si viene pertanto ad intraprendere la profilassi specifica o immunitaria contro la tbc per la gran parte della popolazione maschile italiana in maniera singolarmente anticipatoria delle profilassi diretta ed indiretta che solo dopo la chiamata alle armi potranno essere attuate. Il Regolamento di esecuzione della legge affida al Ministero della Sanità l'organizzazione dei servizi per la vaccinazione obbligatoria contro la tbc, avvalendosi dei propri organi centrali e periferici, e tramite i competenti enti sanitari delle Regioni a statuto ordinario.

V. anche: PROFILASSI; VACCINI.

Alimentazione

Il problema alimentare, nelle collettività militari, costituisce un vasto campo dottrinario e pratico multisettoriale, con riflessi di grande portata, oltre che di ordine igienico-sanitario, anche logistico, amministrativo e, infine, operativo. Le FF.AA., nella vasta gamma delle proprie specialità e nelle varie condizioni in cui tali specialità potrebbero essere chiamate ad operare, si trovano a dover risolvere esigenze nutrizionali delle proprie collettività di entità unica attraverso una moltitudine di razioni ordinarie, straordinarie di emergenza, per speciali gruppi operativi, integrazioni alimentari, razioni di guerra, etc., che riguardano uomini posti nelle più disparate condizioni di impiego: dal pilota di aviogetto al fante, dal paracadutista al sommergibilista, dall'alpino all'incursore, etc. Tuttavia, da qualsiasi punto di vista la si voglia considerare, la razione alimentare deve rispondere ai seguenti requisiti:

1) adeguato valore calorico complessivo in rapporto all'età, alle condizioni di temperatura e al dispendio energetico dei soggetti;

2) giusto equilibrio quantitativo e qualitativo dei componenti la razione alimentare;

3) assenza di inquinamenti microbici, chimici o fisici;

4) particolare composizione biochimica degli alimenti in modo da sostenere al massimo specifici sforzi energetici per particolari prestazioni professionali, applicando le più recenti acquisizioni scientifiche nel campo della bromatologia e della scienza nutrizionale;

5) accurata confezione dei pasti in modo che risultino gradevoli nella loro «palatabilità», venendo consumati, in condizioni ordinarie, in locali ad alto comfort ambientale e anche estetico.

Alla base di quanto sopra descritto esiste la necessità per l'i. m. di assumersi due compiti di primaria importanza:

a) vigilanza igienica sugli alimenti e sulle bevande, con particolare riguardo alla «catena alimentare» di rifornimento e di scorta;

b) controllo e profilassi contro le tossinfezioni alimentari.

V. anche: ALIMENTI; DIETETICA.

Approvvigionamento idrico

Per l'efficienza operativa e il benessere delle collettività militari l'approvvigionamento idrico è di vitale importanza. Esso deve poter soddisfare a due primarie esigenze:

a) fornire acqua qualitativamente potabile, sia dal punto di vista chimico che da quello biologico, in considerazione di quale grande veicolo di diffusione di malattie infettive può essere un'acqua inquinata;

b) assicurare una disponibilità d'acqua quantitativamente adeguata alle esigenze di ciascun reparto nelle varie situazioni operative.

Tali requisiti, comuni del resto a quelli richiesti per l'approvvigionamento idrico di altre collettività, sono facilmente raggiungibili in tempo di pace mediante l'allacciamento agli acquedotti cittadini della rete idrica propria delle istallazioni militari, con particolari problemi, però, durante le manovre e i cicli addestrativi sul terreno.

In guerra il problema, sempre acuto, diventa spesso di difficilissima soluzione. In questo caso spesso le soluzioni non possono che essere di fortuna, ove risulti problematica l'attuazione di un programma di approvvigionamento di emergenza attraverso la captazione diretta e relativo trasporto ed erogazione di acque sorgive o, al limite, attuando il risanamento igienico di un'acqua che per i suoi caratteri chimici o biologici è da considerare «impropria». Proprio in questi casi la vigilanza igienica deve essere accurata, tenendo presente che i quantitativi d'acqua necessari per persona, variabili da esercito ad esercito, sono notevolmente aumentati negli ultimi decenni rispetto al quantitativo complessivo indicato in epoche precedenti (Bruni: 30 l; Lemoine: 53 l). Per l'Esercito si usa ancora indicare una razione idrica di guarnigione, una da campo e una di guerra; tuttavia in condizioni di normalità addestrativa il quantitativo globale d'acqua necessario per ogni uomo (ivi compresa quella per la pulizia dei locali, per l'innaffiamento e per la pulizia dei servizi igienici, per le operazioni di igiene personale, etc.) oggi supera i 200 l giornalieri.

V. anche: IDRICO APPROVVIGIONAMENTO.

Igiene ambientale

Nelle collettività militari il mantenimento dell'igiene ambientale è affidato all'educazione sanitaria dei soggetti costituenti dette collettività. E poiché la presenza dell'uomo condiziona il grado igienico di una camerata, di un locale di ritrovo o di lavoro, grande importanza per l'insieme acquista l'igiene personale di ogni militare.

Tuttavia in questo studio ci si riferisce particolarmente alle condizioni microclimatiche, oggi non più considerate solo ai fini del comfort termico (quindi fisico) ma anche di quello chimico e di quello biologico. È questo il concetto del contemporaneo mantenimento degli equilibri fra fattori fisici (umidità, temperatura, movimento dell'aria), chimici (contenimento degli inquinanti antropogenici) e biologici (accettazione igienica della carica microbica dispersa nell'aria ambiente). Inoltre, la giusta interpretazione del significato dell'igiene ambientale comporta la conoscenza del benessere sensoriale dell'organismo attraverso un adeguato grado di illuminazione, l'eliminazione di rumorosità eccessiva e dannosa, la lotta contro le vibrazioni, etc.

Alloggiamenti militari

Il criterio di base della moderna edilizia militare è quello già rispondente alle esigenze di un sano soggiorno negli alloggiamenti mediante l'eliminazione di ogni possibile sovraffollamento dei locali occupati.

La vecchia distinzione fra alloggiamenti permanenti (caserme) e temporanei (accantonamenti, accampamenti) conserva un suo valore tecnico. In realtà, si deve parlare di alloggiamenti ordinari e di emergenza, nel senso che uno stabile, considerato «permanente» nella vecchia terminologia, può avere le caratteristiche di temporaneità in rapporto al breve tempo in cui vi è consentito il soggiorno. In realtà gli accantonamenti e gli accampamenti, con il complesso di problemi igienici che comportano (scelta del luogo, approvvigionamento idrico, impianto di servizi igienici, etc.), fanno parte degli alloggiamenti di guerra. La classica caserma, invece, ubicata spesso nel centro abitato delle città, sta scomparendo per lasciare il posto a costruzioni a padiglione, cioè decentrate (tipo Tollet o Sydney Herbert), costituenti un vero comprensorio situato al di fuori del centro cittadino. In tal modo, oltre ad essere soddisfatte esigenze di logistica e di tattica, disponendosi di adeguato spazio, possono essere realizzate quelle condizioni di vita igienica e sana per le giovani reclute: adeguato cubaggio, superiore ai 22 m^3 a persona, nelle camerate; disponibilità di un numero superiore di servizi igienici in rapporto al numero di uomini presenti in una singola camerata (gabinetti, docce, lavabi); presenza di locali di studio e di ritrovo, di impianti sportivi, di mense e circoli adeguati alle esigenze dei giovani militari.

Igiene del vestiario nelle collettività militari

Lo studio dell'igiene del vestiario e dei vari tessuti che lo compongono si esercita verso tutto ciò che è in rapporto con il comfort umano e con il grado di efficienza lavorativa.

Massima importanza viene attribuita alle proprietà funzionali proprie dei vari tipi di vestiario, agli effetti che le fibre tessili hanno sul passaggio dell'aria, del calore e del vapore acqueo a seconda della loro struttura meccanica, delle loro caratteristiche chimiche, del colore loro conferito e delle rifiniture realizzate. Né si possono ignorare le principali caratteristiche fisiche dei tessuti: spessore, peso per unità di superficie, volume delle fibre, grado di compressibilità, recupero elastico dopo compressione, rigidità e flessibilità dei tessuti.

Altri capitoli facenti parte dell'igiene del vestiario sono:

a) aspetto epidemiologico legato non solo alla capacità che hanno i tessuti di ospitare e trasmettere agenti biologici di efficacia patogena, ma anche rivolto allo studio del determinismo di malattie professionali in campo militare, provocate dalla saturazione delle vesti di polveri, liquidi o di vapori irritanti o tossici;

b) il problema del risanamento biologico e chimico dei tessuti, dalla biancheria alle uniformi e agli effetti lettereccі;

c) il vestiario in rapporto alle condizioni climatiche e in situazioni ambientali «esterne» ai limiti della fisiologia umana.

V. anche: VESTIARIO, IGIENE DEL.

Igiene del lavoro e prevenzione degli infortuni nell'ambiente militare

I notevoli riflessi di ordine umano, sociale, giuridico, di responsabilità amministrativa e di natura operativa hanno sempre richiamato l'attenzione dei Comandi interessati per una totale applicazione, attraverso i rispettivi servizi sanitari, delle norme dettate dall'igiene del lavoro per l'incremento del comfort e del grado di sicurezza nelle varie attività lavorative nelle FF.AA.

Tutta la normativa nazionale vigente (V. LAVORO, IGIENE E MEDICINA DEL) per la tutela della salute dei lavoratori e per la prevenzione degli infortuni trova nell'ambito militare piena applicazione.

Bibliografia

Kubota Deborah, *Milit. Med.*, 1979, **5**.
Lalli S., *Igiene militare aeronautica*, I, 1952, Ed. Scuola Applicazione A.M.
Lomonaco T., *Riv. Med. Aeronaut. Spaz.*, 1962, **3**, 549.
Puntoni V., *Trattato d'igiene*, II, 1964, Tuminelli, Roma.
Sbarro B., *Alimentazione oggi*, 1979, **9-10**.
Sparano G., Urcioli O., *Medicina legale militare*, 1978, Ed. Scuola Sanità Militare, Firenze.
Sulli E., *L'igiene del vestiario con particolare riferimento ai problemi aerospaziali — Parte I — Principi generali fisici e fisiologici*, 1966, Ed. Riv. Med. Aeronaut. Spaz., vol. 29.
Sulli E., *Aspetti metodologici della vaccinazione antitubercolare*, in *Convegno nazionale per la vaccinazione obbligatoria contro la tubercolosi, Roma, genn.*, 1976, Ed. Federazione Italiana contro la Tubercolosi.
Sulli E., *Riv. Aeronaut. Spaz.*, 1978, **2**.
U.S. Naval Flight Surgeon's Manual, 1968, U.S. Government Printing Office, Washington.

EZIO SULLI

MILIUM

Sin.: miglio; milio; *grutum*. - F. *milium; millet*. - I. *milium*. - T. *Milium; Hautgriess*. - S. *milium*.

Definizione e aspetto clinico

Il *milium* è una piccola cisti epidermica, riscontrabile molto frequentemente a qualunque età. Ha un diametro di 1-2 mm e le dimensioni di una testa di spillo: è di colore bianco-perlaceo, dura, globosa, appena rilevata sul piano cutaneo. In genere gli elementi sono disseminati in gran numero al viso, soprattutto nella metà superiore (fig. 1), e sulla cute dei genitali.

Di solito il *m.* insorge spontaneamente, ma talvolta può essere l'esito di un trauma cutaneo, quale ad es. un'abrasione o un'ustione. In giovani donne è possibile l'insorgenza improvvisa, in maniera eruttiva, di numerosi elementi in conseguenza di un bagno solare troppo intenso e protratto. Malattie cutanee più complesse e gravi, di tipo bolloso, quali l'epidermolisi bollosa e la porfiria cutanea tarda, possono complicarsi con l'insorgenza di numerosi *m.*, localizzati soprattutto agli arti superiori e al dorso delle mani, oltreché sul viso. Tali elementi sono la conseguenza di pregresse lesioni bollose le quali, andando a risoluzione per un processo di riparazione cica-

Fig. 1. M. isolato della regione zigomatica. (*Osservazione Argentieri*).

triziale, mantengono al loro interno piccoli lembi di epidermide che, invaginandosi, formeranno successivamente le minuscole cisti.

Una forma clinica particolare è il cosiddetto *m. del neonato*: trattasi di piccole formazioni cutanee di aspetto morfologico molto simile a quello del *m.* vero, ma strutturalmente assai diverse. Infatti non si tratta di una neoformazione a struttura cistica, bensì solo di un processo di ritenzione di materiale sebaceo ed epiteliale nel canale pilosebaceo, dovuto ad un'ostruzione meccanica degli osti follicolari.

I *m.* del neonato insorgono in numero considerevole sul viso, sul cuoio capelluto e sul torace, ma hanno vita effimera e tendono a sparire spontaneamente nel giro di alcuni giorni o di poche settimane.

Istopatologia

All'esame istologico il *m.* appare come una piccola cisti, la cui parete è costituita da vera epidermide, con scarse filiere di cellule spinose e granulose, le quali, maturando verso il centro della piccola cavità, la ricolmano di materiale cheratinico disposto in stratificazioni lamellari.

Sull'istopatogenesi del *m.* le opinioni non sono concordi: alcuni lo considerano come un tumore benigno cheratinizzante; altri come una cisti da ritenzione dovuta all'occlusione del dotto pilosebaceo.

È tuttavia ormai prevalente l'opinione che i *m.* spontanei siano in effetti dei piccoli tumori benigni; quelli secondari a traumi, ustioni o a coesistenti malattie bollose, al contrario sono considerati vere cisti da ritenzione.

Diagnosi ed evoluzione

La diagnosi è molto facile. Talora possono insorgere dubbi diagnostici nei confronti di altre neoformazioni cutanee che prediligono le stesse sedi e che possono avere un aspetto clinico assai simile. Tra queste segnaliamo gli idroadenomi palpebrali, lo *pseudomilium* colloide, gli adenomi sebacei, l'iperplasia sebacea senile, le verruche piane giovanili, etc. In tutti questi casi un prelievo bioptico e un esame istologico chiariranno rapidamente il dubbio diagnostico.

L'evoluzione è cronica, nel senso che il *m.*, una volta formatosi, tenderà a persistere indefinitamente. Talora, molto raramente per la verità, i *m.* possono andare incontro a un'involuzione spontanea e scomparire completamente.

Terapia

La terapia è molto semplice: l'asportazione del *m.* può essere praticata con la punta di un vaccinostilo o, più semplicemente, con la punta di un ago, scalfendo il sottile strato epidermico che lo ricopre e favorendone così, con una leggera compressione, l'espulsione completa.

Bibliografia

Degos R., *Dermatologie*, 1979, Flammarion, Paris.
Fitzpatrick R., *Dermatology in Internal Medicine*, 1978, McGraw-Hill, New York.
Lever W., *Histopathology of the Skin*, 1978, Lippincott, Philadelphia.
Moschella S. L., *Textbook of Dermathology*, 1976, Saunders, Philadelphia.

RAFFAELE ARGENTIERI

MILIUM COLLOIDE

Sin: ialoma; milio colloide; degenerazione colloide; pseudomilio colloide; colloidoma miliare; *elastosis colloidalis conglomerata*; pseudomilio colloide di Pellizzari. - F. *milium colloïde*. - I. *colloid milium*. - T. *Kolloidmilium*. - S. *milium coloide*.

Il milium colloide, descritto per la prima volta da Wagner nel 1866, è una rara alterazione degenerativa del tessuto connettivo dermico, caratterizzata dalla comparsa di elementi papulosi giallastri, translucidi, localizzati nelle zone di cute fotoesposte.

Fig. 1. M. c. del volto. (*Osservazione Fazio*).

Fig. 2. M. c. del dorso delle mani. (*Osservazione Fazio*).

Gli uomini sono interessati con maggiore frequenza rispetto alle donne, verosimilmente in rapporto alla loro attività lavorativa.

La dermatosi si osserva, in particolare, negli individui a cute chiara e può, frequentemente, accompagnarsi ad alterazioni cutanee degenerative di tipo presenile (*cutis rhomboidalis nuchae*, pelle citrina di Milian, etc.).

Dal punto di vista *clinico* sono descritte due forme di degenerazione colloide della cute: il m. c., la più comune, e le placche colloidi.

Nel m. c. le lesioni consistono in piccole papule, di 1-2 mm di diametro, giallastre, di aspetto translucido, a disposizione prevalentemente simmetrica, a lenta evoluzione, la cui puntura determina fuoruscita di materiale gelatinoso caratteristico. La dermatosi si localizza elettivamente in corrispondenza del terzo superiore del volto, in particolare alle regioni periorbitali e malari (fig. 1), al collo e al dorso delle mani (fig. 2). Più raramente sono colpiti il naso, il labbro superiore, il mento e la superficie estensoria degli avambracci. Le lesioni si osservano di solito nell'età adulta, ma sono state descritte anche forme infantili (primi anni di vita) e dell'età avanzata. Nei bambini le lesioni sono spesso localizzate al volto, che può essere interessato in maniera diffusa.

Le placche colloidi sono caratterizzate da elementi che raggiungono le dimensioni di alcuni cm, a superficie liscia, di colorito variabile dal rosa al giallo-bruno.

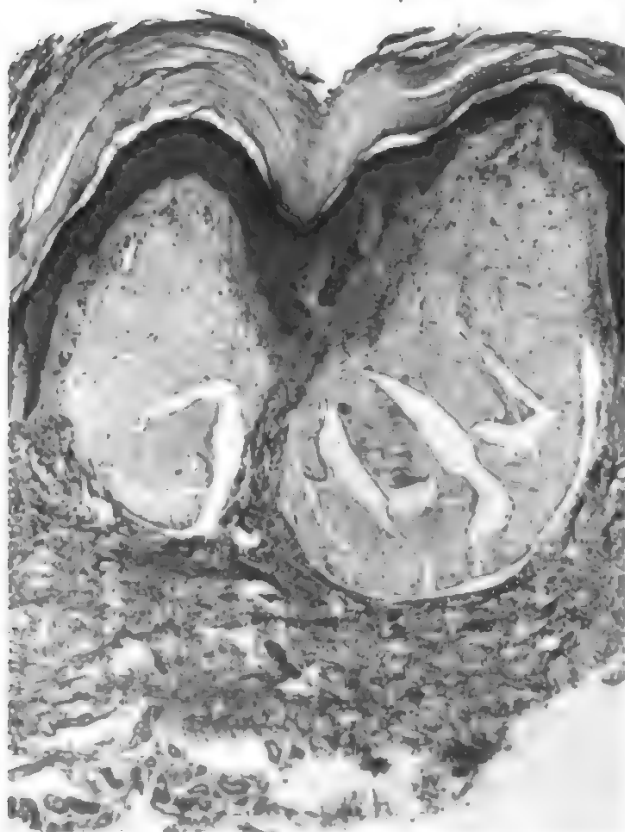



Fig. 3. M. c. Le masse di sostanza colloide occupano il derma medio e superficiale. Ematossilina-eosina. 170 ×. (*Osservazione Fazio*).

Nella maggior parte dei casi la dermatosi si sviluppa in un periodo di 2-3 anni, per rimanere successivamente immodificata. Non sono state segnalate manifestazioni sistemiche, sebbene in alcuni pazienti sia stato osservato un modesto aumento dei livelli sierici ed urinari delle porfirine.

L'*alterazione istologica* più precoce è rappresentata dalla comparsa di materiale amorfo colloide nelle papille dermiche; il derma medio e superficiale è occupato da grosse masse omogenee, solcate da numerose fenditure, attraversate da piccoli vasi isolati e separate dall'epidermide da una banda di collageno normale (fig. 3). Il materiale colloide è debolmente eosinofilo e contiene nuclei cellulari sparsi, verosimilmente di derivazione fibroblastica. Nelle forme a placche la trasformazione colloide avviene diffusamente nel derma e si distribuisce in maniera omogenea.

La natura della sostanza colloide è incerta. È stata in passato considerata quale tessuto elastico degenerato, ma le ricerche biochimiche e istochimiche più recenti fanno ritenere il materiale colloide una proteina patologica differente dal collageno e dall'elastina. Si tratta, probabilmente, di una scleroproteina elaborata dai fibroblasti del derma della quale tuttora rimangono incerti i rapporti con la sostanza amiloide. Recenti indagini di microscopia elettronica dimostrerebbero nella sostanza colloide, a differenza di quanto si osserva nell'amiloide, la presenza di filamenti ricurvi, ramificati ed anastomizzati fra loro e di una notevole quantità di materiale amorfo.

Per quanto riguarda l'*etiopatogenesi*, è stata ipotizzata, per le forme infantili, spesso familiari, un'ereditarietà di tipo autosomico dominante. Nella forma più comune, con inizio nell'età adulta, la luce solare (v. LUCITI) sembra rivestire un ruolo di primaria importanza, soprattutto negli individui addetti alla lavorazione di derivati del petrolio. Sono stati, infine, segnalati casi di m. c. in soggetti che avevano applicato per lungo tempo sulla cute creme contenenti idrossichinone.

Le peculiari caratteristiche delle lesioni rendono relativamente semplice la *diagnosi*; talora qualche difficoltà può sorgere, sul piano istologico, nel differenziare il m. c. dall'amiloidosi.

Per la *terapia* occorre evitare una prolungata esposizione solare e il contatto con sostanze derivate dal petrolio. L'impiego della diatermocoagulazione o della crioterapia raramente consente un risultato esteticamente apprezzabile.

Bibliografia

Cunliffe W. J., *Colloid Milium*, in Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1979, 3 ed., Blackwell, Oxford.
Degos R., *Dermatologie*, 1981, Flammarion, Paris.
Hashimoto K. *et al.*, *Arch. Dermatol.*, 1972, **105**, 684.
Lever F. W., Schaumburg - Lever G., *Histopathology of the Skin*, 1975, Lippincott, Philadelphia.
Mehregan A. H., *Actinic (senile) Elastosis and Colloid Milium*, in Fitzpatrick T. B., Eisen A. Z. *et al.*, *Dermatology in General Medicine*, 1979, McGraw-Hill, New York.
Mitchell Sams W. jr., *Colloid Degeneration (Colloid Milium)*, in Demis D. J., Dobson L. R., McGuire J., *Clinical Dermatology*, 1977, Harper & Row, New York.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
Runne U., Orfanos C. E., *Br. J. Dermatol.*, 1977, **97**, 155.
Tosti A., *Atti Soc. Ital. Dermatol. Sifil.*, 1952, **7**, 12.
Wagner E., *Arch. Heilk.*, 1866, **7**, 463.

MARCELLO FAZIO

MILLARD-GUBLER, SINDROME DI: V. ALTERNE SINDROMI (I, 1357).

MILZA

F. *rate.* - I. *spleen.* - T. *Lien; Splen; Milz.* - S. *bazo.*

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Anatomia	MILZA
Anatomia comparata	MILZA
Aneurisma dell'arteria splenica	MILZA
Angiografia	MILZA; ARTERIOGRAFIA (II, 903)
Anomalie congenite	MILZA
Anomalie di posizione	MILZA
Ascessi	MILZA
Chirurgia	MILZA
Cirrosi splenomegaliche	CIRROSI EPATICA (III, 2448); SPLENOMEGALIA
Cisti	MILZA
Fisiologia	MILZA
Infarto	INFARTO (VII, 1788)
Infiammazioni	MILZA
Ipersplenismo	IPERSPLENISMO (VIII, 150)
Lienografia	MILZA
Perisplenite	MILZA
Puntura splenica	MILZA
Scintigrafia	MILZA; ISOTOPI (VIII, 576); SCINTIGRAFIA
Semeiotica	MILZA
Sifilide	MILZA; SPLENOMEGALIA
Sindromi bantiane	BANTIANE SINDROMI (II, 1897)
Splenectomia	MILZA
Splenocontrazione	MILZA
Splenomegalia	SPLENOMEGALIA; BANTIANE SINDROMI (II, 1897)
Sviluppo	MILZA
Tomografia assiale computerizzata (T.A.C.)	MILZA; TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA
Traumi	MILZA; ADDOME (I, 504)
Tubercolosi	MILZA; SPLENOMEGALIA; TUBERCOLOSI
Tumori	MILZA

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA

SOMMARIO

Sviluppo

Alla fine del I mese di sviluppo embrionale nell'uomo ha termine l'organizzazione della lamina mesodermica splancnica (o viscerale o splancnopleura). Le porzioni mesoteliali delle splancnopleure dei due lati si accollano dorsalmente e ventralmente all'intestino dando origine al mesentere dorsale e ventrale. In questo modo il tubo digerente viene connesso direttamente con le pareti dell'addome. Con l'inizio della prima settimana del II mese, assistiamo alla progressiva riduzione e involuzione del mesentere ventrale a cui si contrappone un notevole sviluppo del mesentere dorsale, che diventa un punto di ancoraggio specifico per numerose formazioni e in particolare per la grande curvatura dello stomaco (mesogastrio) e per la gemma pancreatica dorsale, che si estende e s'impegna direttamente nel mesogastrio dorsale sfiorando l'abbozzo della milza. Successivamente vengono a stabilirsi connessioni più o meno dirette con il rene e il surrene. Contemporaneamente un ramo dell'arteria celiaca diretto alla grande curvatura dello stomaco invia una collaterale, che si incunea nel pieno spessore del mesogastrio dorsale inducendo così lo sviluppo del territorio presuntivo splenico (feto di 7-11 mm di lunghezza). Questo tronco arterioso, strutturandosi successivamente in maniera specifica (sviluppo della media e dell'avventizia), darà origine all'arteria splenica dell'adulto. Il tratto prossimale di questo tronco arterioso verrà a situarsi in posizione retroperitoneale unitamente al corpo e alla coda del pancreas.

Il mesogastrio dorsale è costituito da un ammasso compatto di cellule mesenchimali in rapida moltiplicazione. Questa popolazione mesenchimale può evolvere seguendo almeno due modalità:

a) differenziandosi in fibroblasti e cellule muscolari lisce. Questa doppia popolazione consente di costruire lo stroma e la capsula di protezione attraverso la deposizione di uno scheletro di collagene, reticolina, elastina e proteoglicani;

b) cellule post-mitotiche possono staccarsi dal mesogastrio dorsale; divenute cellule libere costituiscono nuclei di cellule staminali in grado di differenziarsi successivamente in globuli rossi, mielociti, leucociti granulosi, megacariociti e linfociti. Queste cellule vengono ad essere accolte nelle maglie dello stroma reticolare precedentemente costituitosi.

A questa doppia popolazione cellulare se ne possono aggiungere altre, non autoctone, che provengono dal mesotelio celomatico circostante. Si viene pertanto a costituire una struttura anatomica in cui sia la porzione «scheletrica» che quella staminale hanno una origine monoclonale a partire da cellule mesenchimali del mesogastrio. Nei mammiferi, dall'abbozzo mesenchimale si viene ben presto a sviluppare un'ampia rete di capillari sanguigni connessa, da un lato, con le arterie afferenti e, dall'altro, con le vene efferenti. Successivamente si organizzano una serie di spazi irregolari che, evolvendo nei seni venosi, pongono in connessione la rete vascolare afferente con quella efferente.

La m. ha in questo stadio di sviluppo un aspetto prevalentemente mieloide, essendo infiltrata esclusivamente da elementi della serie rossa. In questa sede si originano numerosi eritroblasti primitivi, che possono in parte passare direttamente in circolo.

Con l'inizio della X settimana di sviluppo, tuttavia, la capacità di produzione di eritrociti primitivi diminuisce in maniera considerevole e prende rapidamente consistenza la tendenza a produrre eritrociti definitivi. Nell'embrione di 2 mesi il numero degli eritrociti circolanti è di ca. un milione/mm³. Nei mesi successivi la progressione è di ca. 500.000/mm³ per ogni periodo successivo di 4 settimane. Non è noto in che percentuale la m. intervenga nella formazione di questa quota eritrocitica.

In concomitanza al realizzarsi di questi fenomeni si attua lo sviluppo del sistema microcircolatorio splenico.

Durante questi processi istogenetici, i rami dell'arteria splenica vengono ad aprirsi entro ampi spazi lacunari, delimitati da cellule reticolari simil-endoteliali, ma con spiccate capacità fagocitarie.

Sebbene a livello delle aree mieloidi si possano originare dei cloni specifici di linfociti, è stato recentemente prospettato che anche nell'uomo, come nel ratto e nel coniglio, la gran parte della quota linfatica non abbia un'origine autoctona ma derivi da cellule linfoblastiche (linfoblasti B dal midollo e T dal timo).

Queste raggiungono la polpa splenica poco prima della nascita, migrando lungo l'avventizia dei vasi, intorno alla quale si organizzano venendo a costituire il compartimento linfoide dell'organo (polpa bianca).

In queste aree linfoidi successivamente compariranno i tipici noduli linfatici, espressione strutturale delle avvenute prime reazioni immuni. Progressivamente, con modalità differenti nelle varie specie, la porzione mieloide va lentamente incontro a regressione più o meno accentuata (nel ratto intorno alla fine del I mese). Si realizza così un ridimensionamento del compartimento mieloide che assumerà, anche grazie al progressivo sviluppo del sistema dei seni venosi, l'aspetto di ammassi irregolari detti *polpa rossa*.

Il mesogastrio dorsale, dopo l'organizzazione dell'abbozzo splenico, darà origine: *a*) al legamento pancreaticolienale, che verrà a connettere la m. alla coda del pancreas; *b*) al legamento (omento) gastrosplenico, che verrà a connettere la m. alla grande curvatura dello stomaco.

Cenni di anatomia comparata

Un'analisi della filogenesi suggerisce come lo sviluppo della m. si sintonizzi con quello del sistema emopoietico e linfatico.

Anche se con un'organizzazione strutturale e gradi di complessità funzionali differenti, la m. rappresenta una formazione comune a tutti i vertebrati.

Mentre nei vertebrati inferiori l'attività emopoietica viene mantenuta per tutta la vita, nei vertebrati superiori questa viene progressivamente a diminuire e ad essere sostituita da una specifica funzione emocateretica. Tuttavia, la capacità di produrre linfociti resta costante per tutta la vita.

Definiti i caratteri ontogenetici generali dello sviluppo, si può restare sbalorditi di fronte alle varianti strutturali comparse e specializzatesi lungo il corso della filogenesi.

Nei ciclostomi la m. si presenta come un tessuto cavernoso diffuso lungo tutto l'apparato digerente, in particolar modo lungo la parete intestinale. Nei dipnoi, pur presentandosi in maniera diffusa lungo tutto l'apparato digerente, si presenta in segmenti distinti discretamente organizzati. Bisogna risalire fino ai pesci per incontrare la m. come organo distinto di forma variabile e strettamente associato allo stomaco. Negli anfibi, rettili, uccelli e nella maggioranza dei mammiferi la m. si trova tipicamente alloggiata a sinistra, in vicinanza dello stomaco e del duodeno.

Man mano che la m. si organizza come organo unico, tende ad assumere una tipica forma lobata. Tale tendenza raggiunge il suo massimo nei monotremi, scompare nei placentali e tende a residuare nei primati.

Volendo schematicamente descrivere le varianti morfofunzionali della m., che si presentano nelle varie specie, possiamo distinguere sostanzialmente due tipi di m.:

a) *m. di deposito*, indirettamente implicata nel controllo della volemia. Il notevole sviluppo della componente fibromuscolare, che si realizza a spese del compartimento linfatico, permette ad una considerevole quantità di sangue di stazionare all'interno dei seni, creando così i presupposti per una specifica funzione di deposito. In particolare lo sviluppo della componente muscolare associata alla capsula e allo scheletro dell'organo può determinare una specifica splenocontrazione con conseguente immissione in circolo del sangue di deposito.

Sono provvisti di m. di deposito gran parte dei carnivori, il topo, il gatto, il cavallo, il maiale e la foca;

b) *m. di tipo metabolico*, molto più piccola della precedente, ma sempre in rapporto al peso corporeo dell'animale, e che, ad una limitatezza della componente fibromuscolare contrappone un buon sviluppo della componente linfatica. La sua funzione come organo di deposito è trascurabile, tuttavia la circolazione splenica costituisce un vero e proprio corto circuito arterovenoso che, indipendentemente dalla circolazione intestinale, contribuisce a controllare l'erogazione del sangue venoso portale al fegato. La ricchezza relativa in tessuto linfatico e la sua situazione assolutamente unica nell'ambito della circolazione permette al sangue di venire a stretto contatto con i macrofagi e con le cellule deputate alla effettuazione e al controllo della risposta immune. M. di tipo «metabolico» sono presenti nei primati, nel coniglio e in particolare nell'uomo.

Questa distinzione in m. «di deposito» e «metaboliche» può dimostrarsi utile ai fini didattici, ma non nella realtà del dinamismo dell'organo. Infatti il mantenimento dello stato differenziato strutturale nelle varie specie (conservazione dell'epigenotipo stabile) si realizza grazie ad una serie di modificazioni che prevedono:

a) una fase involutiva caratterizzata da un incremento del tessuto connettivo nella m. «di deposito» (e quindi con conseguente attenuazione della capacità splenocontrattiva);

b) un ridimensionamento del compartimento linfatico, che comporta una diminuzione in volume dell'organo.

Inoltre il mantenimento dello stato differenziato splenico nelle varie specie è caratterizzato da una notevole «flessibilità»; infatti condizioni ambientali particolari possono permettere la trasformazione di una m. di tipo metabolico in una assai simile «di deposito» e viceversa.

Lesioni parcellari e/o ferite si accompagnano spesso ad una temporanea metaplasia mieloide della polpa rossa, che si risolve nella formazione di un tessuto cicatriziale. Negli anfibi, in particolare allo stadio larvale, esiste la possibilità di limitati fenomeni rigenerativi a carico del parenchima splenico; questa capacità diventa tipica negli uccelli.

Con l'asportazione della m. la sua funzione viene assunta da altri organi. Non è mai stata descritta la formazione di una nuova m., tuttavia, se sono presenti m. accessorie o succenturiate, esse possono andare incontro ad un fenomeno di ipertrofia compensatoria.

Anatomia macroscopica

La m., unitamente al fegato e allo stomaco, occupa il compartimento sovramesocolico della cavità addominale. È accolta in una loggia (loggia lienale) posta in profondità nell'ipocondrio sinistro, al di sotto del diaframma, dietro lo stomaco (fig. 1).

Direttamente inserita nel circolo sanguigno, il suo colore può assumere le diverse gradazioni del rosso: queste variazioni dipendono da numerosi parametri, tra cui il contenuto in cellule e lo spessore della capsula dell'organo. Di consistenza molle, della grandezza di un pugno, la m. presenta una forma che approssimativamente ricorda quella di un chicco di caffè. Lunga 10-12 cm, larga 6-8 cm, ha uno spessore di ca. 4 cm; il suo peso può oscillare dai 150 ai 200 g.

Tutto l'organo si estende dalla IX alla XI costa, tra la linea angolare della scapola e la linea ascellare anteriore (fig. 2); l'asse maggiore della m. è parallelo alla X costa, il polo superiore si trova vicino alla X vertebra toracica, mentre quello inferiore è accolto nella fossetta lienale che si trova sulla faccia superiore del legamento frenocolico sinistro.

La m. presenta due facce, una esterna (*faccia diaframmatica*), l'altra interna (*faccia viscerale*) (fig. 3). Quest'ultima è ulteriormente suddivisa da una rilevatezza longitudinale in due porzioni: una anteriore, concava ed estesa (*faccia gastrica*), una posteriore, meno sviluppata (*faccia renale*).

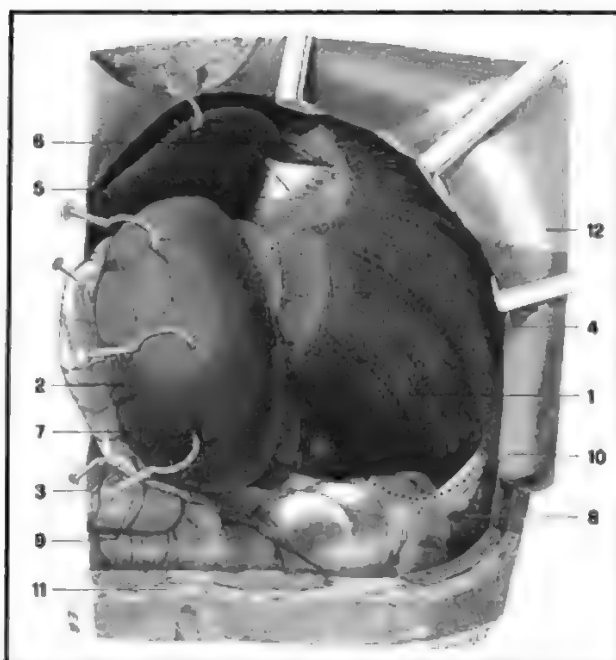



Fig. 1. Loggia lienale. (La parete addominale è stata incisa ed i lembi ribattuti in alto e all'esterno; la m. e lo stomaco sono stati stirati all'interno, il margine costale è stato fortemente divaricato). 1) Loggia lienale; 2) m. stirata all'interno e in avanti (la linea con croci ne indica la normale posizione); 3) stomaco; 4) diaframma; 5) lobo sinistro del fegato; 6) legamento triangolare sinistro; 7) coda del pancreas, contenuta nel legamento pancreaticolienale; 8) flessura colica sinistra; 9) colon trasverso ricoperto dal grande omento; 10) legamento frenocolico sinistro; 11) sezione della parete addominale; 12) lembo della parete ribattuto in alto e all'esterno; 13) rene sinistro. (*Da Testut-Jacob*).

Nella faccia gastrica, a livello della rilevatezza che divide le due porzioni della faccia viscerale, si trova l'*ilo* dell'organo, che rappresenta il punto d'ingresso della componente vascolare e nervosa nell'organo.

La superficie splenica che si trova posteriormente all'ilo stabilisce rapporti con il rene e il surrene di sinistra, mentre anteriormente all'ilo si trova in rapporto con lo stomaco (fondo e corpo), con la coda del pancreas e con l'angolo colico sinistro. La faccia diaframmatica è direttamente in rapporto con la porzione costale del diaframma e, suo tramite, con il seno pleurico costodiaframmatico e la base del polmone sinistro, e quindi con la parete costale.

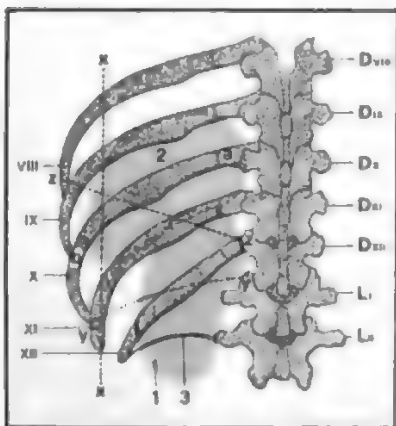



Fig. 2. Proiezione della m. sulla parete costale. VIII, IX, X, XI, XII) coste; DVIII, DIX, DX, DXI, DXII) vertebre dorsali; LI, LII) vertebre lombari; 1) rene; 2) m.; 3) legamento arcuato del diaframma; x-x) linea ascellare media; y-y) margine inferiore della pleura; z-z) margine inferiore del polmone; a) estremità posteriore della m.; b) sua estremità anteriore. (*Da Testut-Jacob*).

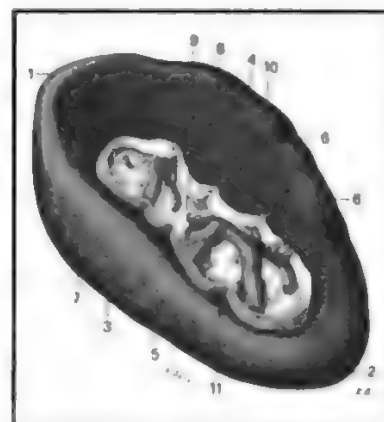



Fig. 3. M., faccia viscerale. 1) Estremità posteriore; 2) estremità anteriore; 3) margine inferiore; 4) margine superiore; 5) margine interno; 6) incisure; 7 e 8) faccia viscerale (7, faccia renale; 8, faccia gastrica); 9) ilo; 10) porzione preilare; 11) porzione retroilare. (*Da Testut-Jacob*).

La m., che si sviluppa, come si è detto, nell'ambito della metà sinistra del mesogastrio dorsale, è conseguentemente ricoperta interamente da peritoneo ad eccezione dell'ilo e di un breve territorio in contatto diretto con la coda del pancreas.

L'organo così rivestito è collocato nella loggia lienale (fig. 1), che è delimitata superiormente, posteriormente e lateralmente dal diaframma. In basso, il pavimento della loggia è dato dalla faccia anteriore e dal margine laterale del rene sinistro e in parte, posteriormente, dal surrene. Anteriormente è delimitata dalla flessura sinistra del colon e dal legamento frenocolico sinistro. Medialmente la loggia corrisponde al recesso splenico della borsa omentale, cioè allo spazio tra la faccia posteriore dello stomaco e la coda del pancreas, o meglio, tra i due legamenti (omenti) che da questi due organi convergono verso l'ilo della m.

Se ne ricava pertanto che la m. è un organo dotato di una notevole mobilità. La sua posizione all'interno della loggia è mantenuta sia dai legamenti peritoneali (figg. 4 e 5), sia dalla pressione dei visceri adiacenti. I principali mezzi di sostegno della m. sono: *a*) il *legamento (omento) gastrolienale*, che va dall'ilo splenico alla grande curvatura dello stomaco. In esso decorrono i vasi gastrici brevi e i vasi gastroepiploici di sinistra (rami dei vasi splenici); *b*) il *legamento (omento) pancreaticolienale*, che connette l'ilo della m. con la parete posteriore addominale, in corrispondenza del rene sinistro. Tra le sue lamine decorrono i vasi splenici e la coda del pancreas; *c*) il *legamento frenicolienale*, che dal polo superiore della m. si spinge verso la parete posteriore, sul diaframma; esso si può considerare come la porzione più craniale del legamento pancreaticolienale; *d*) il *legamento frenocolico sinistro*, che, collegando la flessura colica sinistra al diaframma, contiene nella sua concavità la parete inferolaterale della m. rappresentandone un importante mezzo di sostegno (*sustentaculum lienis*).

La m. si sposta seguendo il ritmo dei movimenti respiratori e si adegua alla dislocazione degli altri visceri in seguito a loro variazioni volumetriche o al cambiare del decubito (fig. 6).

In situazione di massima inspirazione, il polo inferiore della m. non raggiunge l'arco costale, dove diviene palpabile soltanto in caso di splenomegalia.

La *vascolarizzazione* della m. è assicurata dall'arteria lienale; questo ramo del tronco celiaco decorre al di sopra della vena omonima, raggiunge l'ilo della m. dirigendosi da destra verso sinistra sul margine superiore del pancreas.

Essa è caratterizzata dal possedere una spessa parete

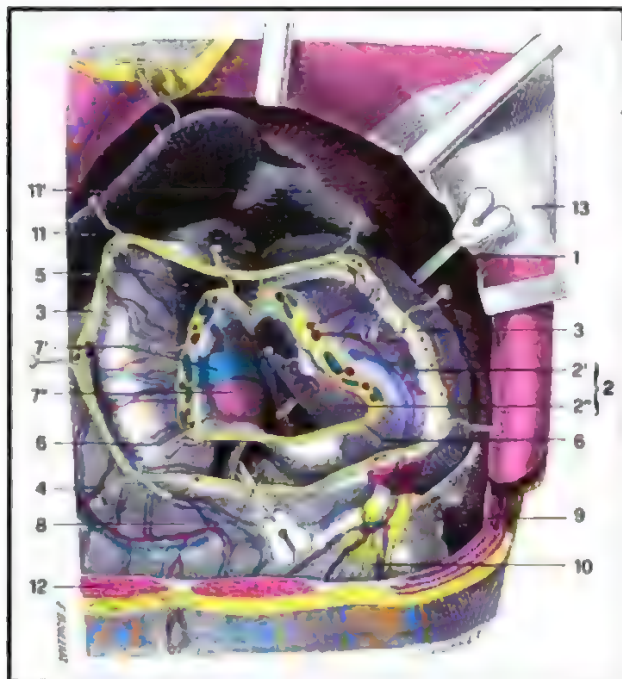



Fig. 4. Faccia viscerale della m. e legamenti lienali. (La parete addominale è stata incisa e i lembi ribattuti in alto e all'esterno; il legamento gastrolienale e il legamento pancreaticolienale sono stati sezionati e ribattuti all'esterno e in alto; la m. è stata leggermente rovesciata all'esterno e in alto). 1) Margine superiore della m.; 2) faccia viscerale della m. con 2') sua porzione preilare (faccia gastrica) e 2'') sua porzione retroilare (faccia renale); 3) legamento gastrolienale con i vasi gastrici brevi sezionato; 4) parete anteriore dello stomaco; 5) sua parete posteriore; 6) legamento pancreaticolienale, sezionato a livello dell'ilo della m. e comprendente nel suo spessore: 7) i rami terminali dell'arteria lienale; 7') la vena lienale; 7'') la coda del pancreas; 8) borsa omentale; 9) flessura colica sinistra e legamento frenocolico sinistro; 10) grande omento; 11) fegato, con 11') legamento triangolare sinistro; 12) sezione della parete addominale; 13) lembo della parete ribattuto all'esterno. (*Da Testut-Jacob*).

muscolare e un tragitto fortemente tortuoso. A ca. 3 cm dall'ilo, l'arteria, dopo aver fornito alcuni rami collaterali, si divide in due rami principali che, incuneandosi nei due poli dell'organo, si ramificano ulteriormente in numerose branche secondarie, che si spingono all'interno del parenchima.

La vena lienale origina da più tronchi venosi che provengono dalla m. e viene a rappresentare una delle tre radici principali della vena porta.

I linfatici prendono origine dal connettivo sottosieroso

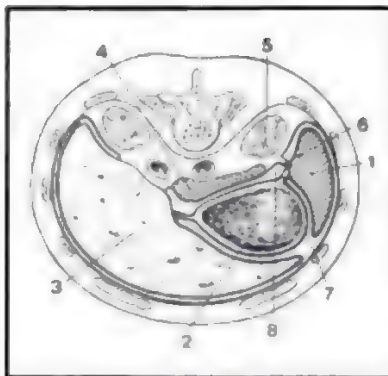
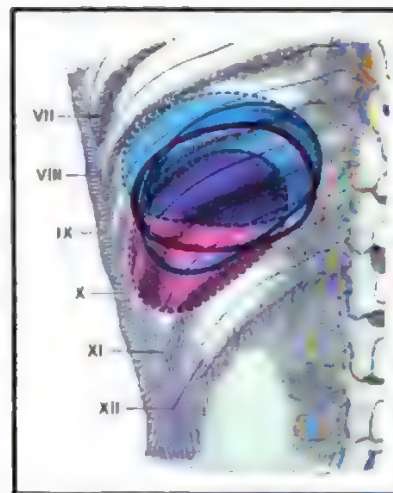



Fig. 5. Sezione semischematica orizzontale condotta a livello degli ipocondri. Rapporti della m. con il diaframma e gli organi addominali. 1) M.; 2) stomaco; 3) fegato; 4) pancreas; 5) rene; 6) legamento pancreaticolienale; 7) legamento gastrolienale; 8) retrocavità degli epiploon.

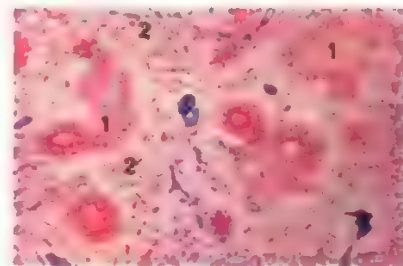
Fig. 6. Modificazioni di posizione della m. in condizioni fisiologiche. La m. è vista in proiezione sulla parete posteriore del tronco. (*In blu*, m. durante l'espirazione; *in rosso*, durante l'inspirazione; *in rosa*, durante la distensione dello stomaco; *in celeste*, durante la distensione del colon). VII, VIII, IX, X, XI e XII: coste di sinistra. (*Da Testut-Jacob*).

e vengono ulteriormente drenati dai linfonodi pancreaticolienali e celiaci. Il plesso celiaco controlla interamente l'*innervazione* dell'organo attraverso l'invio di fibre nervose sensitive viscerali, motrici viscerali, e vasomotorie.

Anatomia microscopica

Stroma

La m. è circondata da una densa *capsula* di tessuto connettivo, costituito da fibre collagene tessute strettamente tra loro, in modo da costituire un tavolato compatto. Dalla faccia profonda della capsula si originano una serie di *trabecole fibrose* orientate verso l'interno, che suddividono la m. in lobuli. Gran parte di esse tendono a convergere e a saldarsi, costituendo un grosso *nucleo fibroso* a livello dell'ilo.

Sul complesso delle travate si ancora l'*impalcatura reticolare*, costituita da una rete di fibre reticolari a maglie larghe, che si dispone in maniera omogenea in tutto l'organo.

Fig. 7. M. di gatto. 1) Polpa bianca; 2) polpa rossa; 3) trabecole fibrose. Colorazione ematossilina-eosina (400 ×). (*Originale Renda*).

La capsula è costituita, negli strati più superficiali, da fasci di collagene tipico, che si pongono in registro in maniera fortemente compatta.

Questa regione è in diretto contatto con lo strato mesoteliale della lamina sierosa del peritoneo. Le porzioni più profonde della capsula possono presentare un'ampia rete di fibre elastiche. Lo sviluppo di questa rete elastica è differente nelle varie specie: massima nelle m. di deposito, minima in quelle metaboliche. Dall'interazione della componente collagena e di quella elastica la capsula può assumere vari livelli di flessibilità. Il grado di plasticità può essere ulteriormente variato da un contingente poco abbondante di cellule muscolari lisce.

Le *trabecole fibrose* (fig. 7) sono anch'esse costituite da un intreccio di collagene e di fibre elastiche; queste ul-

time in alcuni tratti possono essere fortemente rappresentate. Sia i filamenti di collagene che l'elastina sono tenuti insieme da una matrice mucoproteica ricca di ac. sialico e intimamente connessa ad un complesso eterogeneo di grassi in cui prevale l'ac. miristico. Ogni singola travata può ospitare piccoli raggruppamenti isolati di fibrocellule muscolari lisce (uomo); nelle m. «di deposito» queste popolazioni cellulari possono organizzarsi in piccoli, lunghi e ben strutturati cordoni, che raggiungono talvolta una lunghezza pari a quella dell'intera trabecola. L'*impalcatura reticolare* è costituita da fibre reticolari che si anastomizzano tra loro costituendo una rete a densità variabile. Anche la rete è rivestita da una matrice mucopolisaccaridica, simile a quella che cementa le travate fibrose. Questo materiale sembra favorire l'adesione delle cellule reticoloendoteliali alla sottostante maglia reticolare.

La capsula e il complesso dell'impalcatura interna possono contrarsi originando una serie di variazioni volumetriche lente e ritmiche. Il grado e l'ampiezza di queste contrazioni sono strettamente correlati all'abbondanza di cellule muscolari lisce della capsula e delle trabecole e in parte alle modificazioni della quantità di sangue presente nell'organo e controllata dai vasi.

Parenchima

Abbiamo visto come la m. presenti al taglio un tipico parenchima splenico accolto da un dispositivo capsulare e trabecolare che suddivide l'organo in territori distinguibili per il colorito, che varia dal rosso-scuro al bianco-grigiastro. Da questa superficie di taglio si può asportare una massa sanguinolenta, detta polpa rossa: residuano e si rendono così evidenti una miriade di punti bianchi, grossi quanto una testa di spillo, che costituiscono la polpa bianca.

1. *Polpa bianca.* – La polpa bianca (fig. 7) nell'adulto costituisce ca. il 19% del volume totale dell'organo. È costituita da un ammasso ordinato di cellule linfoidi disposte nelle maglie dell'impalcatura reticolare, che si dispone a costituire una guaina intorno ad alcuni tratti dell'arteria splenica. L'aspetto microscopico è quello di un tipico tessuto linfoide: linfociti liberi di varie dimensioni si aggregano a costituire un tessuto linfoide diffuso e/o nodulare. La maglia reticolare di contenimento può essere ulteriormente rinforzata da un fine reticolo elastico, che si fa più compatto in vicinanza delle arterie e dei capillari. Il numero dei follicoli linfatici è ampiamente variabile in relazione alla reazione a svariati stimoli flogistici. Il numero dei follicoli linfatici in un soggetto di 20 anni si aggira intorno a 20.000 ca.

Con il progredire dell'età e in particolari condizioni patologiche questi tendono a diminuire o a scomparire del tutto.

Da un punto di vista immunologico i linfociti presenti nella polpa bianca sembrano appartenere prevalentemente alle serie B (70%).

I linfociti della serie T sono presenti con tutte le sottoclassi, con una netta prevalenza dell'ordine degli *helper* sui *killer* e sui soppressori.

2. *Polpa rossa.* – La polpa rossa (figg. 7 e 8) rappresenta ca. il 70% del volume totale dell'organo. È costituita da:

a) capillari sinusoidali, grosse lacune ripiene di sangue;

b) tessuto intersinusoidale, un tessuto di aspetto cordonale (*cordoni di Billroth*) disposto a ridosso delle maglie dell'impalcatura reticolare.

I singoli cordoni intersinusoidali sono elementarmente costituiti da cellule linfoidi, macrofagi liberi fittamente

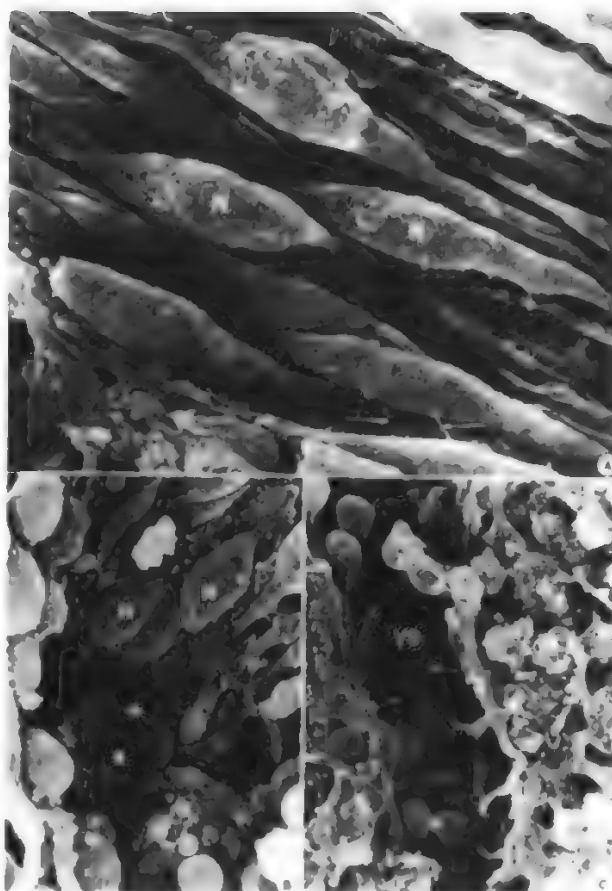



Fig. 8. Particolari di m. di scimmia osservata al microscopio elettronico a scansione. *A*) Piccola arteriola terminale: superficie interna. Le cellule endoteliali sono fusiformi e presentano sottili espansioni come ponti (*frecce*): N) nuclei (5000 ×). *B*) Parete interna di un seno venoso. Le cellule endoteliali hanno forma di bastoncello e sporgono nel lume con la porzione nucleare (N). Le frecce indicano le fenestrature che in qualche punto (*) assumono un aspetto caratteristico a grata (3000 ×). *C*) Polpa rossa: VS) seno venoso con caratteristiche fenestrature (*frecce*); SCB) cordoni splenici (2000 ×) a disposizione labirintica. L'asterisco indica qualche leucocita (2000 ×). (*Osservazione Motta*).

commisti a polinucleati e a globuli rossi. I cordoni vengono a costituire, pertanto, una sorta di «spugna tridimensionale», in continua interazione con i capillari sinusoidali.

Le zone del contatto con la polpa bianca sono assicurate da *zone marginali.* Sono queste dei distretti poveri in seni venosi, dove prevalgono gli eritrociti. Queste zone sono a loro volta contenute in una sorta d'involucro connettivale. I linfociti presenti nei cordoni provengono direttamente, per migrazione, dalla polpa bianca in seguito ad attivazione. Raggiunto, grazie ad attivi movimenti ameboidi, lo spessore dei cordoni, iniziano in seno a questi a proliferare attivamente.

I macrofagi liberi presenti all'interno dei cordoni sono del tutto simili a quelli fissi. Presentano un nucleo vescicoloso e un citoplasma abbondante in cui sono presenti numerosi lisosomi secondari e numerosi detriti e frammenti provenienti in gran parte dalla disgregazione dei globuli rossi presumibilmente alterati. Istochimicamente il citoplasma di questi macrofagi risponde a tutte le reazioni per il rilevamento del ferro.

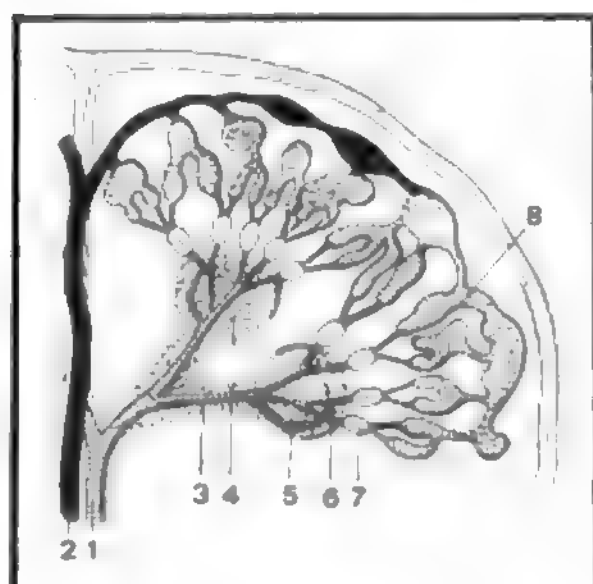



Fig. 9. Microcircolo splenico. 1) Arterie trabecolari; 2) vene trabecolari; 3) arterie pulpari; 4) follicolo splenico; 5) capillari follicolari; 6) arterie penicillari; 7) capsula di Schweigger-Seidel; 8) seni splenici.

Sebbene la distinzione tra polpa rossa e bianca sia indiscutibile, è tuttavia importante sottolineare come non esista una differenza strutturale tra le varie popolazioni cellulari costitutive. Sia la polpa rossa che la polpa bianca sono costituite da tessuto linfatico. Mentre la polpa bianca è un tipico tessuto linfoide con follicoli primari e secondari disposti intorno alle arterie, la polpa rossa è definibile come un tessuto linfoide atipico. Infatti esso è ampiamente infiltrato da elementi figurati del sangue, che si dispongono intorno ai capillari sinusoidali. Un legame diretto tra i due tessuti linfoidi è nella spiccata potenzialità mieloide che si concretizza nella capacità a produrre eritrociti, polinucleati e piastrine in talune condizioni particolari (sviluppo embrionale, anemie, ipersplenismi).

Microcircolazione splenica

Sistema arterioso

I rami dell'*arteria splenica,* poco dopo essere penetrati nell'ilo, s'incanalano nello spessore delle trabecole, dove si ramificano progressivamente riducendo il loro calibro. Queste arterie di tipo muscolare sono caratterizzate dal possedere un'avventizia lassa, che si fonde direttamente con la componente connettivale delle trabecole. Quando il loro calibro raggiunge valori pari a 0,2 mm, esse si distaccano dalle trabecole e si portano nello spessore della maglia reticolare assumendo il nome di *arterie centrali.*

Queste perdono lo strato avventiziale esterno, che viene sostituito da un compatto manicotto cellulare di aspetto cilindroide costituito da tessuto linfoide (polpa bianca). Le arterie centrali si suddividono, con modalità approssimativamente dicotomiche, dando origine ad una serie di capillari, che vascolarizzano il manicotto linfoide esterno. L'endotelio di questa rete capillare viene circondato all'esterno da fibre reticolari fittamente intrecciate. Raggiunto un calibro di ca. 50 μm, le arterie centrali perdono il rivestimento linfoide e assumono un andamento rettilineo costituendo il sistema delle *arterie a pennello* (arterie penicillari [fig. 9]).

1. *Arteria della polpa rossa.* – Costituisce il tratto più lungo (0,7 mm ca.). Strutturalmente è costituita da una tonaca media formata da un solo strato di cellule muscolari lisce, che possono essere a loro volta fasciate da un esile strato discontinuo di fibre elastiche, a cui può associarsi all'esterno un tessuto linfoide diffuso. Il calibro si aggira intorno ai 10 μm.

2. *Arterie inguainate (capillari con guscio).* – Si estendono per una lunghezza variabile (da 0,15 a 0,25 mm). Strutturalmente sono costituite da un endotelio, circondato da un ispessimento fusiforme (fig. 10) (guaina dello Schweigger-Seidel). Questo è costituito da un ammasso compatto a disposizione concentrica di cellule reticolari fagocitarie fasciate da fibre reticolari, che connettono l'ammasso direttamente allo stroma reticolare della polpa rossa. Dopo due o tre ramificazioni il calibro medio si stabilizza intorno ai 7 μm.

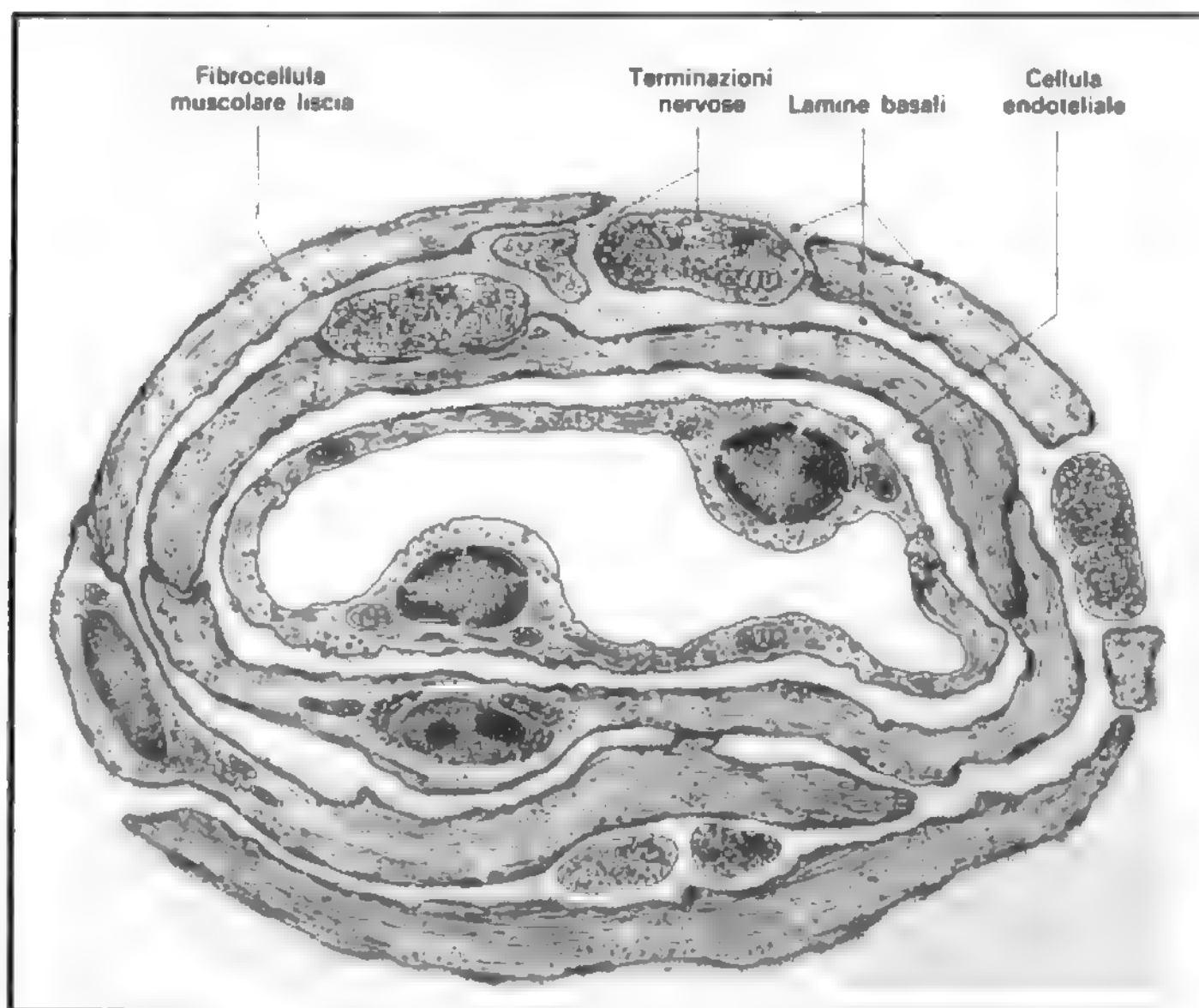



Fig. 10. Schema della fine struttura di un capillare con guscio, desunto dalle osservazioni al microscopio elettronico. Le cellule endoteliali, ricche in filamenti, sono circondate da fibrocellule muscolari lisce delimitate da lamine basali. Si noti la ricchezza di terminazioni nervose. (*Da Zaccheo, Cattaneo e Grossi*).

3. *Capillari terminali.* – Costituiscono la terza e ultima porzione. Lunghi appena 80 μm, sono dei tipici capillari arteriosi. Questi sono formati da cellule endoteliali che possono essere rivestite da fibre reticolari a decorso longitudinale e sporadicamente vengono a stabilire i contatti con cellule allungate, presumibilmente di origine reticolare.

Sistema venoso

Il sistema delle *vene spleniche* non prende origine direttamente dai capillari arteriosi terminali, ma da un compartimento interposto: i *seni venosi.*

Questi sono costituiti da ampi e irregolari sinusoidi, che si espandono nel contesto della polpa rossa. Il loro lume è ampiamente variabile: da un valore minimo di 10 μm può raggiungere un valore massimo di ca. 40 μm. Queste variazioni sono in gran parte dovute alla quantità di sangue presente all'interno delle cavità sinusoidali.

La parete dei seni venosi (fig. 11) non è rivestita da comuni cellule endoteliali, ma da veri e propri macrofagi fissi. Questi sono strutturalmente assai simili a quelli dei vicini cordoni della polpa, ma posseggono caratteristiche e attività fagocitarie meno pronunciate. Le cellule che costituiscono la parete dei seni venosi si connettono tra loro senza l'impiego di particolari sistemi di giunzione (desmosomi). Sono tutte sostanzialmente fasciate all'esterno da una spessa membrana basale costituita da un abbondante strato di mucopolisaccaridi, in cui è dispersa una fine rete di fibre reticolari che, disponendosi ad andamento circolare, emettono periodicamente ramificazioni che si continuano con le fibre reticolari dei cordoni della polpa.

I seni venosi vengono così ad assumere una discreta compattezza finale.

Tuttavia lungo i seni venosi possono presentarsi periodicamente delle fessure o discontinuità di ca. 3 μm. Queste discontinuità rappresentano dei varchi o zone di transito, utilizzate ampiamente da eritrociti, linfociti, o granulociti.

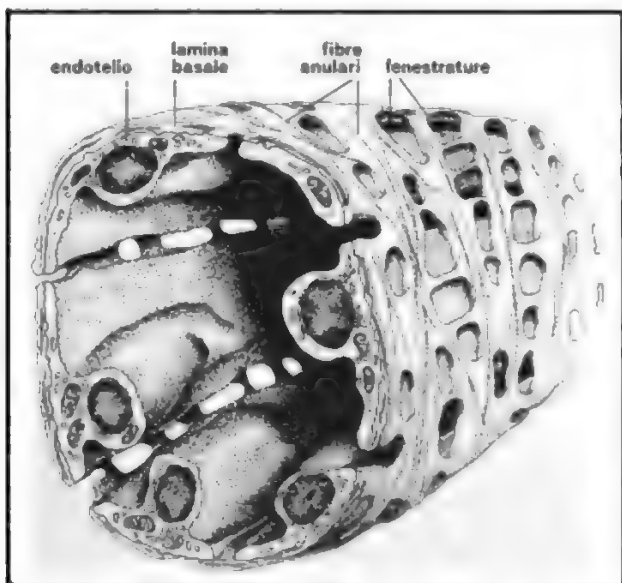



Fig. 11. Ricostruzione tridimensionale schematica della parete di un seno venoso della polpa rossa. Si noti la presenza di numerose fenestrature ed il caratteristico orientamento delle fibre anulari. (*Da Zaccheo, Cattaneo e Grossi*).

I seni venosi possono sfociare nelle vene della polpa grazie ad un endotelio che può presentare all'esterno un manicotto elastico circondato da una guaina mucopolisaccaridica.

Le vene tendono a confluire e a costituire il sistema venoso alloggiato all'interno delle trabecole. Queste sono a loro volta costituite da un esile endotelio che si pone nel loro contesto connettivale. Raggiunto l'ilo della m., le vene trabecolari costituiscono le radici della vena splenica, ramo tributario della vena porta.

Bibliografia

Burke J. S., Simon G. T., *Am. J. Pathol.*, 1970, **58**, 127.
Edwards V. D., Simon G. T., *J. Ultrastr. Res.*, 1970, **33**, 187.
Fujita T., *Arch. Histol. Jpn.*, 1974, **37**, 187.
Hirasawa Y., Tokuhiro H., *Blood*, 1970, **35**, 201.
Lewis O. J., *J. Anat.*, 1957, **91**, 245.
Miyoshi M. J., Tokunaga J., Fujita T., *Arch. Histol. Jpn.*, 1970, **32**, 289.
Weiss L., *Spleen*, in Greep R. O. ed., *Histology*, 1966, 2 ed., McGraw-Hill, New York, p. 394.

GIANFRANCO TAJANA

FISIOLOGIA

SOMMARIO

Generalità

La presenza, e quindi la funzione, della m. non è indispensabile alla vita, come è noto sin dall'antichità e come è dimostrato dalla possibilità di buona sopravvivenza quando per cause traumatiche si sia dovuto procedere alla sua asportazione. Esistono anche circostanze in cui la rimozione chirurgica della m. offre un contributo notevole e talora risolutorie nella cura di svariati processi patologici. Sono pure noti casi di agenesia della m.

La mancanza di una funzione che abbia importanza vitale non significa tuttavia che l'organo possa essere considerato superfluo e che la sua attività sia di poco momento nell'economia dell'organismo.

Si può anzi affermare, e già lo studio della sua morfologia lo ha lasciato intuire, che alla m. sono affidati compiti diversi nell'ambito della regolazione dell'omeostasi del sangue e anche, come gli studi più recenti autorizzano a ritenere, nell'omeostasi dell'intero organismo.

La m., infatti, possiede un patrimonio cellulare molto ricco, detto polpa splenica, a sua volta distinto nelle due componenti: bianca, che partecipa a tutti i processi che riguardano la linfopoiesi e le risposte immunitarie legate alle attività dei tessuti linfatici, e rossa, che partecipa ai processi dipendenti dall'attività del sistema reticoloendoteliale. Le modalità della sua circolazione fanno svolgere alla m. una funzione molto importante nell'eritrocateresi e nel controllo dell'integrità delle emazie, consentendole di allontanare dal torrente circolatorio i globuli rossi alterati per processi di invecchiamento fisiologico o comunque difettosi o tarati, e di rimuovere da essi eventuali corpi inclusi.

In relazione a ciò la m. ha qualche valore nel metabolismo del ferro fungendo da organo di deposito in attesa che nei tessuti emopoietici venga sintetizzata nuova emoglobina; alla m. viene anche attribuita una funzione trombogenetica, trombocateretica e leucocateretica.

È d'importanza variabile, ma sempre di qualche rilievo, anche la funzione di deposito del sangue; in rapporto al tipo di m., che nelle varie specie animali può essere differente, sono state infatti distinte m. di tipo metabolico, tra cui quella umana, da m. dette di deposito, maggiormente vascolarizzate e più ricche di polpa rossa.

Sono state, inoltre, attribuite agli splenociti funzioni specifiche di tipo ormonale, come l'azione sulla muscolatura cardiaca, il concorso nel controllo dell'eritrogenesi e l'azione protettiva verso la sindrome da raggi.

Si parla anche di un'azione antitumorale, di un'azione trofica sullo sviluppo e sull'accrescimento dei bambini, di un notevole contributo al mantenimento dell'autocontrollo in condizioni di emergenza e altre azioni utili ancora.

Va in ogni caso tenuto conto del fatto che la m. è un organo che col passare degli anni vede diminuire continuamente il numero delle sue cellule attive, a beneficio delle componenti fibrose connettivali, al punto che concordemente si ritiene che oltre i 50 anni di età la sua funzione sia praticamente cessata.

Attività immunitaria

L'essenza della risposta immunitaria consiste nella preparazione, da parte dell'organismo, di mezzi umorali o cellulari che siano in grado di opporsi alla sopravvivenza e allo sviluppo in esso di tessuti, cellule, virus o prodotti della loro attività, quando questi vengano riconosciuti o considerati come estranei, cioè come non appartenenti a quell'unico complesso che è il risultato della fusione del patrimonio genico materno e paterno.

Perciò essa può essere evocata o da sostanze a funzione antigenica che provengono dall'esterno, e sono questi gli antigeni esogeni, ovvero da componenti stessi dell'organismo che, in particolari circostanze, non fisiologiche, acquistano potere antigenico e sono detti perciò autoantigeni o antigeni endogeni.

A dare questa risposta immunitaria nell'uomo sono deputate le cellule del sistema linfatico e quelle del sistema reticolare, per cui la m., che è organo in cui queste due componenti sono ampiamente rappresentate e anzi si potrebbe dire fuse assieme dalle singolari peculiarità morfologiche che ne caratterizzano la struttura e la circolazione, assume una sua particolare importanza nel contribuire a:

1) rendere l'organismo resistente all'azione dei germi patogeni e delle loro tossine; 2) ostacolare la sopravvivenza di omo- ed eteroinnesti di tessuti e di organi.

1) Quando un antigene entra nell'organismo esso viene fagocitato dai macrofagi, i quali successivamente trasferiscono il segnale relativo alle caratteristiche dell'antigene stesso, raccolto attraverso la fagocitosi, alle cellule immunocompetenti.

Queste sembra che siano i piccoli linfociti, i quali, raggiunte le varie sedi del tessuto linfatico e reticolare, e quindi anche la m., nello spazio di qualche giorno e secondo varie modalità, inducono lo sviluppo e la differenziazione di linfociti e plasmacellule.

Esistono infezioni, per es. la bartonellosi nei topi, che si manifestano con molta frequenza solo dopo la splenectomia, dimostrando chiaramente come la presenza della m. sia condizione fondamentale per la conservazione dell'equilibrio dell'organismo.

D'altra parte per comprendere l'importanza della m. nei processi di difesa dalle infezioni basta pensare alle numerose e svariate malattie infettive e parassitarie nelle quali si manifesta splenomegalia più o meno accentuata.

A tale proposito è opportuno ricordare che esiste una vasta letteratura in merito alla possibilità di un maggiore rischio per i soggetti splenectomizzati di contrarre infezioni, indipendentemente dalle indicazioni che avevano consigliato l'intervento chirurgico.

Risulta tuttavia evidente che i soggetti più esposti all'insorgere di infezioni dopo splenectomia, e in cui queste assumono caratteri di maggiore gravità, sono quelli in cui vi è un coinvolgimento più o meno grave del sistema reticolare e linfatico in generale: quelli molto giovani o giovanissimi, e ciò a causa della più intensa funzione immunitaria svolta dall'organo nelle prime fasi della vita, mentre nei soggetti in età matura o negli anziani, nei quali la m. ha perso gran parte della sua funzione, il rischio di infezioni dopo splenectomia è nettamente inferiore.

Altra condizione, che rende meno grave questo rischio, è l'indicazione alla splenectomia per causa traumatica; perché in tal caso non vi è stato un precedente interessamento del sistema immunopoietico, e si può anche avere l'attecchimento e la proliferazione nel peritoneo di frammenti d'organo con parziale recupero, a distanza di tempo, della funzione splenica.

In ogni caso il rischio di infezione dopo splenectomia, che è massimo subito dopo l'intervento, si attenua progressivamente fino a dare una condizione (del resto difficilmente obiettivabile, perché possono concorrervi altre cause) di scarsa generica resistenza alle infezioni.

2) Vi è un'altra reazione immunitaria, detta reazione cellulare, che si svolge con modalità differenti da quelle finora accennate e che prende inizio dalla presenza di antigeni fissati ai tessuti, come è il caso degli omoinnesti, in cui vengono coinvolte le cellule del timo e quelle timodipendenti, cioè le cellule della polpa bianca della m. e quelle delle aree paracorticali linfoghiandolari.

Che questo fenomeno dipenda strettamente dalle cellule timiche è dimostrato dal fatto che la timectomia sperimentale, eseguita negli animali neonati, sopprime le risposte di immunità cellulare, tra cui l'eliminazione dell'omoinnesto, mentre resta senza effetto apprezzabile sull'attività immunitaria umorale.

La somministrazione di estratti di m. e di timo, la splenectomia e/o la timectomia, l'irradiazione della cute da innestare, ci avevano, già dal 1963, consentito di giungere ad analoghe conclusioni sui rapporti esistenti tra timo, m. e rigetto dei trapianti di tessuti nei ratti.

Funzione emocateretica

Le cellule spleniche in generale e gli omogenati di vario tipo che se ne possono ottenere mostrano di essere molto ricchi di attività enzimatiche. Sono state dimostrate attività colinesterasiche, solfatasiche, fosfatasiche, glicidasiche, catalizzatrici di ossidazioni, etc. Tuttavia le attività enzimatiche più importanti sono da considerare quelle lipolitiche e proteolitiche, essendo queste destinate a favorire l'eritrocateresi, che nella m. è un processo molto attivo, dovuto soprattutto al fatto che le particolarità della sua circolazione, indipendentemente dalla possibilità che conferiscono a quest'organo di svolgere una funzione di deposito del sangue (v. sotto), creano le premesse per un'intensa attività emocateretica.

Come si è già visto, la circolazione nella m. è molto ricca e poiché il volume di sangue che passa attraverso essa è largamente superiore ai bisogni circolatori delle cellule spleniche, che sono piuttosto limitati, se ne può dedurre che tale circolazione è predisposta per rendere possibile l'azione emocateretica e quella di deposito. Inoltre il cammino che il sangue deve percorrere attraverso i vasi splenici è complesso e tortuoso e obbliga gli eritrociti ad una sosta prolungata nelle lacune e nei seni splenici che già di per sé stessa è causa di un loro invecchiamento; a ciò si devono aggiungere le conseguenze del contatto con le cellule spleniche.

È certo, infatti, che durante la loro permanenza nella m. gli eritrociti subiscono gli effetti di sostanze che fanno

diminuire la resistenza della loro membrana e fanno aumentare la loro fragilità (azione catatonistica di Bottazzi, 1894). Queste cellule, diventate così meno resistenti e con tendenza alla sferocitosi, non riescono a rientrare nel circolo attivo attraverso le fenestrature della parete dei capillari che, avendo un diametro di 3 μm, richiedono da parte delle emazie (che hanno un diametro medio di 7-8 μm) una grande deformabilità, e così vengono fagocitate dai macrofagi. Altre emazie con aumentata fragilità, che raggiungono il circolo portale sottraendosi all'azione di filtro esercitata dai capillari fenestrati (che peraltro non raccolgono la totalità del sangue splenico), sono poi demolite nel fegato, che svolge anch'esso nell'emocateresi un ruolo di primo piano.

Prova indiretta dell'attività emocateretica della m. è l'osservazione che dopo splenectomia si manifesta un aumento della resistenza globulare e si prolunga la vita media degli eritrociti, fenomeno questo che è stato controllato anche con l'impiego di sostanze radioattive.

Vi è poi la possibilità che i macrofagi isolino e demoliscano le emazie alterate e quelle riconosciute come estranee. Infatti iniettando nel coniglio eritrociti di uccelli, che sono facilmente distinguibili, si può osservare, già poche ore dopo l'ingresso in circolo di queste cellule, che nella m. vi è un processo eritrofagico molto attivo. Ai macrofagi viene attribuita inoltre la facoltà di potere, con un meccanismo ancora non del tutto chiarito, rimuovere dai globuli rossi, senza danneggiarli in modo permanente, eventuali corpi inclusi, come è ampiamente dimostrato dalla rapida comparsa in circolo di eritrociti di questo tipo dopo splenectomia. È stato anche dimostrato che le cellule della serie bianca subiscono nella m. un processo leucocateretico, come pure, e già da molti anni, è stato osservato (Spadolini, 1950) che il sangue venoso splenico presenta una maggiore tendenza alla coagulazione, certamente da mettere in rapporto con una azione trombocitocateretica della m.

In genere nell'organismo il rapporto esistente tra funzione emocateretica e funzione eritropoietica è assai finemente regolato e certamente anche la m. è chiamata a svolgere un ruolo di primo piano nella conservazione di questo equilibrio, come si può facilmente dedurre dall'entità che talora possono assumere gli squilibri della regolazione del numero delle cellule ematiche circolanti durante eventi patologici che interessino specificamente la m. o che la coinvolgano nel corso di malattie a carattere sistemico. Possono infatti verificarsi aumenti della eritrogenesi o dell'eritrocateresi, nei quali la m. è direttamente interessata, fatto confermato dagli effetti di una eventuale splenectomia.

Attività emopoietica

Come si è visto nel capitolo precedente (*anatomia*) la m. nella vita endouterina svolge azione emopoietica dando origine, fin dalle prime fasi del suo sviluppo, ad abbondanti cellule sia della serie rossa che della serie bianca, oltre che a macrofagi, megacariociti e monociti.

Evolvendo il feto, però, questa proprietà viene ad essere gradualmente perduta e si può dire che alla nascita, normalmente, non vi è più attività eritropoietica, mentre per la serie bianca permane di un certo rilievo solo la linfopoiesi. La proprietà eritropoietica della m. nella vita extrauterina può essere riacquistata in talune condizioni patologiche o dopo gravi emorragie e questa possibilità può offrire l'indicazione alla splenectomia; inoltre da qualche tempo tale proprietà viene utilizzata per studiare il fenomeno emopoietico in generale, applicando diversi metodi sperimentali.

Infatti il comportamento delle cellule staminali totipotenti (cellule in grado di produrre, attraverso varie tappe intermedie, tutte le cellule del sangue) può essere studiato fondamentalmente:

1) iniettando cellule midollari, dopo panirradiazione, nei topi e attendendo la ripopolazione di cellule emopoietiche nella m.;

2) procedendo, dopo avere schermato la m. o un grande osso ricco di midollo, ad una panirradiazione e attendendo quindi la ripopolazione da parte delle cellule emopoietiche che muovono dalla zona protetta dall'azione dei raggi;

3) coltivando *in vitro*, su piastre di agar, unità cellulari di ripopolazione prelevate dalla m. in tempi differenti dopo una panirradiazione.

Funzione di deposito

Abbiamo accennato al fatto che la m. umana viene classificata tra quelle di tipo metabolico e pertanto la sua importanza come organo di deposito è piuttosto modesta. La sua massima capacità fisiologica di contenere sangue depositato viene stimata non superiore a 100-120 ml, e ciò non deve sorprendere per un organo che pesa in media ca. 150-200 g, mentre esistono animali in cui questo valore può essere notevolmente più elevato in rapporto ad una maggiore attitudine relativa della m. a trattenere il sangue.

È interessante notare che si hanno variazioni di peso della m. molto sensibili tra la stagione estiva e quella invernale in animali ibernanti, come la marmotta e il pipistrello, dovute specialmente ad un'esaltazione della funzione di deposito del sangue durante il periodo di inattività in cui le richieste metaboliche di tutti i tessuti diminuiscono.

Sono le caratteristiche anatomiche che consentono lo svolgersi della funzione di deposito, che si attua secondo due distinte modalità:

1) direttamente sul sangue *in toto*, che può venire trattenuto in abbondanza nei vari segmenti del complesso circolo splenico, fatto questo che consente di paragonare la m. ad una spugna;

2) mediante un altro meccanismo, che riguarda più strettamente gli eritrociti, i quali vengono stipati nei seni venosi con un'azione che si svolge in varie fasi e che porta all'addensamento delle cellule e alla relativa separazione del plasma. Inizialmente il seno venoso viene riempito di sangue proveniente dall'arteriola afferente, mentre il suo sfintere periferico venoso è contratto. La componente plasmatica di questo sangue filtra all'esterno attraverso la parete del seno e consente l'afflusso di altro sangue, mentre il seno si distende e nel suo interno si accumulano gli eritrociti. Quando il seno è completamente pieno, si contrae anche lo sfintere afferente e così questo *pool* di cellule viene ad essere del tutto escluso dalla circolazione fino a quando non avviene il rilasciamento di entrambi gli sfinteri, prima quello efferente e poi quello afferente, e si ha così la fase di deflusso durante la quale, unitamente alle conseguenze di una splenocontrazione generalizzata, si ha l'immissione in circolo del sangue e degli elementi figurati presenti nella m. (fig. 12).

Le condizioni che determinano la splenocontrazione e lo svuotamento dei seni venosi sono in genere quelle nelle quali, per un'emergenza di qualsiasi tipo, si originano impulsi adrenergici che agiscono o sulle fibre simpatiche che raggiungono la m. o sulla midollare del surrene provocando l'increzione di adrenalina.

Il sangue che viene immesso nel circolo dopo essere stato depositato nella m. presenta un valore ematocrito aumentato, una diminuzione della velocità di eritrosedimentazione e una diminuzione della resistenza globulare, modificazioni, queste, che sono dovute all'influenza esercitata dal prolungato contatto tra le cellule spleniche e quelle ematiche.

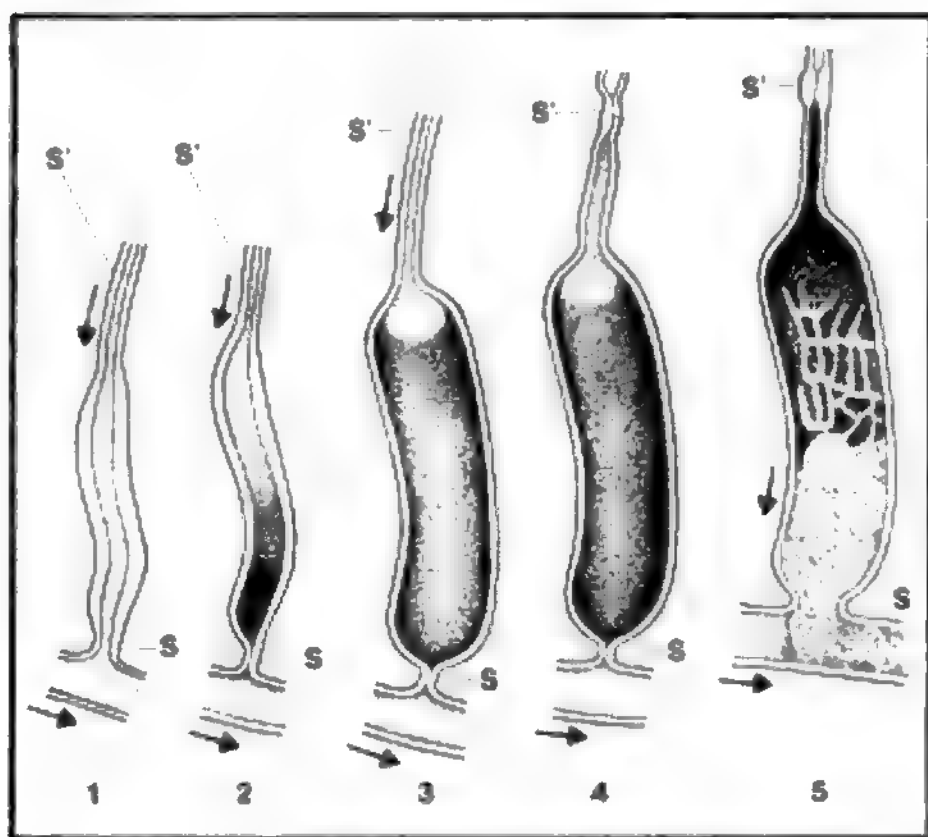



Fig. 12. Schema dell'afflusso e del deflusso degli eritrociti nei seni di m. di topo (ciclo del seno venoso della m. secondo osservazioni *in vivo* di M. H. Knisely). 1) Fase del flusso libero attraverso il seno (ted. *Strömsinus*); 2) fase precoce di riempimento del seno nella quale il plasma viene filtrato verso l'esterno attraverso la parete del seno e lo sfintere periferico si chiude allo sbocco della vena della polpa o della vena trabecolare (S); 3) fase avanzata del riempimento, il seno è stipato di eritrociti (ted. *Speichersinus*); 4) fine del riempimento per chiusura dello sfintere prossimale (S') della via arteriosa (follicolo capillare); 5) svuotamento del seno per apertura dello sfintere venoso. In seguito si apre anche lo sfintere arterioso e ricomincia di nuovo la fase del flusso (le frecce rappresentano la direzione del flusso). (*Da Knisely, ridisegnata*).

Funzioni di tipo ormonale

Rein, inizialmente, ha proposto una teoria, successivamente sviluppata e ampiamente dimostrata da de Franciscis e ora in gran parte generalmente accettata da numerosi AA., la quale fornisce un'esauriente spiegazione di molti fenomeni che si verificano in varie condizioni e che possono essere ricondotti ad una genesi comune.

Secondo questa teoria, a causa della lentezza con cui si svolge la circolazione nella m., gli splenociti vivono in una condizione di relativa ipossia e possono essere considerati in stato di quiescenza funzionale.

Le cellule spleniche sono però molto sensibili a qualsiasi variazione, dovuta a cause locali o generali, dell'ipossia e immettono in circolo uno o più fattori i cui effetti variano se essi vengono liberati in seguito all'aumento o alla diminuzione del contenuto di ossigeno del sangue, nel senso che nell'un caso come nell'altro vi è una risposta che tende a riequilibrare nella direzione opposta l'attività dell'organismo.

E già il comportamento della m. come organo di deposito è rivelatore di un meccanismo di regolazione che risponde ad una finalità di riequilibrio emodinamico in caso di emergenza circolatoria e respiratoria.

La validità di questa teoria e i diretti rapporti tra l'immissione in circolo di uno o più fattori splenici strettamente dipendenti dalle variazioni della ipossia splenica, dovuta a cause locali o generali, è stata chiaramente dimostrata per almeno tre funzioni distinte, tutte però riconducibili, come si è già detto, ad un meccanismo unico:

1) attività sulla muscolatura cardiaca;
2) concorso nel controllo dell'eritrogenesi;
3) attività radioprotettiva.

Anche il concorso nelle attività di natura prevalentemente comportamentale e ipotalamiche, che presiedono al mantenimento dell'autocontrollo in condizioni di emergenza, sembra possa essere ricondotto a un meccanismo analogo.

Esiste una vasta documentazione di come si è giunti alla formulazione di questa teoria: dapprima con l'osservazione degli effetti della sola splenectomia nell'uomo e negli animali, poi con l'esclusione definitiva o temporanea del circolo splenico da quello sistemico.

Infine la somministrazione in varie condizioni di emergenza — come accelerazioni tangenziali, massima altitudine raggiungibile, irradiazioni in ipossia, iperossia o normossia, occlusione temporanea o permanente di un ramo delle arterie coronarie — di omogenati prima e di estratti di m. omologa o eterologa sempre più purificati poi, ha fornito una larga messe di dati sperimentali.

Da un attento esame critico di tutti questi risultati, e per quanto allo stato attuale (1980) ci è noto dalla letteratura, emerge che può trattarsi anche di più fattori splenici diversificati, di natura proteica, che possono essere separati mediante precipitazione frazionata con solfato di ammonio e ulteriormente purificati su colonne di Sephadex®, che non perdono la loro attività anche dopo anni se conservate a temperature di — 15, — 20 °C.

Funzione cardioattiva

È stato dimostrato da Rein che in stato di ipossia viene messo dalla m. in circolo un fattore che svolge un'azione immediata sulla muscolatura cardiaca, fenomeno che dura fin quando permangono le condizioni di maggiori richieste funzionali che hanno determinato l'ipossia splenica.

Questo fattore è capace di consentire al cuore un'utilizzazione migliore dei processi anaerobici come sorgente di energia e nello stesso tempo di potenziare l'attività contrattile miocardica.

Viene spiegato in tal modo perché l'occlusione temporanea sperimentale dei vasi splenici o la splenectomia, nell'uomo, rendano molto più lento e comunque mai completo l'adattamento funzionale richiesto dal lavoro muscolare e dalle emozioni.

È noto infatti che i soggetti privi di m., sono scarsamente resistenti alla fatica fisica. Anche un'attività sportiva di qualsiasi genere viene resa impossibile a livello atletico dalla mancanza della m., indipendentemente dalla causa che l'ha prodotta.

Queste osservazioni di Rein hanno trovato conferma nelle ricerche di de Franciscis e coll. sull'attività del cuore isolato di vari animali e *in vivo*, su cani con insufficienza cardiaca provocata da sovraccarico di volume o da β-bloccanti, o sottoposti a legatura di un ramo coronarico.

In tutte queste condizioni, si sono sempre registrati un aumento della forza di contrazione, un aumento della circolazione coronarica e un miglioramento dell'ECG, caratterizzato soprattutto da una normalizzazione dell'onda T, dopo somministrazione di estratti di m.

Sembra che possa essere ascritto all'immissione in circolo di questo fattore splenico anche quel fenomeno noto negli sportivi fondisti come «ritorno di fiato» e che consiste nel raggiungimento del pieno rendimento fisico quando, all'iniziale scatto che si svolge in anaerobiosi e alla successiva flessione di efficienza dovuta al pagamento del debito di ossigeno, subentra uno stato di rendimento atletico costante in cui vi è perfetto equilibrio tra l'adattamento cardiocircolatorio e respiratorio da un lato e l'attività metabolica e muscolare dall'altro.

Concorso nel controllo dell'eritrogenesi

Quando si verifica un'ipossia, viene attivato nella m. un fattore eritrostimolante che, insieme con gli altri fattori che originano dal rene e probabilmente anche da altri organi, contribuisce al ristabilimento delle condizioni normali.

La liberazione di questo fattore eritrostimolante, secondo le nostre risultanze sperimentali, viene inibita dall'iperossia, che può svolgere addirittura un'azione di blocco, al punto che un'iniezione di H_2O_2 nella m. dei ratti causa, dopo pochi giorni, una grave diminuzione del numero dei globuli rossi circolanti. Vi è da notare che viene conseguito un risultato analogo, anche se meno intenso, quando H_2O_2 viene iniettata nel fegato; se però l'iniezione di H_2O_2 viene eseguita nel fegato di ratti splenectomizzati, non varia il numero dei globuli rossi in circolo.

Questo fatto ci ha permesso di affermare che il fattore eritrostimolante viene elaborato nella m. e solo depositato nel fegato, almeno in misura preponderante. Altra prova dell'esistenza di questo fattore è data dal fatto che la somministrazione di omogenati di m. induce nei topi un'intensa crisi reticolocitaria e che tale crisi non si verifica se il sistema reticoloendoteliale viene bloccato da un precedente trattamento con tripan-blu.

In tempi più recenti anche altri AA. hanno riconosciuto che la m. è un'importante sede di elaborazione del fattore eritrostimolante, come può essere dimostrato mediante l'impiego di traccianti radioattivi e di altre tecniche.

Azione radioprotettiva

Un animale che sia esposto all'azione delle radiazioni ionizzanti può andare incontro a diverse conseguenze in rapporto all'intensità delle radiazioni stesse e alla loro durata. Trascurando le lesioni che possono prodursi in seguito a un'esposizione ai raggi di parti limitate del corpo, è interessante, in questa sede, considerare che la sindrome generale per irradiazioni su tutto il corpo, pur assumendo un andamento estremamente variabile da caso a caso, può essere ridotta schematicamente a tre componenti principali, il cui parziale concorso determina poi la variabilità individuale suddetta.

1) A causa di radiazioni massive si può avere necrosi molto estesa dell'epitelio intestinale con assorbimento di sostanze tossiche e morte in pochissimo tempo.

2) Se la sindrome intestinale non è stata tale da determinare la morte, e non si è prodotta per relativa superficialità delle radiazioni, in un secondo momento possono subentrare un arresto dell'attività eritropoietica, una progressiva anemizzazione e la morte.

3) Quando le due fasi ora descritte vengono superate, ovvero la quantità di radiazioni a cui l'animale è stato esposto non è stata molto elevata, o il tempo di esposizione è stato di breve durata, allora si potrà avere a distanza di tempo, e anche di molti anni, la comparsa di malattie del sistema emo- e linfopoietico, di tumori, di sterilità e di mutazioni geniche nella prole.

L'azione radioprotettiva della m. si svolge verso gli effetti che le radiazioni producono sull'eritropoiesi, viene quindi esclusa ogni sua attività sulla componente intestinale della sindrome da raggi e sulle conseguenze a lungo termine delle radiazioni.

Tale azione protettiva può essere ricondotta alla liberazione da parte della m. di un fattore regolatore della eritropoiesi in rapporto alle variazioni dello stato di ipossia locale, di cui più volte si è detto. È noto infatti che le radiazioni ionizzanti liberano radicali ossidanti e possono determinare una condizione di iperossia. Trovano pertanto spiegazione i fenomeni apparentemente contrastanti che sono stati registrati a proposito di m. e radiazioni.

Infatti già da tempo era stato osservato che la protezione con uno schermo dell'area splenica, o della m. esteriorizzata, nel corso di una panirradiazione, rendeva l'animale più resistente verso gli effetti dei raggi.

de Franciscis ha messo in evidenza che la splenectomia eseguita prima dell'irradiazione esercita un notevole effetto protettivo e che l'irradiazione eseguita in ambiente ipossico causa, a pari dose di raggi, una mortalità molto più ridotta. Ha poi osservato che la somministrazione, prima dell'irradiazione, di sostanze riducenti esercita un'efficace azione radioprotettiva.

Di notevole interesse è il rilievo che il trattamento con omogenato di m. degli animali irradiati sviluppa una notevole azione radioprotettiva se eseguito dopo l'irradiazione, mentre resta senza effetto quando sia eseguito prima. Ugualmente inefficace si rivela l'omogenato di m. se esso viene a sua volta irradiato *in vitro* prima dell'impiego.

Tutte queste osservazioni di carattere sperimentale portano a concludere che nella m. il fattore eritroregolatore, quando vi sono radicali ossidanti prodotti dai raggi, diventa tale da ostacolare l'attività del midollo osseo, già anch'esso direttamente colpito, e pertanto rende più grave la sindrome da raggi.

Se invece vi è stata splenectomia preventiva o schermatura della m., questo fattore non può essere influenzato dalle radiazioni e pertanto la sindrome da raggi diventa meno grave. Accade lo stesso se vengono somministrate sostanze riducenti che neutralizzano l'azione dei radicali ossidanti.

In tal modo vengono spiegate anche talune singolari analogie esistenti tra sindrome da raggi e sindrome da ossigeno iperbarico e relativi meccanismi di protezione.

A proposito dell'agenesia della m., va ricordato che si tratta di un'evenienza che nell'uomo è molto rara e che si presenta di solito unitamente ad altre malformazioni, per cui alla sintomatologia da mancanza della m., già esaurientemente descritta, si associa quella causata dalle altre malformazioni.

Esiste un ceppo di topi che presentano una particolare mutazione genica detta «emimelia dominante», nei quali, oltre a malformazioni dello scheletro, vi è costantemente assenza della m. È stata osservata nei soggetti mutanti, che sono quelli portatori della sindrome, una notevole differenza dello sviluppo corporeo rispetto a quelli portatori della tara; ma in questi ultimi la sindrome non compare, perché la m. è presente.

Questa osservazione può essere collegata a quella che gli estratti di m. favoriscono lo sviluppo *in vitro* delle colture di cellule o di tessuti e che la splenectomia eseguita nei bambini causa un rallentamento dell'accrescimento corporeo e uno sviluppo definitivo incompleto.

Se n'è perciò dedotto che la m. possa in qualche modo influenzare l'accrescimento.

Vi sono poi, certamente, dei rapporti tra la m. e le ghiandole a secrezione interna, dal momento che sono state osservate significative variazioni di volume della m. in seguito a somministrazione di ormoni ipofisari, tiroidei e soprattutto steroidei.

Non è chiaro però se si tratta di un'azione specifica di questi ormoni sulla m. ovvero di uno dei tanti effetti trofici anabolizzanti su tutti i tessuti del sistema linfatico e reticolare in genere e perciò anche sulla m.

Nei topi con agenesia splenica è stata osservata la comparsa, con notevole frequenza, di tumori maligni spontanei e ciò, se messo in relazione con quanto riportato in letteratura su un'eventuale azione antitumorale esercitata dalla m., suggerisce che l'attività di quest'organo abbia una qualche importanza anche nel mantenimento di quel particolare equilibrio umorale e cellulare che impedisce lo sviluppo dei tumori.

L'impiego di estratti di m. come antitumorali è oggi abbandonato, per i risultati assolutamente non incoraggianti finora ottenuti.

Bibliografia

Arvy L., *Splenologie*, 1965, Gauthier-Villars, Paris.
Bernard J., Levy J. P., Varet B., *Hematologie*, 1976, Flammarion, Paris.
Bottazzi F., *Sperimentale*, 1894, **48**, 433.
Campanelli B., Cifaldi S., *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1961, **37**, 734.
Cifaldi S., Campanelli B., *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1961, **37**, 1249.
de Franciscis P., *Fisiologia della milza*, in Cavallo G., Beretta Anguissola A., *Le basi biologiche della medicina moderna*, II, 1974, Ed. Medico-Scientifiche, Torino.
de Franciscis P., *Arch. Fisiol.*, 1962, Suppl. **6**.
Hittmair A. M., *Die Physiologie und Pathologie der Milz*, 1969, Urban & Schwarzenberg, München.
Knisely M. H., *Anat. Rec.*, 1936, **65**, 23.
Larizza P., *Manuale di medicina interna*, I, 1977, Piccin, Padova.
Lennert K., Harmas D. eds., *Die Milz*, 1970, Springer, Berlin.
Rein H., *Pflügers Arch.*, 1951, **253**, 309.
Searle A. G., *Nature*, 1959, **184**, 1419.
Spadolini I., *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1929, **4**, 1119.
Wintrobe M., *Ematologia clinica*, 1980, Piccin, Padova.

SECONDO CIFALDI

SEMEIOTICA

SOMMARIO

Semeiotica fisica

Generalità

Organo dislocato profondamente nell'addome, nella parte alta dell'ipocondrio sinistro, al di sotto della cupola diaframmatica, fra lo stomaco sito anteriormente e a destra, la parete toracica in avanti e a sinistra, il colon trasverso in basso, la m., in condizioni normali, è difficilmente delimitabile con i comuni mezzi di indagine fisica. Essa ha forma ovoidale o anche allungata e sottile, con il *grande asse* (lungo 14 cm ca.) disposto obliquamente dall'alto in basso e dal dietro in avanti, a volte disposto quasi orizzontalmente e parallelamente alla X costola; il polo posterosuperiore è sito a ca. 3 cm dal corpo della X vertebra lombare; il polo anteroinferiore giunge a 2 cm all'interno della linea ascellare anteriore; il margine superomediale scorre lungo la IX costola e quello inferoesterno lungo la XI costola; l'*asse trasversale* dell'organo è lungo da 7 a 9 cm.

Nei modici ingrossamenti, l'organo prende contatto con la parete toracoaddominale di sinistra, mentre, nei notevoli aumenti di volume, esso, per la resistenza che incontra all'indietro e in alto verso la regione renale, tende a portarsi in avanti verso l'ombelico, o a discendere in basso verso la fossa iliaca corrispondente.

Ispezione

È negativa in condizioni normali. Solo quando si abbiano splenomegalie cospicue si può notare una sporgenza più o meno marcata dell'ipocondrio sinistro e un allargamento degli ultimi spazi intercostali di sinistra. Se le pareti dell'addome sono ben rilasciate, si può rilevare che la prominenza è mobile con gli atti respiratori.

Palpazione

Si esegue preferibilmente su letto rigido, facendo decombere il malato sul dorso o in posizione diagonale destra, intermedia fra la posizione dorsale e la laterale destra (posizione di Schuster) con le cosce leggermente flesse in modo da detendere la parete addominale: l'osservatore si pone alla sinistra del malato e infossa dolcemente le ultime 4 dita della mano sinistra al di sotto dell'arcata costale, fra l'estremo fluttuante della XI costola e la 10ª cartilagine costale, mentre il malato fa ampi respiri.

Quando la m. è di dimensioni normali, la palpazione è negativa, a meno che l'organo sia ptosico o vi sia un abbassamento del diaframma per cause pleuropolmonari (ad es. versamento pleurico).

Se la m. è palpabile occorre rilevarne: *a*) le *dimensioni*, tenendo conto che, in genere, i modici ingrossamenti si verificano nei processi patologici acuti (malattie infettive, crisi emolitiche), mentre le notevoli splenomegalie si hanno nei processi morbosi cronici, specie in alcune emopatie; in essi la m. può assumere dimensioni enormi, raggiungendo e oltrepassando la linea mediana, arrivando perfino alla fossa iliaca omo- e anche controlaterale; *b*) la *forma* ovoidale, che è quasi sempre conservata anche nelle splenomegalie di notevole grado. Sono quasi sempre apprezzabili anche le incisure (fino a 3 o 4) lungo il margine anterosuperiore: esse permettono di fare con sicurezza la diagnosi di organo; una deformazione del viscere si può verificare in caso di tumori maligni, di ascessi o di cisti; *c*) la *superficie* splenica, normalmente liscia, ma che può presentarsi irregolare in caso di tumori, di tbc, di lue sclerogommosa, di ascessi, di formazioni cistiche, in alcuni casi di linfogranuloma maligno; *d*) la *consistenza*, che può variare dal molle (ad es. nei tumori acuti di m., per malattie infettive), al molle-carnoso (sarcomi), al duro-elastico (cisti, processi infettivi cronici, emopatie), al duro (carcinomi) e al duro-lapideo (degenerazione amiloide); raramente si può apprezzare un senso di fluttuazione (cisti, ascessi); *e*) la *dolorabilità* alla palpazione, che si ha nella m. con processi perisplenitici in atto e in tutti i casi di tumore acuto splenico; vivissimo dolore provoca la palpazione nel caso di ascessi splenici, infarti, torsioni sul peduncolo, rotture: in questi casi, però, si ha anche difesa delle pareti addominali, onde rimane impedita la palpazione dell'organo stesso; *f*) la *mobilità* con i movimenti del respiro, carattere distintivo di tutte le tumefazioni a sede splenica: nell'inspirazione l'organo si sposta obliquamente dall'alto in basso e dal dietro in avanti; una certa mobilità si nota anche nei vari decubiti: il polo inferiore si sposta alquanto in basso e verso l'ombelico nel decubito laterale destro. La mobilità col respiro e con i cambiamenti di posizione può essere ridotta se vi sono aderenze spleniche, o in corso di affezioni pleuropolmonari basali sinistre. La m. è mobile anche passivamente, specie in senso trasversale e tale mobilità è meglio rilevabile con la *palpazione bimanuale*, con la mano destra messa posteriormente a piatto sulla regione lombare sinistra e la mano sinistra sulla parete addominale sotto l'arco costale sinistro: sono così ben percepibili il contorno e lo spessore della m., e, in alcuni casi, è anche rilevabile il *ballottamento splenico*, che consiste nella facile trasmissione alla regione lombare sinistra dell'impulso impresso sull'organo con la mano anteriore, indice della spostabilità dell'organo in senso trasversale.

Ancora alla palpazione, in casi di perisplenite, è dato talora percepire una sensazione di *sfregamento* sotto i movimenti respiratori. Una *pulsazione splenica*, o polso lienale, è talora riscontrabile in alcuni casi di insufficienza aortica.

Percussione

Con la percussione, che va eseguita con il malato in decubito laterale destro, in posizione obliqua, si tende a delimitare la zona di ottusità relativa corrispondente all'aia splenica; tale zona però risulta sempre più piccola rispetto alle reali dimensioni dell'organo, in quanto la sonorità gastrica medialmente, quella dell'angolo colico in basso e il suono chiaro polmonare in alto tendono a mascherarle.

La percussione va fatta debolmente, dall'alto in basso, lungo le 3 linee ascellari e quella angoloscapolare, delimitando i confini superiori e quelli inferiori dell'organo; poi si delimitano i margini splenici percuotendo trasversalmente, dall'avanti all'indietro e viceversa, lungo gli spazi intercostali compresi nella zona d'ipofonesi già rilevata. In condizioni normali, l'aia splenica delimitata percussoriamente ha un diametro *longitudinale* di 7-8 cm ed uno *trasversale* di 5-6 cm. I confini sono: in alto sul margine superiore della IX costola; in basso sul margine inferiore della XI costola; in avanti il polo splenico inferiore si apprezza fra l'ascellare media e quella anteriore e in dietro il polo superiore è sulla linea angoloscapolare.

La delimitazione posteriore riesce molto difficoltosa, sia per la presenza del rene, sia per le masse muscolari lombari. Nelle splenomegalie lo spazio di Traube è ridotto.

A scopo diagnostico, prima dell'introduzione delle nuove tecniche ecografiche e scintigrafiche, in alcuni casi di splenomegalia veniva praticata la percussione anche dopo insufflazione dello stomaco e del colon, poiché, in tal modo, i limiti splenici risaltano più nettamente. È da tener presente che quando la m. è ingrossata, sposta lo stomaco a destra e indietro, e l'angolo colico sinistro in basso e in avanti, in modo che esso circonda il polo inferiore splenico. Per questo, qualora venga insufflato il colon, si attenua notevolmente l'ottusità rilevata precedentemente in corrispondenza di tale polo.

Ascoltazione

In alcune eventualità patologiche, l'ascoltazione può fornire dati positivi: spesso si ascoltano sfregamenti nelle perispleniti o negli infarti splenici; un soffio arterioso splenico, sincrono col polso radiale, si può ascoltare in casi di aneurismi, stenosi, torsione, compressione dell'arteria splenica, mentre un soffio venoso più dolce sulla regione splenica si può ascoltare nel corso di alcune splenomegalie congestizie, in trombosi della vena splenica o nel corso di gravi alterazioni del circolo splenoportale.

Semeiotica funzionale

Prove della contrattilità splenica

La prova della *contrattilità* splenica all'adrenalina è ancor oggi praticata, sebbene abbia perso importanza rispetto ad altre indagini funzionali, in particolare a quelle con radioisotopi. Tale prova si esegue correntemente con l'adrenalina (1 mg sottocute oppure 0,2 mg e. v.); se positiva, provoca: una riduzione delle dimensioni spleniche, che raggiunge il massimo dopo ca. 20-30 min dall'iniezione e tale si mantiene per ca. 1 h, per regredire poi gradualmente; un aumento delle piastrine circolanti cospicuo e fugace entro i primi 10-15 min; una poliglobulia parimenti fugace, che si evidenzia dal 15° al 20° min dalla iniezione (aumento di 500.000-800.000 globuli rossi per mm^3); una leucocitosi abbastanza netta (aumento di 1000-3000 globuli bianchi per mm^3), che raggiunge il massimo dopo ca. un'ora e mezza dall'iniezione e regredisce poi lentamente.

La dimostrazione della capacità contrattile della m. può essere effettuata anche con la stimolazione fredda sulla regione splenica, mediante applicazione di cloruro di etile o di etere etilico sulla cute in corrispondenza dell'aia splenica: se la prova è positiva, si verifica entro pochi minuti una riduzione volumetrica dell'organo (con modificazione dei parametri emometrici come nella prova da adrenalina), che si mantiene per ca. 30 min.

La prova della contrattilità splenica può fornire criteri utili nella diagnostica differenziale delle splenomegalie (v. SPLENOMEGALIA). Essa, se positiva, evidenzia la funzione di immagazzinamento della m. e depone sicuramente per la natura splenica di una tumefazione addominale, mentre, se negativa, non può farla escludere in quanto esistono splenomegalie non contrattili.

Indagini con radioisotopi (scintigrafia funzionale)

La *scintigrafia* splenica è un'indagine semeiologica e diagnostica utilissima per valutare la grandezza e la morfologia dell'organo: va tenuto presente, però, che essa riproduce esattamente soltanto il parenchima funzionante. La scintigrafia della m. a fini semeiologici viene eseguita con iniezione di eritrociti, prima marcati, e poi danneggiati, cioè trasformati in sferociti rigidi mediante esposizione standardizzata al calore o a sostanze chimiche. L'immagine della distribuzione del radioisotopo nella m. si ottiene con registrazione mediante *scanning* in due proiezioni anteroposteriori (rispettivamente, con paziente in posizione prona e supina) e in proiezione laterale. La proiezione laterale permette una valutazione migliore della grandezza dell'organo: in genere, le dimensioni rilevate all'esame fisico risultano quasi sempre inferiori a quelle rilevabili scintigraficamente.

Dopo iniezione di sferociti marcati con ^{51}Cr per l'esecuzione dello *scanning* splenico è possibile anche valutare il tempo di clearance dal sangue dei globuli rossi danneggiati e marcati, la capacità captante e fagocitica splenica e la velocità di queste, attraverso la misurazione delle curve di attività registrabili sui campioni ematici e direttamente sulla m.

Le tecniche con i radioisotopi e le relative curve di captazione a livello splenico hanno chiarito molte funzioni della m. In particolare, nelle forme citopeniche associate ad ingrandimento splenico, con iperfunzione splenica, si è potuto rilevare l'aumentato immagazzinamento (*pool*) nella m. e l'aumentata distruzione di eritrociti, piastrine, leucociti marcati.

Con i radioisotopi si sono potute documentare anche forme con assenza o riduzione di attività splenica per atrofia o per limitazione di funzione reticoloendoteliale nel corso di varie condizioni morbose. In condizioni normali, la grandezza della m. e la sua attività decrescono con l'età, il che è facilmente documentabile con lo *scanning* della m.

L'impiego delle tecniche classiche di marcatura eritrocitaria con ^{51}Cr (o anche con ^{99m}Tc o ^{113m}In) permette di seguire le *curve di captazione* di organi come fegato e m., di misurare il tempo di vita degli eritrociti e di documentare un'eventuale aumentata partecipazione della m. al processo di distruzione degli eritrociti, che può essere valutata quantitativamente (fig. 13). Quando il rapporto di attività fra la m. e il fegato (*indice m.-fegato*) è superiore a 2 in corrispondenza del tempo di dimezzamento della vita eritrocitaria (determinata con la stessa tecnica di marcatura) vi è indicazione alla splenectomia.

In condizioni di ipersplenismo, generalmente il comportamento degli eritrociti marcati rispecchia anche il

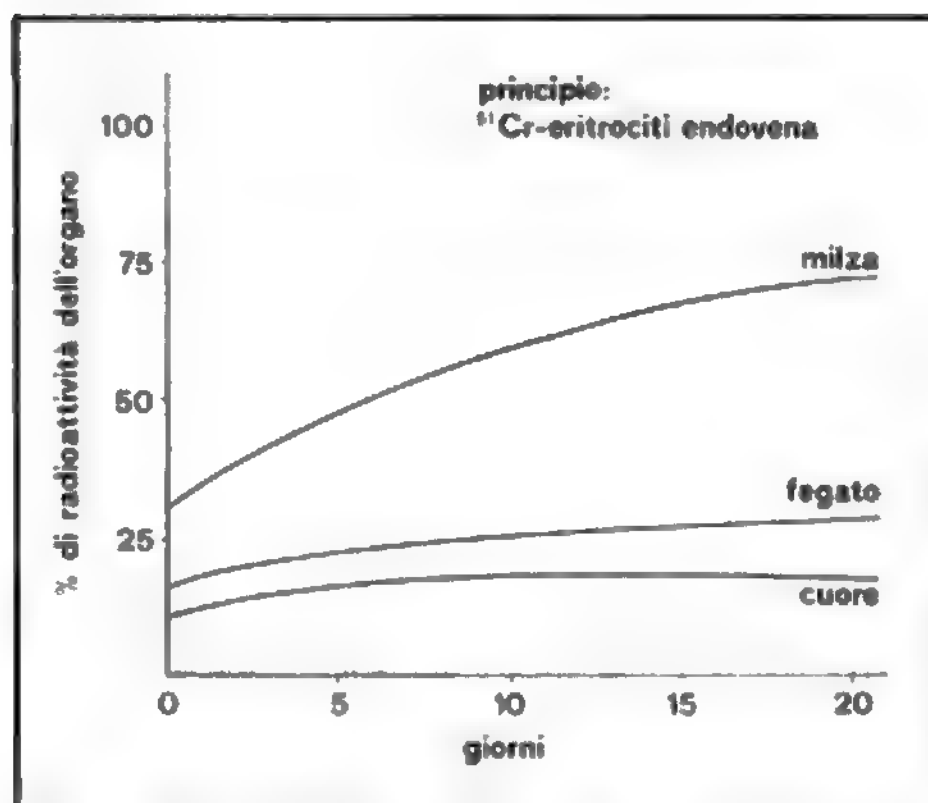



Fig. 13. Curve di captazione degli eritrociti marcati con ^{51}Cr. Il grafico dimostra l'attività di captazione della m., del fegato e del cuore. L'attività captante della m., dopo 20 giorni dall'iniezione, è in questo caso molto maggiore di quella del fegato, con un indice m.-fegato superiore a 2. Questo reperto è dimostrativo di un'aumentata emocateresi splenica. (*Da La Ricerca*).

destino delle piastrine e dei leucociti e quindi, in caso di pancitopenie, se la curva di captazione dimostra un'esaltata emolisi di origine splenica, è presumibile una parallela esaltata distruzione splenica anche di piastrine e leucociti.

Le tecniche isotopiche permettono anche lo studio selettivo della cinetica piastrinica, analogamente a quanto avviene per la cinetica eritrocitaria. Per le piastrine il marcatore generalmente usato è il ^{51}Cr. Si è in condizioni di misurare la sopravvivenza piastrinica e di dimostrare l'organo ove la rimozione piastrinica sia prevalente: in caso di insulto immunologico delle piastrine, la loro rimozione avviene per opera delle cellule del sistema reticoloendoteliale, prevalentemente nel fegato e nella m. Nelle trombocitopenie con aumentata distruzione è quindi indispensabile lo studio isotopico della cateresi piastrinica mediante l'esecuzione dello *scanning* splenico ed epatico, per l'indicazione alla splenectomia.

Va, infine, ricordata l'utilità, in alcuni casi, dello studio della ferrocinetica con ^{59}Fe per la misurazione dell'eritropoiesi extramidollare che può verificarsi nella m. ed è evidenziata dall'incorporazione del ferro marcato a livello di focolai eritropoietici splenici.

Semeiotica strumentale

La *puntura esplorativa o bioptica della m. a cielo coperto* per l'esecuzione dello splenogramma è oggi abbandonata per i gravi rischi che essa comporta, ed anche perché è stata sostituita da tecniche più precise e sicure. Anche la puntura della m. per l'esecuzione della splenoportografia e per la misurazione della pressione nel sistema portale (splenomanometria) è oggi abbandonata.

La *laparoscopia* (v.) permette la visione diretta con la possibilità di eseguire punture bioptiche mirate dell'organo e permette di valutare le dimensioni, i caratteri della superficie, i rapporti con gli organi vicini della m. e le condizioni circolatorie del sistema splenoportale. La laparoscopia è applicata particolarmente per lo *staging* dei linfomi.

L'*ecografia* addominale è una nuova tecnica di indagine che fornisce utilissimi rilievi sulla localizzazione, sulle dimensioni della m., sui rapporti di essa con gli organi addominali vicini e sulla presenza di zone a varia densità nel parenchima splenico. Ai fini della semeiologia splenica generale, essa ha sostituito la scintigrafia, che rimane invece fondamentale per la semeiologia funzionale. L'esame ecotomografico è di enorme utilità, sia perché di facile esecuzione, sia perché si tratta di una tecnica incruenta e innocua, e che, il più delle volte, consente di evitare altre tecniche che espongono l'addome a irradiazioni. Per altri ragguagli sulla ecotomografia v. sotto, col. 1564.

Bibliografia

Baldini M. G., Ebbe S., *Platelets: Production, Function, Transfusion and Storage*, 1974, Grune & Stratton, New York.
Belcher E. H., Vetter H., *Radioisotopes in Medical Diagnosis*, 1971, Butterworths, London.
Bowring C. S. *et al.*, *Br. J. Haematol.*, 1975, **31**, 467.
Bowring C. S., Glass H. I., Lewis S. M., *J. Clin. Pathol.*, 1976, **29**, 852.
Christensen B. E., *Scand. J. Haematol.*, 1975, **14**, 295.
De Vlieger M., *Handbook of Clinical Ultrasound*, 1978, Wiley, Toronto.
Harker L. A., *Hemostasis Manual*, 1974, Davis, New York.
Lewis S. M. *et al.*, *Radioisotopi in ematologia*, 1978, Pensiero Scientifico, Roma.
Najean Y., Ardaillou N., Dresch C., *Utilisation des techniques isotopiques en hématologie*, 1969, Baillière, Paris.
Norby Rasmussen S. *et al.*, *Scand. J. Haematol.*, 1973, **10**, 298.
Paulus J. M., *Platelet Kinetics*, 1971, North-Holland, Amsterdam.
Paulus J. M., *Production et destruction des plaquettes sanguines*, 1974, Masson, Paris.
Pettit J. E., *The Spleen*, in *Tutorials in Postgraduate Medicine — Haematology*, 1972, Heinemann, London.
Pettit J. E. *et al.*, *Br. J. Haematol.*, 1976, **34**, 465.
Powsner E. R., Raeside D. E., *Diagnostic Nuclear Medicine*, 1972, Grune & Stratton, New York.
Spaet T. H., *Progress in Hemostasis and Thrombosis*, 1972, Grune & Stratton, New York.
Wagner H. N., *Principles of Nuclear Medicine*, 1968, Saunders, Philadelphia.
Weiss H. J., *N. Engl. J. Med.*, 1975, **293**, 531.
Williams E. D. *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.*, 1974, **84**, 134.

ALFONSO ALFIERI

Semeiotica radiologica

L'esplorazione radiologica della m. può dare informazioni sul volume, sulla forma, sui contorni e sulla sede, sul flusso vascolare, sull'attività granulopessica, sulla densità e sulla struttura.

Gli esami che possono essere impiegati sono quello diretto, quello degli organi delimitanti (emidiaframma sinistro, arcata costale, segmenti del tubo digerente), il pneumoperitoneo e il pneumoretroperitoneo, la lienografia, l'angiografia, la scintigrafia, l'ecografia e la tomografia assiale computerizzata; queste due ultime metodiche, per la ricchezza e panoramicità esplorativa, hanno notevolmente ridotto le indicazioni del pneumoperitoneo, del pneumoretroperitoneo e della lienografia.

Esame diretto

È utile solo nella proiezione frontale. Offre dati piuttosto incerti circa il volume e la forma della m., anche per la variabilità della sua posizione. In condizioni normali, in genere, è riconoscibile solo il contorno inferomediale.

In condizioni patologiche l'esame diretto può evidenziare variazioni di volume globale (splenomegalie) o parziale, con conseguente modificazione della forma (fig. 14).

Più ricchi i dati riguardanti le alterazioni della densità, che appare aumentata pressoché omogeneamente nelle

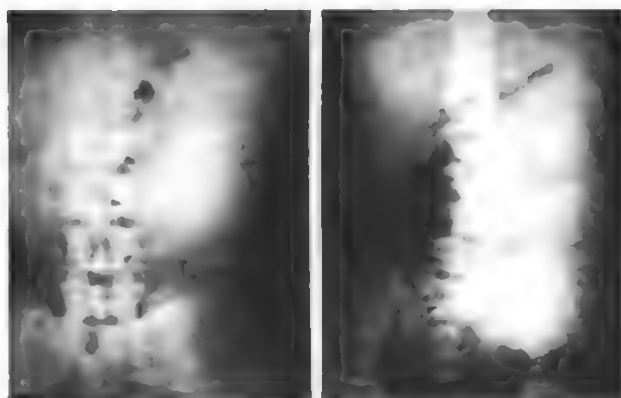



Fig. 14. Esame diretto frontale dell'addome in due pazienti con marcato aumento di volume della m.; lo stomaco (S), il tenue (T) e la flessura sinistra del colon (C), evidenziati da gas, appaiono dislocati e improntati delimitando l'area splenica assai ingrandita.

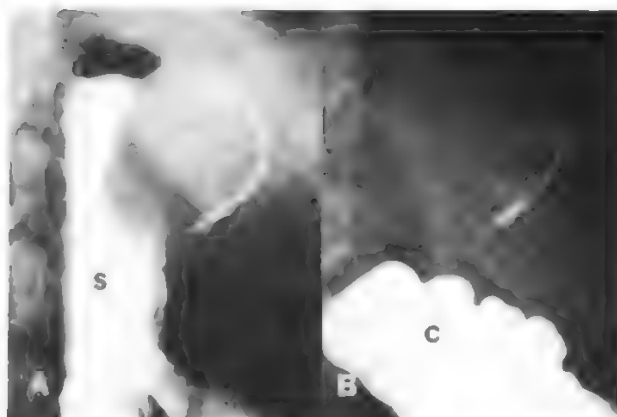



Fig. 17. *A*) Impronta sulla grande curva gastrica e spostamento inferomediale della flessura colica di sinistra (*B*), evidenziati dal bario, in paziente con formazione espansiva, in parte calcificata, della m. S) Stomaco; C) colon.

Fig. 15. Esempi di calcificazioni intraspleniche di diversa morfologia.

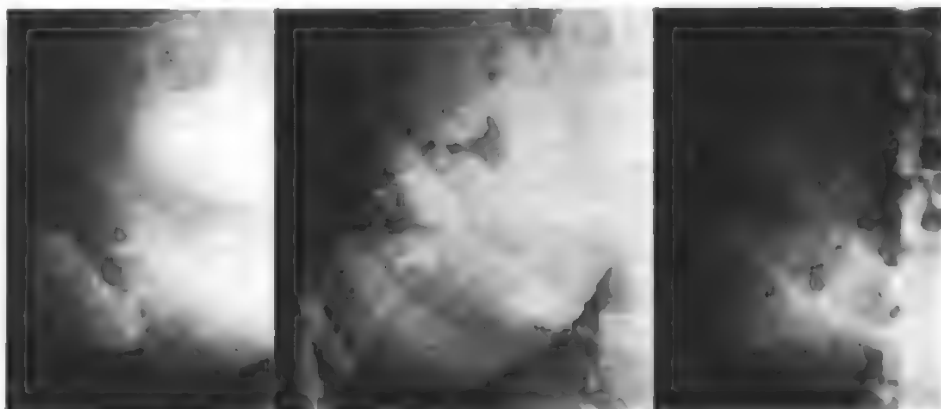
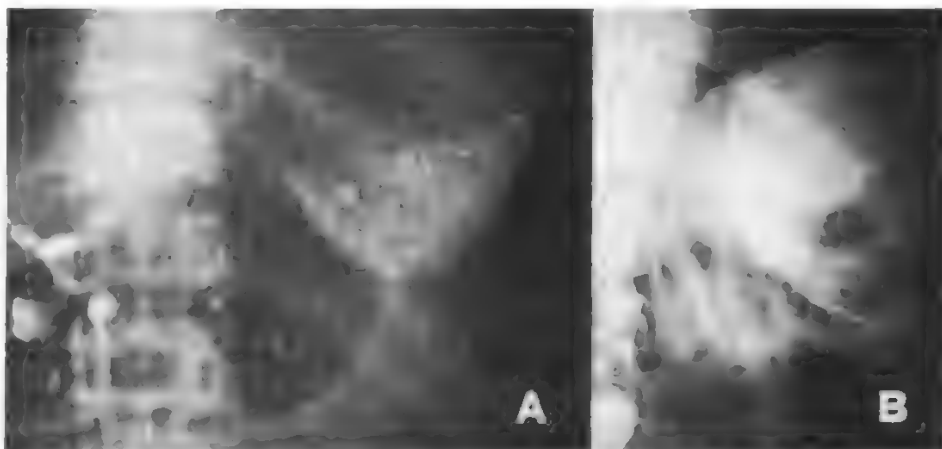



Fig. 16. *A*) Impregnazione a reticolo con diossido di torio della polpa splenica del polo inferiore, alcuni anni dopo l'introduzione del contrasto; appaiono opacizzate anche alcune stazioni linfonodali in sede epigastrica. *B*) Voluminosa cisti parassitaria della m. caratterizzata dalla sottile calcificazione a cercine della parete.

splenomegalie e soprattutto nella patologia che si accompagna a precipitazioni di sali di calcio. Le calcificazioni (figg. 15, 16, 17, 18, *A*) possono formarsi alla periferia del viscere disegnandone più o meno completamente i contorni (perispleniti), oppure nella polpa, dove assumono morfologia diversa, per lo più nodulare (tbc, parassitosi), o a chiazze (tbc, focolai ascessuali, infarti, esiti di emorragie), talvolta con aspetto ombelicato (fleboliti), talvolta ancora con rispetto della struttura, che viene riprodotta sotto forma di delicato reticolo. Non rara l'evenienza di calcificazioni a cercine o a «guscio d'uovo» (cisti parassitarie, aneurismatiche ed emorragiche) (figg. 16, *B* e 18, *A*), o «a binario», per lo più a livello dell'ilo splenico, riferibili a calcificazioni della parete di una arteria.

Più rara la presenza di strie o bolle gassose riferibile a processi colliquativi gasogeni (ascessi o cisti suppurate) o secondaria a ferite penetranti.

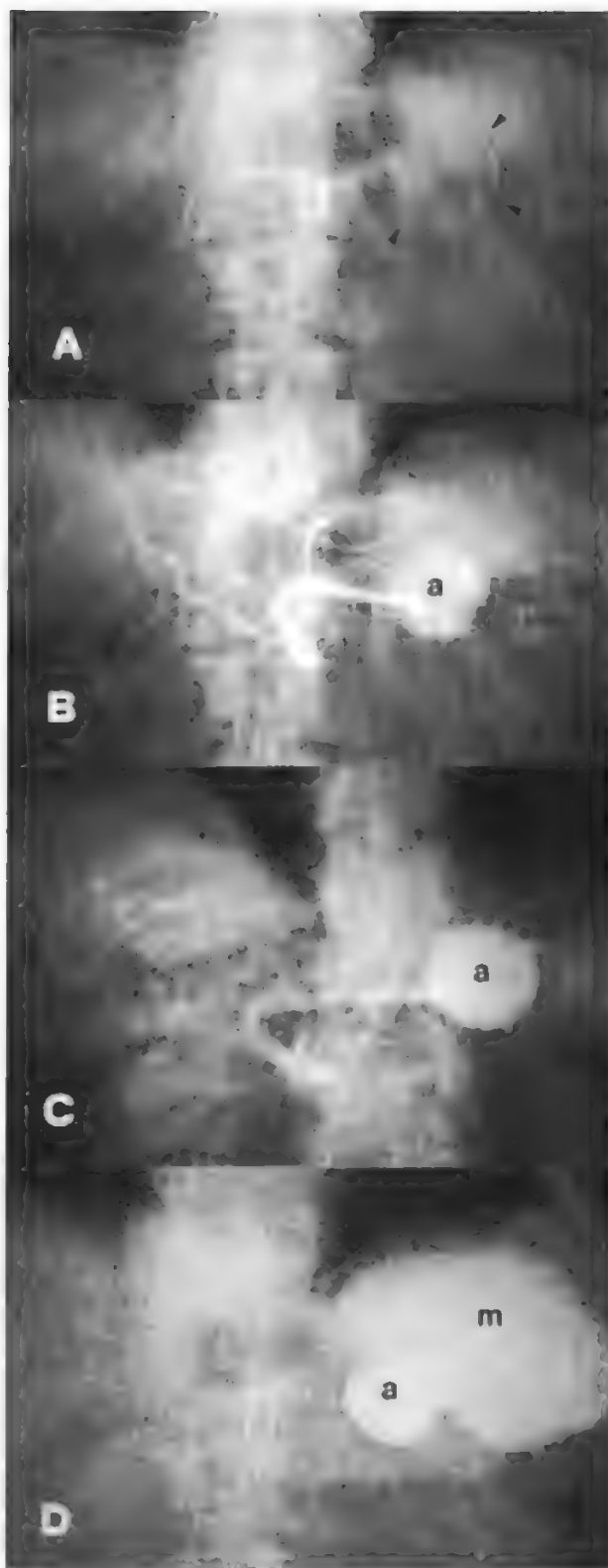



Fig. 18. Esame diretto (*A*) e fasi successive dell'arteriografia del tripode celiaco (*B, C, D*). È possibile la diagnosi di natura del cercine calcareo apprezzabile all'esame diretto (*A*) e riferibile a calcificazione della parete di un aneurisma (a) dell'arteria splenica; nella fase parenchimografica (*D*) la sacca aneurismatica riempita di contrasto si staglia contro l'opacità splenica (m).

Esame degli organi contigui

Lo studio della sede e della motilità dell'emidiaframma di sinistra, dell'arcata muscolocostale, o meglio dello stomaco e della flessura sinistra del colon mediante contrasti gassosi naturali (fig. 14) o artificiali baritati (fig. 17) o misti, permette una buona delimitazione dell'area splenica, utile ai fini del riconoscimento e del giudizio di ingrandimento totale o settoriale della m.

Pneumoperitoneo e pneumoretroperitoneo

L'introduzione di gas nel cavo peritoneale (pneumoperitoneo) e nei tessuti lassi retroperitoneali (pneumoretroperitoneo) permette una buona delimitazione del viscere con informazioni sulla sede, sul volume, sulla forma e sui contorni (fig. 19).

Lienografia

Come per il fegato l'opacizzazione del parenchima splenico può essere ottenuta con mezzi di contrasto idrosolubili introdotti per via arteriosa (fig. 18, *B, C, D*) e in tal senso costituisce il tempo capillare dell'arteriografia del tripode celiaco (fig. 18, *D*) oppure per via endovenosa come nella tomocontrastografia addominale (Dalla Palma). Queste lienografie sono utili per evidenziare la morfologia, la sede, le dimensioni del viscere e per riconoscere la presenza di lesioni espansive (cisti, tumori, ascessi) o traumatiche che appaiono sempre come difetto, a forma e contorni variabili (fig. 20).

La lienografia con emulsioni lipidiche iodate utilizza la proprietà del reticoloendotelio della m. di captare i prodotti colloidali. In passato è stato impiegato il diossido di torio (fig. 16, *A*), successivamente abbandonato, a causa delle conseguenze dannose connesse anche alla radioattività del composto. Più tardi (Oselladore e Lenarduzzi; Degkwitz) furono impiegate in via sperimentale fini emulsioni di iodio colloidale altamente disperse. Successivamente altri AA. (Laval-Jeantet; Lamarque) impie-

Fig. 19. Buona evidenziazione della morfologia, del volume e della sede della m. con pneumoretroperitoneo; al di sotto dell'emidiaframma sinistro, assai innalzato, si apprezza il rene (R) oltre che la m. (M), in ectopia congenita.

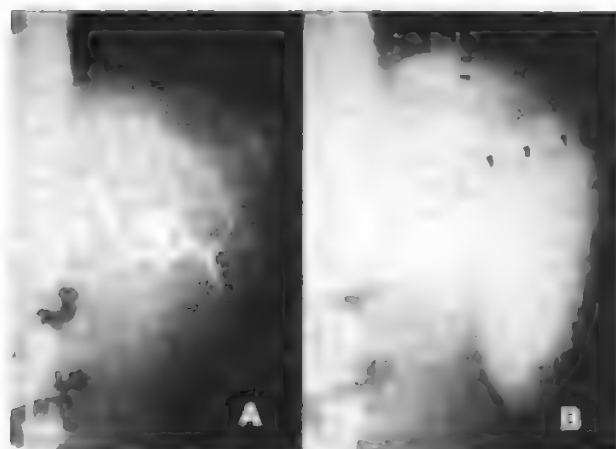



Fig. 20. Arteriografia (*A* e *B*) del tripode celiaco in caso di rottura della m.: soprattutto in fase parenchimografica (*B*) è ben evidente un'area ipo- e disomogeneamente vascolarizzata (*frecce*) riferibile ad ematoma.

garono emulsioni ancora più fini (1,3 μm) con ottimi risultati parenchimografici del fegato e della m. È evidente l'utilità di queste metodiche nel riconoscimento, oltreché della sede, del volume, della forma della m., anche e soprattutto di aree occupanti spazio (ascessi, ematomi, tumori, cisti) che risaltano come difetti a limiti più o meno netti, delimitati dal parenchima opacizzato.

Angiografia

La tecnica è rappresentata dall'arteriografia del tripode celiaco nelle tre fasi arteriosa, parenchimografica e venosa.

La contemporanea visualizzazione del flusso epatico arterioso e portale integra le informazioni.

Nella fase arteriosa si evidenzia la patologia intrinseca dell'arteria splenica (trombosi, rotture, aneurismi) (fig. 18), si rilevano impronte, spostamenti da splenomegalia o tumefazioni spleniche (o degli organi contigui); nella fase parenchimografica si ottengono informazioni sul volume, sulla forma, sui contorni del viscere, indicazioni sulla natura della splenomegalia e la dimostrazione di aree di ipovascolarizzazione (tumori, cisti, rotture, infarti) (fig. 20) o di neovascolarizzazione neoplastica.

Particolare importanza ha la terza fase, cioè quella venosa, per le informazioni che fornisce nello studio della pletora portale, nelle stenosi od occlusioni da patologia, per lo più neoplastica, a partenza da organi contigui (corpo e coda del pancreas, polo renale superiore).

Questa metodica arteroflebografica ha quasi completamente soppiantato la splenoportografia diretta per puntura transcutanea della m. (Abeatici e Campi), anche per la controindicazione alla puntura di m. patologiche.

V. anche: ARTERIOGRAFIA, *arteriografia celiaca* (II, 889).

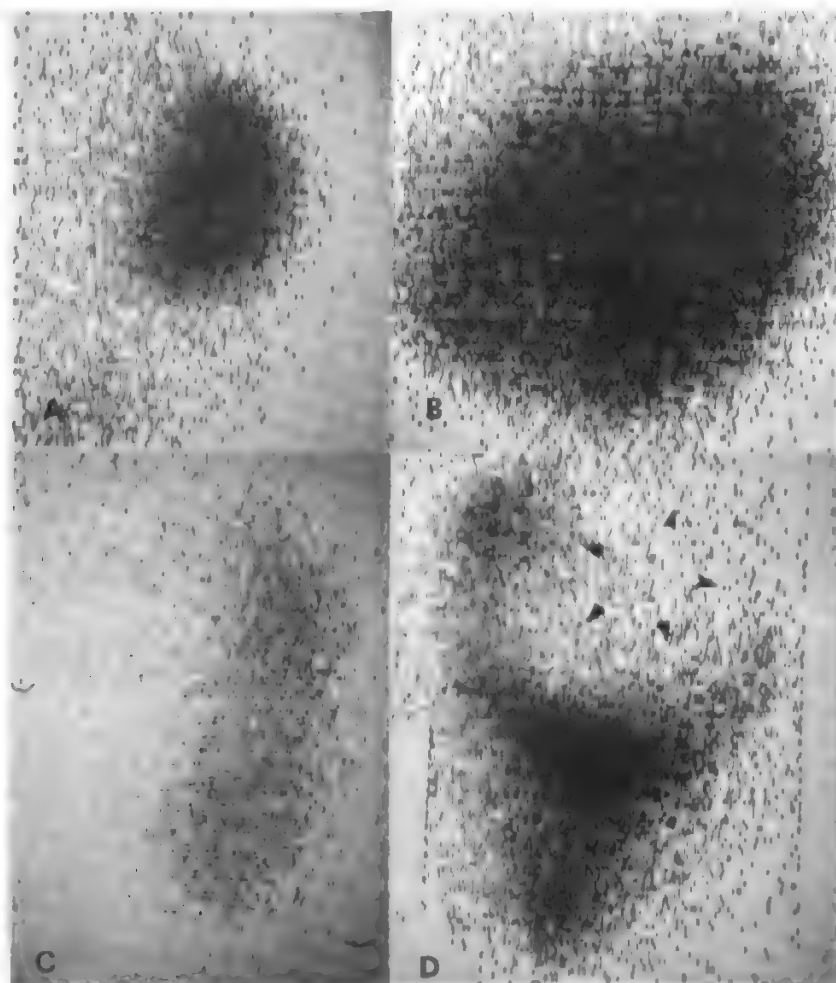



Fig. 21. Esempi di scintigrafie spleniche: *A*) m. normale; *B*) discreto aumento di volume del viscere; *C*) m. ingrandita e allungata; *D*) m. ingrandita con esteso difetto di captazione nella regione craniale (*frecce*).

Scintigrafia

Viene sfruttata la capacità della m. di captare i radiocolloidi oppure quella di catturare gli eritrociti.

I radiocolloidi impiegati sono l'oro radioattivo (^{198}Au) e più recentemente il solfuro di tecnezio (^{99m}Tc); in condizioni fisiologiche essi si fissano alla m. in rapporto alla capacità fissatrice epatica, nell'ordine di 1 a 10.

Gli elementi del sangue impiegati sono i globuli rossi marcati con il cromato di sodio radioattivo (^{51}Cr) previa denaturazione, e con il pertecnetato di tecnezio (^{99m}Tc).

Queste metodiche offrono informazioni di tipo morfologico e funzionale; esse infatti permettono di analizzare la normale morfologia della m. e le sue alterazioni legate a processi patologici di varia natura (traumi, infarti, cisti, splenomegalie sistemiche) (fig. 21), le anomalie di sede e di numero e inoltre la risposta funzionale della m. in relazione alle sue principali funzioni (ematopoiesi, emocateresi) e al sinergismo come organo di riserva nella patologia del fegato (cirrosi, epatopatie, malattie sistemiche).

Per più ampi ragguagli sulla semeiologia funzionale della m. mediante l'impiego di radioisotopi, v. sopra col. 1554.

Tomografia assiale computerizzata

Fornisce la rappresentazione anatomica del viscere secondo piani assiali trasversi, senza sovrapposizioni, sfruttando l'analisi computerizzata delle differenze di densità dei tessuti normali e delle strutture patologiche.

Permette lo studio della sede, delle dimensioni, della morfologia, della densità della m. e l'analisi precisa dei rapporti con altri organi; la tecnica è anche la più idonea allo studio dell'eventuale patologia della loggia splenica dopo splenectomia.

La m. normale presenta densità omogenea; alcune condizioni di patologia, quali ad es. le siderocromatosi, possono comportare un aumento della densità di tutto il viscere; altre possono determinare aumenti di densità circoscritti, come la presenza di sali di calcio; altre ancora, come le neoplasie, gli ematomi (fig. 22, *A*), le cisti (fig. 22, *B*), determinano una riduzione circoscritta della densità che spicca nel parenchima sano. L'impiego di mezzi di contrasto per via endovenosa, sia ad introduzione lenta che sotto forma di bolo opaco (angio-T.A.C.), facilita l'interpretazione diagnostica, differenziando processi che assumono il contrasto (neoplasie) da altri che mantengono densità costante (cisti).

La panoramicità esplorativa della tomografia assiale computerizzata permette una corretta ricostruzione anatomica dell'alto addome e rappresenta il mezzo più idoneo per lo studio della patologia splenica, più frequentemente secondaria a patologia pancreatica ed epatica che non primitiva.

Fig. 22. Esempi di T.A.C. con piani di sezioni passanti a livello del fegato (f) e della m. (m); quest'ultima presenta in *A* una falce periferica di riduzione della densità (ematoma sottocapsulare) e due aree intraparenchimali ugualmente ipodense (ematomi intraparenchimali); in *B* si evidenzia una voluminosa formazione ipodensa intraparenchimale con densità corrispondente a quella dei liquidi (cisti).

Ecotomografia

Lo studio con ultrasuoni fornisce indicazioni sulla sede, sul volume, sulla morfologia del viscere; evidenzia facilmente i suoi rapporti con organi contigui (fig. 23, *A*) e quindi è molto utile nella diagnosi differenziale con masse dell'ipocondrio di sinistra di altra provenienza. È possibile anche il riconoscimento della sede perisplenica o intraparenchimale della lesione.

In particolare, l'analisi della diversa riflessione delle onde ultrasonore permette lo studio della struttura dell'organo e la facile differenziazione tra formazioni solide, per lo più ecogene, e raccolte liquide, prive di echi. Nell'ambito delle formazioni a contenuto liquido è inoltre possibile la diagnosi differenziale tra cisti (fig. 23, *B*) (assenza assoluta di echi), ascesso ed ematoma (presenza di rari echi).

L'esame viene eseguito preferibilmente mediante sezioni trasversali-oblique in modo da evitare le arcate costali, causa di artefatti.

Bibliografia

Abeatici S., Campi L., *Fisiopatologia portale*, 1961, Minerva Medica, Torino.
Dalla Palma L., *J. Radiol. Electrol.*, 1975, **56**, Suppl. 2, 598.
Degkwitz R., *Fortschr. Roentgenstr.*, 1938, **58**, 2.
Lamarque J. L., *J. Radiol. Electrol.*, 1975, **56**, Suppl. 1, 15.

Fig. 23. Ecotomografia. *A*) Scansione longitudinale della m. (M) che appare aumentata di volume, pressoché omogeneamente ecogena; ben riconoscibile anche il rene (R) che risulta di normale dimensione. *B*) Scansione longitudinale in un caso di cisti (C) della m.: l'ecotomografia localizza bene la sede sottodiaframmatica (il diaframma è la bandelletta curvilinea indicata dalla freccia) della lesione espansiva e permette il riconoscimento del contenuto liquido.

Laval-Jeantet M. *et al.*, *J. Radiol. Electrol.*, 1975, **56**, Suppl. 1, 19.
Margulis A. R., Burhenne H. J., *Alimentary Tract Radiology. Abdominal Imaging*, 1979, Mosby, St. Louis.
Oselladore G., Lenarduzzi G., *Atti II Congr. Naz. Soc. Ital. Radiol. Med., sett. 1934, Perugia*, vol. II.

SERGIO ROMANI E COSIMO DI MAGGIO

PATOLOGIA

SOMMARIO

Anomalie congenite

La m. si sviluppa dalla fusione di diversi abbozzi nello spessore del mesogastrio dorsale, dal mesenchima, situato tra i due foglietti mesodermici che costituiscono questa porzione del mesentere primitivo. Le alterazioni di sviluppo sono conseguenti ad un arresto di questa fusione, e possono determinarsi come segue.

Anomalie di forma

Sono rappresentate da m. monoscissurate, poliscissurate, bilobate o plurilobate.

Anomalie di numero

Sono rappresentate da m. doppie o multiple, in cui esiste un unico peduncolo vascolare per due o più m. di uguale grandezza; m. accessorie e succenturiate, che esistono accanto ad una m. principale, di normale conformazione. Le m. accessorie si ritrovano in ca. 1/3-1/5 dei casi autoptici. Sono piccole strutture sferiche, uniche o multiple, istologicamente e funzionalmente identiche alla m. normale; si trovano nel legamento gastrosplenico, o a livello della coda del pancreas, talora nell'omento e nel mesentere (fig. 24). Il loro interesse è rappresentato dal fatto che in alcune emopatie, come la sferocitosi ereditaria, la porpora trombocitopenica e in alcuni casi di ipersplenismo, possono assumere, dopo la splenectomia, una funzione vicariante e pertanto debbono essere asportate. Si deve aggiungere, inoltre, che le m. accessorie possono andare incontro ad una torsione del peduncolo e dare quadri di addome acuto.

Anomalie di sede

La possibilità che la m. si trovi in una posizione diversa da quella anatomica è soprattutto dovuta a una lunghezza abnorme del peduncolo vascolare: si parla allora di m. ectopica o m. migrante (*wandering spleen*). Ciò può accadere per un'anomalia congenita, quando si verifichi una mancata coalescenza o aderenza del mesogastrio posteriore alla parete addominale, per cui la m. risulta provvista di un lungo meso che ne permette la mobilità.

Accanto a questa rara forma congenita sono descritte forme acquisite, riconducibili alle cause generali di ptosi: dimagrimento, gravidanze ripetute, lassità dei legamenti, etc.; altre volte favorite da una splenomegalia che, aumentando il peso dell'organo, determina un allungamento e uno stiramento del peduncolo.

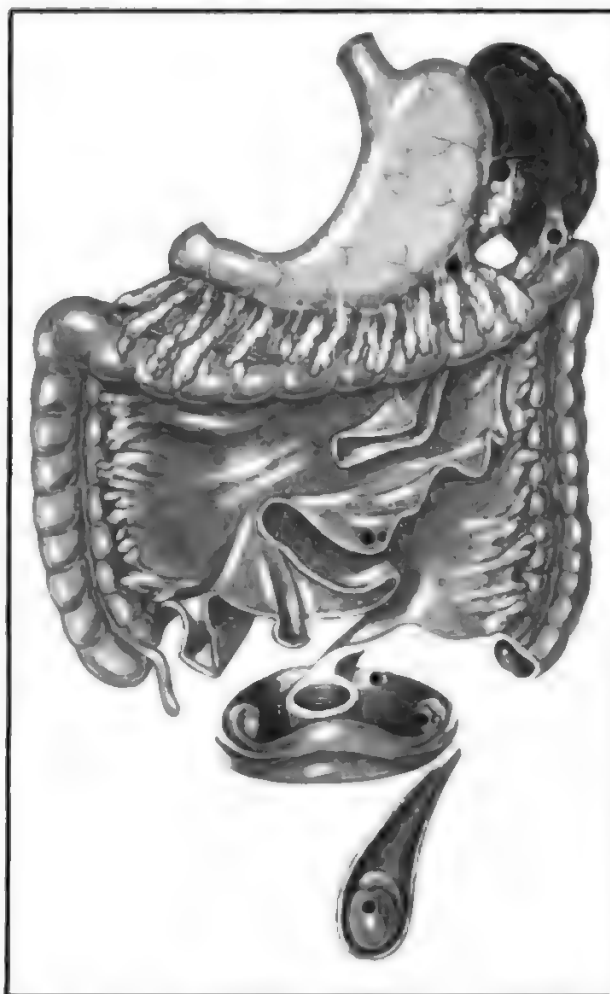



Fig. 24. Sedi delle m. accessorie: a) ilo splenico; b) coda del pancreas; c) legamento splenocolico; d) grande omento; e) mesentere; f) regione presacrale; g) annessi uterini; h) sede peritesticolare. (*Da Schwartz, ridisegnata e modificata*).

La m. ectopica è di importanza patologica solo quando può essere confusa, per la sua massa mobile, con tumori o cisti endoaddominali, o quando l'organo si torce sul suo peduncolo (torsione o volvolo della m.).

Volvolo

Il volvolo della m. è particolarmente frequente nel sesso femminile (94:5); non ha predilezione di età, ma è molto frequente in gravidanza; altre volte si verifica in seguito a movimenti bruschi, ad esercizi fisici prolungati. È spesso favorito, etiologicamente, dall'esistenza di un peduncolo vascolare lungo e mobile.

Le lesioni anatomiche che si riscontrano in caso di volvolo riguardano sia il peduncolo vascolare che la m. Il peduncolo può subire da 2 a 3 fino a 4 torsioni complete: in questo caso la circolazione si arresta e si verifica una trombosi venosa, precoce a valle, più tardiva a monte. Le lesioni della m. dipendono dal tempo di ostruzione più o meno completa del flusso sanguigno e vanno dalla semplice congestione venosa agli infarti multipli. Qualora

vi siano state delle torsioni incomplete precedenti si possono osservare zone di infarto bianco, emorragie sottocapsulari e parenchimali fino alla completa necrosi ischemica; se poi sopravviene un'infezione, si potrà osservare la gangrena settica della m. Esiste frequentemente un versamento peritoneale di tipo reattivo, o, in caso di rottura della capsula, francamente emorragico. Il versamento può secondariamente infettarsi con esito in peritonite. Talvolta, nella torsione viene interessata la coda del pancreas. Fenomeni di precedente perisplenite possono determinare aderenze con anse intestinali e conseguente occlusione intestinale, che può complicare il volvolo della m.

L'esordio è sempre improvviso, qualche volta preceduto da crisi dolorose di breve durata, che si ripetono, con o senza vomito. La sintomatologia si instaura rapidamente, caratterizzata da dolore addominale violento, difficilmente localizzabile, accompagnato da vomito. Lo stato del paziente denota grave sofferenza; la cute è pallida, le guance escavate; la frequenza del polso aumenta fino e oltre 120. Obiettivamente, esiste distensione dell'addome, che presenta dolorabilità alla minima pressione; la contrattura della parete addominale impedisce di apprezzare la m. e la percussione rivela un'ottusità declive. Lo sfondato di Douglas è vivamente dolente all'esame rettale. L'evoluzione è, evidentemente, verso lo shock, dipendente dall'emorragia, dalla peritonite, dalla concomitante occlusione intestinale. La diagnosi corretta è molto difficile da porre: molto spesso, l'intervento chirurgico viene praticato d'urgenza, con diagnosi di torsione di una cisti ovarica, di rottura di gravidanza extrauterina, di peritonite o di occlusione: la diagnosi viene precisata soltanto all'intervento. Talvolta, soltanto dopo aver ottenuto, con l'anestesia il rilasciamento della parete addominale, è possibile palpare la m. in sede atipica e aumentata di volume. L'intervento dev'essere praticato attraverso una via d'accesso che consenta un'agevole esplorazione dell'addome. Prima della splenectomia si deve evitare la detorsione, manovra che può determinare gravi conseguenze: è stata, infatti, osservata la morte improvvisa, o entro poche ore, in seguito a grave ipotensione; quest'ultima è probabilmente consecutiva a fenomeni di riassorbimento di metaboliti tossici che, al momento della detorsione, possono andare in circolo.

Malattie vascolari

Aneurisma dell'arteria splenica

Nell'ambito degli aneurismi addominali, l'aneurisma dell'arteria splenica è, come frequenza, secondo soltanto agli aneurismi dell'aorta. La vera incidenza, tuttavia, non è ben valutabile perché molti aneurismi sono asintomatici e non vengono diagnosticati. Sono più frequenti nel 3° e nel 7° decennio di vita, incidenza che riflette il reperto degli aneurismi rotti in gravidanza e il reperto occasionale nei pazienti anziani (10% tra i diversi aneurismi).

A differenza degli altri aneurismi, che prediligono il sesso maschile, risultano particolarmente frequenti nelle donne (75%), soprattutto pluripare: il 45% delle donne affette da questa patologia ha avuto sei o più gravidanze.

Tra le cause vengono, in ordine di importanza, la degenerazione della media, l'arteriosclerosi, le embolie di tipo micotico. Gli aneurismi congeniti sono rari e, in genere, multipli. Ancora più rare sono l'etiologia luetica e quella traumatica.

Invariabilmente, sono sacciformi e quando datano da lungo tempo possono presentare calcificazioni della parete.

Decorrono spesso asintomatici e, in questa fase, possono essere reperto casuale in corso di angiografie addominali. Il quadro clinico, quando è presente, è estremamente variabile e sfumato. Il sintomo più frequente è un dolore aspecifico in sede epigastrica e/o in corrispondenza dell'ipocondrio sinistro, talvolta con irradiazione all'apice della scapola sinistra. Si possono manifestare sintomi da espansione dell'aneurisma o da interessamento di organi vicini, che possono simulare altre affezioni, in genere digestive. Nel 50% dei casi, gli aneurismi dell'arteria splenica si rendono evidenti in fase di rottura, che può avvenire nella grande cavità peritoneale, più spesso nella retrocavità degli epiploon, o in un viscere circostante (stomaco, colon, intestino tenue); talvolta, nel retroperitoneo. L'emorragia, qualche volta, è temporaneamente arrestata dalla formazione di un ematoma, e la diagnosi, già difficile, è confermata soltanto dall'angiografia. Inoltre è di utile indirizzo diagnostico la presenza nei radiogrammi a vuoto di calcificazioni che si proiettano nel quadrante superiore sinistro.

Il trattamento è esclusivamente chirurgico e consiste nella splenectomia, in quanto non sono indicati interventi riparativi dell'arteria splenica. L'indicazione chirurgica di elezione è discussa da alcuni AA., che sottolineano quanto sia frequente l'incidenza dell'aneurisma splenico nelle autopsie delle persone anziane che non hanno presentato in vita alcun sintomo (10%). L'indicazione all'intervento è comunque assoluta nelle donne giovani e in gravidanza, nel corso della quale il rischio di rottura è particolarmente elevato (il 98% degli aneurismi diagnosticati in gravidanza sono, secondo Thompson, in fase di rottura); l'intervento di urgenza è gravato da una mortalità del 68%.

Per l'infarto della m., v. INFARTO (VII, 1788).

Traumi

Rientrano in questo capitolo le lesioni della m. caratterizzate da interruzione del parenchima, della capsula o dei vasi. Nonostante la m. sia protetta dalla gabbia toracica e dalla parete muscolare dell'addome, traumi, anche di lieve entità, possono determinare un sanguinamento abbondante a causa dell'estrema fragilità dell'organo. La classificazione più utile, dal punto di vista clinico, delle rotture della m. è basata sul tipo di trauma e sull'intervallo tra il momento del trauma e le manifestazioni evidenti della rottura.

Classificazione delle rotture spleniche

1) Traumi aperti:
   a) transaddominali;
   b) transtoracici;
2) traumi chiusi:
   a) rotture immediate;
   b) rotture ritardate;
3) traumi chirurgici e lesioni iatrogene
4) rotture spontanee.

Traumi aperti

Questo trauma predomina nelle casistiche di guerra. La lesione traumatica può essere semplicemente addominale, oppure toracica e interessare la m. attraverso il diaframma. Gli agenti traumatici possono essere armi bianche, oppure proiettili di arma da fuoco di diverso calibro e dotati di diversa energia cinetica. La lesione splenica può essere isolata, oppure vi può essere il cointeressamento di altri visceri o strutture: stomaco, rene sinistro, pancreas, colon, radice del mesentere, fegato. In caso di

ferite toracoaddominali sono necessariamente interessati la pleura, il diaframma e, frequentemente, anche il parenchima polmonare.

Traumi chiusi

Le condizioni in cui più frequentemente si verificano traumi chiusi dell'addome che determinano una rottura della m. sono rappresentati da incidenti stradali e da incidenti sul lavoro, specialmente agricolo, sia per l'uso delle macchine, sia per la presenza di animali che possono determinare il trauma. Nei bambini sono spesso in causa le cadute accidentali.

Le lesioni della m. si verificano, o per meccanismo diretto, quando il trauma interessa direttamente l'arcata costale o il quadrante superiore sinistro dell'addome, o per meccanismo indiretto, legato a un fenomeno di decelerazione brusca, per il quale gli organi parenchimatosi si animano di un'energia cinetica che è direttamente proporzionale al quadrato della velocità. Si verificano in questi casi impatti violenti contro superfici rigide, o trazioni a livello delle lamine vascolari o dei legamenti. La m., che è particolarmente fragile, è l'organo più frequentemente colpito da questi traumi. Nel 70% dei casi si associano fratture costali e/o lesioni del rene sinistro, del fegato o di altri visceri; frequente è la lesione della m. nei politraumatizzati. La rottura splenica può essere acuta, con immediato emoperitoneo, oppure ritardata (10%): in quest'ultimo caso l'intervallo tra il trauma e il fenomeno emorragico evidente può variare da un periodo di 48 h fino a 25 giorni. Il periodo di latenza è inferiore ai 7 giorni nel 50% dei casi. Il meccanismo della rottura ritardata è dovuto a un tamponamento temporaneo della lesione, o alla presenza di un ematoma sottocapsulare che successivamente si apre.

La mortalità per lesioni isolate della m., indipendentemente dall'etiologia, è del 9%: esiste, tuttavia, una differenza significativa tra la mortalità per rottura della m. nei traumi aperti e nei traumi chiusi: in questi ultimi è nettamente più elevata (30%) rispetto ai primi (15%) per la maggiore incidenza di lesioni associate, e soprattutto dei politraumatismi con interessamento cranioencefalico.

Traumi chirurgici e lesioni iatrogene

Lesioni accidentali della m. non sono rare durante interventi chirurgici, in particolare in corso di interventi sullo stomaco e sul colon sinistro in cui il trauma nel quadrante superiore sinistro è determinato dai divaricatori, da trazioni brusche sugli organi vicini, che producono lacerazioni della capsula.

Si possono, inoltre, verificare rotture della m. in corso di punture a scopo diagnostico, splenomanometrie e splenoportografie anche se queste tecniche sono oggi meno utilizzate.

Rotture spontanee o patologiche

Con questa dizione si intendono le rotture che si verificherebbero all'infuori del trauma, talora in condizioni particolari (gravidanza). Non tutti concordano sull'esistenza di tale entità clinica in quanto un'anamnesi accurata sarebbe sempre in grado di mettere in evidenza un trauma precedente, non ricordato dal paziente, che ricondurrebbe, pertanto, questi casi nel gruppo delle rotture ritardate.

In altre evenienze la rottura di m. si verifica in corso di febbre tifoide, maltese, sepsi; alcuni AA. spiegano tale fenomeno come causato da una lesione dell'endotelio vasale ad opera di endotossine circolanti responsabili di una soffusione emorragica intrasplenica, da cui si origina l'ematoma sottocapsulare, che successivamente può aprirsi.

Il fenomeno è comunque descritto più frequentemente in corso di mononucleosi infettiva e di malaria, ma tutte le malattie splenomegaliche possono esserne responsabili.

Anatomia patologica

In seguito al trauma si possono verificare lesioni che interessano la capsula, sotto forma di lacerazioni, oppure il parenchima con lesioni lineari o stellate, o lesioni vascolari per lacerazioni dei vasi brevi o del peduncolo vascolare proprio della m. Un'evenienza che si può verificare a seguito di traumi della m. è il fenomeno della splenosi, dovuto ad autotrapianto di frammenti di m. sulla superficie peritoneale: si tratta di una situazione di per sé asintomatica, che può, tuttavia, determinare aderenze, con possibili fenomeni di occlusione intestinale.

Sintomatologia

La sintomatologia delle lesioni traumatiche della m. è diversa a seconda della quantità e della rapidità della emorragia, della concomitanza di lesioni di altri organi, dell'intervallo tra il trauma e il momento dell'osservazione. L'aspetto clinico della rottura conclamata è quello dell'emoperitoneo (v.) e shock, con segni di reazione peritoneale generalizzata, che impone l'intervento di urgenza. Quando il fenomeno emorragico è meno abbondante, in particolare negli ematomi sottocapsulari, nei quali vengono a mancare i fenomeni evidenti dell'emorragia, acquistano importanza alcuni segni caratteristici e le indagini di laboratorio e strumentali. Il dolore è localizzato nel quadrante superiore sinistro dell'addome, il segno di Kerr (dolore irradiato alla spalla sinistra, dovuto all'irritazione diaframmatica), è presente in ca. il 40% dei casi, e può, inoltre, essere suscitato ponendo il paziente in posizione di Trendelenburg. Qualche volta, può essere messa in evidenza semeiologicamente la presenza di un ematoma della loggia splenica, con il rilievo di una massa palpabile e dolorabile, ottusa alla percussione.

Indagini di laboratorio possono rivelare l'anemia, che, tuttavia, nelle fasi precoci, può essere mascherata dalla emoconcentrazione e rendersi evidente soltanto negli esami successivi. Costante e precoce è, invece, l'aumento dei globuli bianchi, talvolta oltre i 15.000. La diagnosi radiologica può essere basata su indagini dirette e con mezzi di contrasto endoluminali e sull'angiografia.

Nel radiogramma diretto la dimostrazione di una frattura costale e soprattutto delle ultime coste di sinistra deve indurre il sospetto di rottura della m.; indicative possono essere: l'ipomobilità del diaframma, la presenza di un'ombra splenica aumentata, l'impronta sulla bolla gassosa dovuta all'ematoma perisplenico, lo spostamento mediale di questa o di tutto lo stomaco e il dislocamento della flessura splenica del colon verso il basso, confermabili con indagini con mezzo opaco baritato o idrosolubile. L'angiografia del tripode celiaco può risultare particolarmente utile nei casi di difficile diagnosi. Essa può dimostrare un'interruzione del margine della m. nella fase parenchimografica, presenza di stravasi di mezzo di contrasto in peritoneo libero o all'interno del parenchima splenico.

La paracentesi esplorativa nei quattro quadranti, che alcuni AA. considerano metodo di routine, non è senza rischi, specie nei casi con notevole distensione dell'addome, e nei soggetti nei quali sono probabili estese aderenze viscerali (pregressa laparotomia). Inoltre, la paracentesi esplorativa dimostra il sanguinamento solo nel

50% dei casi di rottura splenica. Migliori risultati e minori pericoli presenta il lavaggio peritoneale (v. LAVAGGIO). Comunque, queste metodiche debbono essere riservate ai casi nei quali l'indicazione all'esplorazione chirurgica è in discussione.

La tomografia assiale computerizzata e l'ecografia possono risultare utili nei casi dubbi, soprattutto nella diagnosi di ematoma intrasplenico.

Una volta che la diagnosi di rottura splenica sia stata formulata, l'intervento non deve essere ritardato, sia per arrestare al più presto l'emorragia, sia per prevenire emorragie più gravi, sia per evitare le rotture ritardate della m. negli ematomi intracapsulari. Il trattamento è rappresentato dalla splenectomia; nei bambini, tuttavia, quando è possibile, è necessario evitare l'intervento demolitivo, per le frequenti complicanze infettive postsplenectomia.

Flogosi

Suppurazioni

Le suppurazioni della m. sono molto rare nei nostri climi: si ritrovano invece con una certa frequenza nei paesi tropicali, dove sono in rapporto alle trombosi dei vasi splenici con infarto della m. in pazienti affetti da anemia a cellule falciformi. Le suppurazioni della m. sono, infatti, eccezionalmente primitive, di norma, si sviluppano su ematomi intrasplenici postraumatici, infarti, focolai emorragici, zone necrotiche. Possono anche essere conseguenti a suppurazioni di organi vicini, perforazioni di ulcere gastriche, neoplasie del colon e dello stomaco. Altre volte sono secondarie all'appendicite acuta o a varie malattie infettive quali la febbre tifoide, la brucellosi, l'endocardite settica maligna embolizzante, l'influenza, la sepsi puerperale, la colibacillosi. Agenti patogeni più frequentemente responsabili sono: strepto- e stafilococco, pneumococco, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, anaerobi. Le suppurazioni della m. si possono presentare sotto forma di ascesso solitario o di splenite acuta purulenta circoscritta, con le caratteristiche della tumefazione ascessuale molle e fluttuante, in cui esiste una cavità neoformata anfrattuosa e irregolare, che contiene cenci necrotici e un liquido denso, purulento, rossastro o bruno per il sangue commisto. Un'altra forma è la splenite acuta purulenta a focolai multipli caratterizzata da piccoli ascessolini giallastri e grigiastri sottocapsulari, che si osservano anche al taglio, disseminati nel contesto del parenchima splenico; all'esame istologico si riscontra un gran numero di granulociti neutrofili (fig. 25).

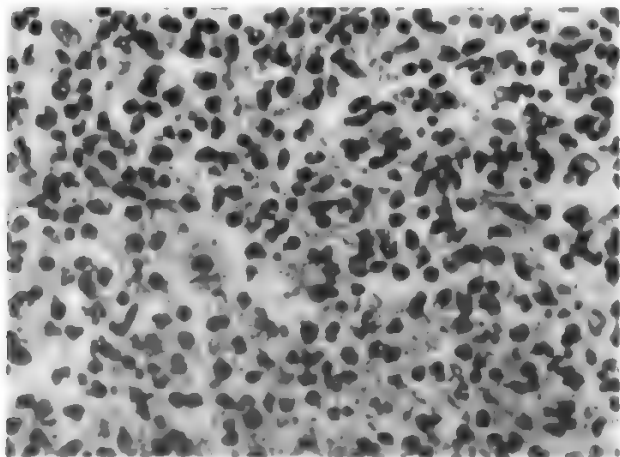



Fig. 25. Splenite acuta purulenta: l'esame istologico dimostra un gran numero di granulociti neutrofili. (*Collez. Ist. Anat. Patol., Univ. di Roma*).

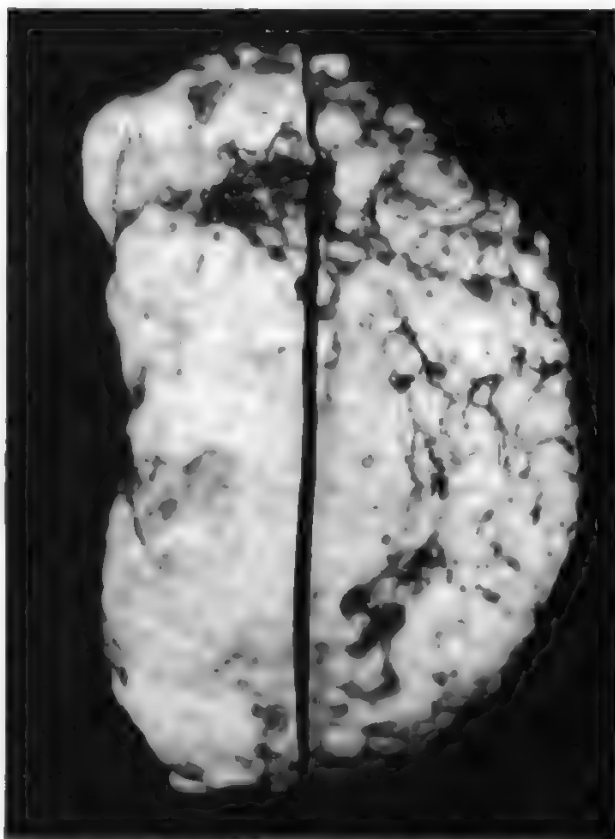



Fig. 26. Perisplenite fibrinosa: esito di flogosi della sierosa di rivestimento. L'essudato si è trasformato in una cotenna di aspetto *a zucchero candito*. (*Osservazione Ascenzi*).

I segni clinici sono quelli della flogosi suppurativa: febbre di tipo settico, accompagnata da brivido, dolore localizzato all'epigastrio e all'ipocondrio sinistro con irradiazione alla spalla omolaterale. La m. è palpabile, dolorabile e molle. Esiste una leucocitosi neutrofila. Si distinguono due quadri clinici: uno con una sintomatologia prevalentemente toracica, con dolore all'emitorace sinistro, dispnea, reazione pleurica evidenziabile anche all'esame obiettivo, immobilità dell'emitorace sinistro, confermato da una radiografia del torace che dimostra il versamento reattivo. L'altro quadro clinico è caratterizzato da una sintomatologia prevalentemente addominale, con dolore localizzato all'ipocondrio sinistro, edema della parete, contrattura muscolare, difesa, m. voluminosa, molle, elastica, dolorabile. La diagnosi di queste lesioni inconsuete è molto difficile: il più delle volte è fatta solo al tavolo operatorio. La puntura esplorativa ha un grande valore diagnostico, ma comporta anche notevoli rischi (empiema per apertura dell'ascesso splenico nella cavità pleurica, peritonite diffusa per apertura in quella peritoneale). Il rilievo di pus nella siringa obbliga all'intervento chirurgico immediato. La diagnosi si giova molto, attualmente, dell'ecografia e della tomografia assiale computerizzata, metodiche assolutamente esenti dalle complicanze della puntura.

Prognosi. – Una splenite suppurativa è, di per sé, una lesione molto grave per le numerose complicazioni che

presenta nel suo decorso rapidamente progressivo (empiema, peritonite, perforazione in un viscere cavo, emorragia) e per la coesistenza della malattia primitiva. Qualora non esistano particolari controindicazioni, il trattamento chirurgico è preferibilmente la splenectomia, ma quando questa è impossibile per le condizioni locali e/o per un gravissimo stato generale possono essere effettuate splenotomie di drenaggio.

Perispleniti
Sono le flogosi della capsula fibrosa dell'organo e possono essere acute e croniche. La flogosi perisplenica cronica può portare ad un ispessimento della capsula che a volte è così completo da avvolgere tutto l'organo: *m. a zucchero candito* (fig. 26).

Tubercolosi
La tubercolosi della m., molto rara, è sempre secondaria a forme linfadenitiche, polmonari o più raramente intestinali. Sono di competenza chirurgica le forme apparentemente primitive, caratterizzate da splenomegalia di notevole entità.

Istologicamente, alle alterazioni nodulari tipiche (fig. 27) si associano lesioni aspecifiche costituite da reazione eritromieloide, che simula una splenomegalia mieloide

Fig. 27. Tbc nodulare della m. (*Collez. Ist. Anat. Patol., Univ. di Roma*).

primitiva, e da fenomeni di macrofagia, che spiegano le manifestazioni di ipersplenismo.

Clinicamente la tbc splenica è caratterizzata da splenomegalia, cui si accompagnano, a parte i casi ad andamento acuto e a rapida evoluzione, perciò detti maligni, i sintomi dell'infezione tubercolare. L'interessamento ematologico si può manifestare sotto forma di poliglobulia o, più frequentemente, di reazione citopenica, facilmente interpretabile sulla base dell'ipersplenismo. Frequente il dolore all'ipocondrio sinistro dovuto alla perisplenite. Tra gli aspetti clinici si deve segnalare la possibile rottura della m. La biopsia epatica deve sempre completare l'intervento, per valutare l'interessamento del fegato.

Splenomegalia luetica
Di riscontro estremamente raro, la sifilide acquisita degli adulti, in genere nel periodo terziario, diviene di competenza chirurgica in quanto, in questa fase, la splenomegalia può raggiungere dimensioni notevoli. Si distinguono due principali aspetti anatomopatologici: la splenite sclerogommosa e la splenite interstiziale fibrosa, entrambe caratterizzate da marcate alterazioni perisplenitiche.

Clinicamente la m. è ingrandita, dura e dolente; forma e incisure sono conservate. Si associa sempre l'interessamento epatico; è descritta un'evoluzione cirrogena del fegato. Difficile è la diagnosi; la prognosi è sempre riservata per il carattere progressivo, l'eventuale danno epatico e le difficoltà terapeutiche.

La splenectomia trova indicazione in caso di fallimento della terapia medica specifica e se il dolore e gli altri disturbi soggettivi diventano insopportabili.

Cisti
Si distinguono in cisti vere, disontogenetiche e parassitarie, e pseudocisti della m. Le cisti di tipo *disontogenetico* possono essere dermoidi, epidermoidi ed endoteliali. Le *cisti dermoidi*, eccezionali, sono caratterizzate dalla presenza di peli, materiale sebaceo e tessuto cartilagineo. Più frequenti sono le cisti di tipo *epidermoide*, cosiddette per la presenza di una parete rivestita da epitelio stratificato di tipo malpighiano, con cellule superficiali ipercheratosiche che si desquamano all'interno della cisti, e senza apparati pilosebacei. L'aspetto epidermoide talvolta si riscontra solo in alcuni punti della capsula. Quest'ultima può avere un rivestimento di epitelio semplice o cubico o essere rappresentata soltanto da tessuto fibroso. Questi aspetti rendono difficile anche il riconoscimento istologico.

L'istogenesi delle cisti dermoidi ed epidermoidi della m. non è di facile interpretazione: l'inclusione di tessuto germinativo nella m. in tempi diversi dello sviluppo embrionario spiegherebbe le due diverse forme. Un'altra teoria sostiene la metaplasia epiteliale del mesenchima, e un'altra ipotizza la metaplasia di inclusioni peritoneali di origine traumatica.

Le *cisti endoteliali* sono cisti formate da diverse concamerazioni, colonnature e recessi, rivestiti di endotelio, a contenuto non ematico. La patogenesi da inclusioni peritoneali non è più accettata e si ritiene piuttosto debba trattarsi di malformazioni di vasi linfatici splenici: si tratterebbe, pertanto, di linfangiomi cistici a sviluppo progressivo.

È descritta, inoltre, una m. policistica, associata a fegato e polmone policistico.

Le *cisti parassitarie* sono meno rare delle cisti disontogenetiche, anche se la m. è una rara localizzazione della idatidosi (1-3%). Si tratta spesso di cisti secondarie a lo-

calizzazioni epatiche, con successiva disseminazione peritoneale a seguito di traumi o di interventi chirurgici. Possono essere primitivamente localizzate alla m., quando i filtri epatico e polmonare siano superati, e sono talora associate ad altre localizzazioni dell'idatidosi (rene, muscoli, ossa, etc.).

Le cisti raggiungono dimensioni varie e presentano le caratteristiche anatomopatologiche della cisti idatidea. Talvolta sono fertili e contengono scolici e cisti figlie, altre volte sono sterili. Di rado evolvono verso la guarigione spontanea, per apertura in un viscere cavo (stomaco, colon, vie escretrici urinarie); nel pericistio sono frequentemente riscontrati depositi calcifici. Più frequentemente danno luogo a complicanze, con fenomeni di suppurazione, apertura nel peritoneo, spesso determinata da un trauma; possono aprirsi anche nel cavo pleurico e nell'albero bronchiale. Sono descritte anche cisti da cisticerco.

Le *cisti false*, o pseudocisti, rappresentano l'evoluzione di numerose entità morbose, come ematomi postraumatici, infarti, cavità ascessuali. Sono costituite da una spessa capsula fibrosa, priva di rivestimento cellulare. Possono contenere sangue o suoi residui.

La sintomatologia, comune a tutte le formazioni cistiche della m., è caratterizzata da fenomeni dolorosi, turbe dispeptiche, fenomeni di compressione e massa palpabile. Il dolore è scarsamente localizzato, preesistente da diversi anni, con irradiazione alla spalla sinistra, aumenta nel decubito laterale e nell'inspirazione. La compressione da parte di una cisti a sviluppo prevalentemente addominale può essere responsabile di vari disturbi digestivi, come: vomito, anoressia, nausea, dispepsia, crisi subocclusive; possono aversi disturbi urinari per spostamento in basso del rene e inginocchiamento dell'uretere. Una cisti a sviluppo toracico può essere responsabile di dolore, tosse, dispnea da sforzo, emoftoe. Il paziente può avvertire, inoltre, la presenza di una massa addominale palpabile.

La diagnosi differenziale di sede si pone, soprattutto, con le formazioni cistiche della coda del pancreas, del rene, del surrene, del mesentere, del lobo sinistro del fegato o dell'ovaio; per la definizione di sede è di aiuto la scintigrafia splenica, con globuli rossi marcati con ^{51}Cr. Per la diagnosi sono stati utilizzati il pneumoperitoneo e il retropneumoperitoneo, metodiche oggi sostituite dalla ecografia e dalla T.A.C. In alcuni casi, può essere di ausilio l'angiografia addominale.

Tumori

I tumori primitivi della m., sia benigni che maligni, possono prendere origine da diverse strutture, e pertanto avere un'origine capsulare, trabecolare, vascolare, reticoloendoteliale e nervosa.

Fra i tumori benigni più frequenti bisogna ricordare gli angiomi, la cui maggiore incidenza è tra i 20 e i 50 anni, con apparente predilezione per il sesso femminile, nel quale assumono dimensioni maggiori, forse in rapporto a non ben definiti stimoli ormonali. Non si tratta di neoplasie in senso stretto, ma di amartomi che si distinguono in linfangiomi ed emangiomi di tipo capillare, cavernoso e cistico e in forme miste (linfoemangiomi). I linfangiomi cistici vengono spesso confusi con cisti disontogenetiche di tipo endoteliale. Tutti i tumori che insorgono nei linfonodi possono insorgere primitivamente nella m. La localizzazione splenica di un sarcoma è da considerare primitiva solo nei rari casi in cui non esistono altre localizzazioni al momento della diagnosi e nei 6 mesi successivi alla splenectomia. Altro elemento interessante dei sarcomi primitivamente splenici è rappresentato dal loro sviluppo, che è spesso lento, progressivo e locale, e che consente di avere un risultato favorevole dopo una splenectomia praticata precocemente. Si tratta, generalmente, di linfosarcomi e reticolosarcomi, più di rado di fibrosarcomi ed emangiosarcomi: a questi ultimi è attribuita la possibilità di dare metastasi epatiche. Macroscopicamente si distingue una varietà a nodi multipli, che invade la m. e affiora alla superficie della capsula e, al taglio, appare con noduli di diverse dimensioni, di colore bianco-giallastro, che possono confluire tra loro. Nella forma massiva il tumore sostituisce, in parte o totalmente, la m. con un tessuto biancastro, più o meno duro, che subisce, nella zona centrale, fenomeni di necrosi e/o di emorragia. La istologia patologica dei tumori della m. è di difficile interpretazione: accanto a fibrosarcomi a cellule fusate o rotonde, probabilmente originati dalla capsula e/o dalle trabecole, e a linfosarcomi di diverse varietà, non sono eccezionali i reticolosarcomi, originati dal sistema reticoloendoteliale, nella varietà fibrillare e afibrillare, e gli angiosarcomi caratterizzati da ampie lacune sanguigne limitate da cellule, probabilmente endoteliali, con atipie citologiche e della mitosi.

I tumori maligni secondari sono di raro riscontro nella m.; ma osservazioni statistiche su estese casistiche autoptiche hanno dimostrato che i carcinomi presentano ca. il 2% di ripetizioni spleniche, più frequentemente secondarie a neoplasie primitive del polmone (fig. 28) e della mammella.

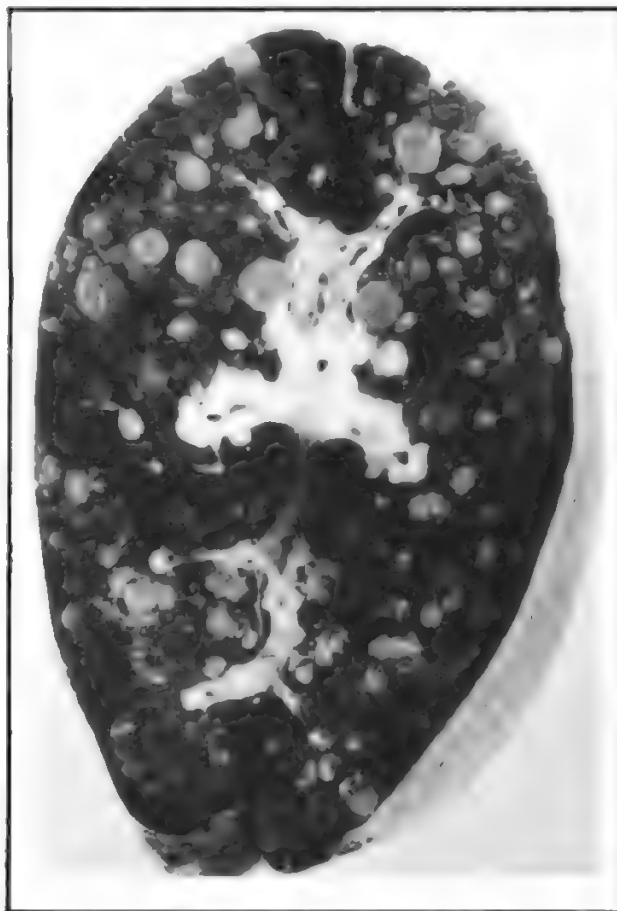



Fig. 28. Metastasi splenica di tumore primitivo del polmone. (*Osservazione Ascenzi*).

La maggior parte dei tumori benigni sono asintomatici, o presentano la stessa sintomatologia delle cisti, legata alle loro dimensioni. Caratteristici degli angiomi possono essere il soffio sistolico ascoltabile in corrispondenza della massa e i reperti angiografici. La complicazione più grave è rappresentata dalla rottura. Anche nelle neoplasie maligne la sintomatologia è legata alle dimensioni del tumore; per diverso tempo possono restare asintomatiche e solo fenomeni generali, quali la febbre alta e talvolta ondulante, l'astenia e il dimagrimento fanno sospettare la loro presenza. I segni ematologici possono essere diversi, dall'anemia con leucocitosi neutrofila a una citopenia da ipersplenismo, totale o selettiva. È stato osservato, in alcuni casi, un aumento delle α_2-globuline. La diagnosi preoperatoria non è sempre facile, ma può essere fatta con l'aiuto della scintigrafia splenica con emazie marcate, della laparoscopia, di un'angiografia selettiva, della ecotomografia e della T.A.C. Altri mezzi diagnostici indiretti possono contribuire a dimostrare la diffusione del processo neoplastico.

Il trattamento è sempre chirurgico, anche nelle forme maligne diagnosticabili come primitive, nelle quali esiste la possibilità di buoni risultati a distanza.

Bibliografia

Per la bibliografia, v. sotto col. 1588.

GIORGIO RIBOTTA E GIORGIO CITONE

CHIRURGIA

SOMMARIO

Indicazioni principali alla splenectomia

L'intervento di splenectomia rappresenta, in pratica, l'unico trattamento chirurgico nella patologia della m. Fanno eccezione alcune situazioni particolari, di cui si farà menzione in seguito. che richiedono un intervento di tipo conservativo.

L'atto chirurgico, di per sé, non presenta problemi particolari, se si prescinde da lesioni concomitanti, come nei politraumatizzati, o da malattie disabilitanti che siano alla base della patologia splenica, come le malattie ematologiche di tipo neoplastico.

Di maggior interesse, invece, è la problematica legata alle indicazioni della splenectomia, che si possono dividere in tre gruppi.

Indicazioni strettamente chirurgiche

Sono rappresentate da quelle situazioni patologiche che, schematicamente, sono comprese nella patologia chirurgica della m.: si tratta, pertanto, di lesioni nelle quali la splenectomia è indicata o di urgenza, oppure di elezione, per una patologia flogistica, parassitaria, displastica o neoplastica, localizzata soltanto alla m. Nei traumi, quando si pone la diagnosi di rottura di m., l'indicazione all'intervento d'urgenza è obbligatoria. Talvolta, non esiste una diagnosi precisa, e l'indicazione all'intervento chirurgico è data dalla diagnosi più generica di emoperitoneo: soltanto ad addome aperto, in presenza di una rottura di m., si pone l'indicazione a una splenectomia. Più difficile può essere la diagnosi di lesione della m. nei casi di ematoma intrasplenico, nel quale i segni della emorragia possono essere meno evidenti; tuttavia, se si sospetta una lesione di questo tipo, è opportuno praticare un'angiografia, ed eventualmente, se il sospetto viene confermato, la splenectomia, per non correre il rischio di una rottura secondaria della m.

Nella scelta della via di accesso per lesioni da trauma chiuso addominale o toracoaddominale si deve tener conto di eventuali e non infrequenti lesioni associate. La terapia antibiotica ha ridotto enormemente la mortalità operatoria in caso di ascessi splenici, che era del 25%. Non sempre, tuttavia, la splenectomia può essere effettuata agevolmente a causa di tenaci aderenze, o per il rischio di diffusione della suppurazione: in tali casi, può essere indicato un intervento di drenaggio mediante splenotomia, eventualmente associando la legatura preventiva dei peduncoli vascolari. Quando il processo suppurativo si fa strada verso la cute e si manifesta con i segni della flogosi, è preferibile dar esito al pus attraverso un'incisione.

In caso di cisti o pseudocisti, è necessario praticare una splenectomia. A causa delle dimensioni, talvolta si rende opportuno far precedere ai tempi della splenectomia un'evacuazione del contenuto della cisti mediante aspirazione con trequarti. Questa manovra, tuttavia, può essere dannosa in caso di cisti idatidee e/o in presenza di fenomeni di suppurazione. In caso di cisti, sono stati anche proposti interventi di marsupializzazione, drenaggio o enucleazione della cisti stessa, che tuttavia, attualmente, non trovano più ragione di essere eseguiti.

In caso di tumori primitivi della m., la splenectomia non pone problemi se si tratta di forme benigne; in quelle maligne la difficoltà sta nel porre con certezza la diagnosi di localizzazione primitiva: il solo criterio per questa diagnosi è rappresentato dall'assenza di qualsiasi altra localizzazione al di fuori di quella splenica: in simili casi, l'intervento di splenectomia è indicato, in quanto spesso i sarcomi splenici primitivi hanno uno sviluppo lento e locale, il che consente di sperare in un successo della splenectomia effettuata precocemente. È necessario asportare la catena linfonodale dei vasi splenici ed è indicato praticare interventi allargati con exeresi di altri organi, come la coda del pancreas, stomaco, parte del diaframma, lobo sinistro del fegato, in caso siano interessati dalla diffusione locale.

Indicazioni di ordine ematologico. Ipersplenismo

L'intervento di splenectomia trova indicazione in una vasta gamma di condizioni morbose che richiedono una stretta collaborazione con lo specialista ematologo, e nelle quali l'asportazione della m. è subordinata alla superattività della funzione splenica, che porta a un'accelerata rimozione di uno o di tutti gli elementi cellulari circolanti del sangue. L'azione della m., che risulta in una patologica riduzione di questi elementi, è stata attribuita a tre possibili meccanismi: eccessiva distruzione splenica degli elementi cellulari, normali e patologici; produzione splenica di un anticorpo che determinerebbe la distruzione delle cellule all'interno del sangue circolante; inibizione splenica del midollo osseo, che causerebbe la mancata maturazione e liberazione delle cellule.

Quest'ultima possibilità è una delle prime ipotesi formulate ed è stata a lungo discussa: attualmente, anche se i dati dimostrativi sono frammentari, non deve essere del tutto abbandonata. L'ipotesi immunitaria può spiegare alcune situazioni, ma spesso non è determinante ai fini

delle indicazioni, in quanto la produzione di anticorpi può continuare anche in assenza della m. L'interesse chirurgico per la funzione della m. è soprattutto rappresentato dal fatto che questo organo è una larga massa di tessuto reticoloendoteliale, che contribuisce alla rimozione degli elementi cellulari del sangue. Tale azione da parte della m. è facilitata dalle condizioni particolari del circolo splenico, che consentono l'eliminazione fisiologica di elementi figurati del sangue, quando questi siano alterati o invecchiati.

I rapporti tra la m. e le cellule ematiche circolanti sono meglio conosciuti, anche se non completamente, per quanto riguarda i globuli rossi. Le emazie, con il processo di invecchiamento, perdono, a causa del ridursi delle capacità metaboliche, alcune caratteristiche fisicochimiche che le rendono elastiche e capaci di modificarsi nel passare attraverso i sottili vasi del circolo splenico; la m., inoltre, sembra intervenire nel processo di invecchiamento in quanto, a livello dei cordoni della polpa splenica, esistono delle condizioni metaboliche sfavorevoli dovute alla riduzione del tenore di ossigeno e al basso tenore di glicoso. È noto che i globuli rossi trascorrono due giorni del loro ciclo nella m., che così accelera il fenomeno dell'invecchiamento. Questo spiega come, in presenza di eritrociti primitivamente alterati, le specifiche difficoltà della circolazione splenica possono determinare una loro distruzione prematura: questi casi pertanto possono giovarsi di una splenectomia. Quando esiste una splenomegalia, d'altra parte, il circolo intrasplenico diventa tortuoso e il tempo di permanenza è prolungato, con l'effetto che gli eritrociti si trovano per un tempo più lungo in condizioni metaboliche sfavorevoli. Analogamente, per quanto riguarda la serie bianca e le piastrine, esistono delle situazioni nelle quali la sequestrazione splenica è legata ad un aumento dell'attività da parte della m., e altre nelle quali l'aumentata rimozione effettuata dalla m. è dovuta alle alterazioni primitive dei granulociti e/o delle piastrine. La trombocitopenia che si verifica nelle malattie splenomegaliche è spiegata, sia da un aumento del sequestro, che raggiunge l'80%, sia dall'aumentata distruzione.

Questo complesso di fenomeni fisiopatologici viene denominato *ipersplenismo* (v.) e schematicamente è rappresentato da: *a*) splenomegalia, che può essere di etiologia ignota o secondaria a uno stimolo noto per la crescita della m.; *b*) anemia, leucopenia, trombocitopenia, o qualsiasi combinazione di queste, associate con l'iperplasia dei precursori midollari del tipo cellulare deficiente; *c*) correzione della citopenia ematica dopo splenectomia.

Esistono alcune classificazioni che, a seconda del tipo di patologia, dividono gli ipersplenismi in primitivi e secondari. Tuttavia, queste distinzioni non sono univocamente accettate e risultano spesso arbitrarie.

L'indicazione alla splenectomia in una situazione di ipersplenismo si basa sulla valutazione del sequestro e della distruzione delle cellule da parte della m. Un criterio di giudizio è la presenza di infezioni ricorrenti o di fenomeni emorragici; un altro è basato sulla valutazione dell'anemia, leucopenia e trombocitopenia. Tuttavia, l'attività di compenso del midollo osseo può a lungo mascherare il fenomeno del sequestro e della distruzione, che è più opportuno valutare direttamente: il che può essere ottenuto con sufficiente semplicità per i globuli rossi e le piastrine, marcati con ^{51}Cr, mediante valutazione della riduzione dell'emivita, o dell'entità del sequestro splenico in rapporto a quello epatico. Di scarsa utilità pratica, invece, la valutazione della sopravvivenza leucocitaria per la brevità della loro vita normale.

Alcune malattie nelle quali esiste un fenomeno di ipersplenismo sono di stretta pertinenza ematologica; in altre, invece, l'ipersplenismo è dovuto alla presenza di una splenomegalia di origine varia.

Pancitopenia e neutropenia splenica primitiva. – In alcuni casi in cui esiste una riduzione periferica o totale delle cellule circolanti, o selettiva dei neutrofili, è stata dimostrata l'efficacia della splenectomia. Da alcuni queste forme sono considerate gli unici ipersplenismi primitivi. L'indicazione è posta in base all'osservazione di una buona attività compensatoria del midollo in presenza di splenomegalia e, soprattutto, in base alla dimostrazione di una distruzione splenica selettiva.

Anemie emolitiche. – Nelle anemie emolitiche, il sequestro splenico è determinato da anomalie congenite o acquisite del globulo rosso. In tutte le forme il sequestro splenico è dimostrabile con il metodo delle emazie marcate con ^{51}Cr.

Frequente nelle anemie emolitiche la litiasi biliare: fatto che deve essere tenuto presente al momento dell'intervento, sia per la scelta della via di accesso, sia per la programmazione di uno studio colangiografico intraoperatorio.

Nella *sferocitosi ereditaria* il fatto patologico risiede nel globulo rosso, ed è rappresentato da alterazioni congenite della membrana eritrocitaria, per cui i globuli rossi, meno elastici, trovano difficoltà di passaggio a livello della polpa splenica, dove, inoltre, esistono le condizioni metaboliche sfavorevoli di cui già si è detto. Sebbene il danno cellulare non sia modificato dalla splenectomia, questa è l'unica terapia valida. Nei bambini l'intervento deve essere procrastinato fino al 4°-5° anno di vita, ad eccezione di quei casi che presentino ulcere degli arti inferiori refrattarie a ogni terapia.

Le medesime considerazioni sono valide per l'*ellissocitosi*, che, a causa della rarità dei fenomeni emolitici, solo raramente richiede l'intervento chirurgico.

Tra le anemie emolitiche ereditarie da difetti enzimatici quella da deficit di piruvatochinasi (PK) trova, talvolta, l'indicazione alla splenectomia. Non esiste indicazione, invece, per i deficit della glicoso-6-fosfatodeidrogenasi (G6PD).

Nella *talassemia*, l'alterazione è legata alla presenza di emoglobine patologiche per difetto di sintesi delle catene peptidiche. Generalmente, è sufficiente un trattamento con trasfusioni periodiche, che mantengono i livelli di emoglobina intorno a 10 g/100 ml. La splenectomia può essere indicata, anche se non modifica la patologia eritrocitaria, per ridurre il fabbisogno di trasfusioni, o quando la m. provochi disturbi per una splenomegalia di grado elevato.

Altre emoglobinopatie, come la malattia a cellule falciformi, rappresentano rare indicazioni alla splenectomia, in quanto trattabili con trasfusioni e ben sopportate. Le trombosi, che rappresentano una complicanza di questa malattia, possono interessare anche la m. con formazione di infarti o ascessi che possono richiedere l'intervento chirurgico (v. sopra: *suppurazioni*).

Nelle anemie emolitiche acquisite autoimmuni, la patogenesi è legata alla presenza nel siero di gammaglobuline, che hanno la capacità di agglutinare i globuli rossi; inoltre, i globuli rossi stessi sono ricoperti di proteine abnormi, come dimostrato dalla positività del test di Coombs, diretto e indiretto. Sia i globuli rossi con proteine abnormi che quelli agglutinati sono trattenuti e distrutti dal S.R.E., in particolare dalla m. Alla m. viene, inoltre, attribuito un ruolo nella produzione di anticorpi. La splenectomia è indicata quando la terapia corticoste-

roidea risulta inefficace, e quando sono necessarie dosi troppo elevate che possono provocare effetti collaterali indesiderati. Lo studio della captazione splenica permette di formulare un giudizio prognostico sulla splenectomia.

Nella porpora trombocitopenica idiopatica (morbo di Werlhof), di probabile etiopatogenesi autoimmune, la m. interviene sia nella produzione di anticorpi che nel sequestro di piastrine sensibilizzate: per questi motivi, trova indicazione la splenectomia. I risultati dell'intervento chirurgico nelle forme croniche sono buoni; tuttavia il trattamento corticosteroideo può essere efficace; pertanto, le indicazioni all'intervento nascono dall'insuccesso della terapia medica, oppure dalla ripresa della malattia, dopo la graduale sospensione del trattamento. Indicazioni di urgenza sono rappresentate dai segni di emorragia intracranica. Nel programmare il trattamento chirurgico si deve tener presente che molti pazienti sono stati sottoposti a terapia corticosteroidea per diverso tempo: pertanto, devono essere preparati con cortisone acetato la sera prima, e trattati con cortisone e. v. durante l'intervento.

Oltre alla splenectomia è necessaria una ricerca di eventuali m. accessorie, che possono rappresentare una causa di insuccesso a distanza e richiedere un ulteriore intervento chirurgico.

Nella porpora trombotica trombocitopenica, anch'essa a probabile etiologia immunitaria, la patologia fondamentale è rappresentata da fenomeni di trombosi ialina delle arteriole e dei capillari. Il decorso è rapidamente mortale; sono, tuttavia, riferiti casi che si sono giovati di trattamento associato con corticosteroidei e splenectomia. Altre indicazioni alla splenectomia, basate sulla presenza di un ipersplenismo, si verificano in una vasta gamma di situazioni patologiche che determinano splenomegalia. Queste situazioni vengono da alcuni definite come ipersplenismi secondari, in quanto ad etiologia nota.

Il meccanismo patogenetico è legato allo sviluppo del reticoloendotelio della m. dovuto a diversi stimoli: di tipo infiammatorio nella malaria, nel *kala azar,* nella sarcoidosi, nella tbc, nella sindrome di Felty; oppure alla patologia da accumulo del reticoloendotelio, come nelle malattie di Gaucher, Niemann-Pick e nelle istiocitosi X.

L'ipersplenismo può anche essere conseguenza dell'ipertensione portale, e quindi legato alla stasi del circolo splenico. Attualmente è del tutto abbandonato il concetto bantiano dell'azione lesiva splenica nei riguardi del fegato; pertanto, non esiste indicazione alla splenectomia nell'ipertensione portale. La splenectomia può essere eseguita in corso di interventi chirurgici derivativi, ma soltanto in base alla scelta della tecnica di derivazione, in quanto è stato osservato che, dopo uno *shunt* ben funzionante, le dimensioni della m. si riducono e anche l'ipersplenismo può scomparire o attenuarsi. In assenza di emorragia da varici esofagee, l'indicazione alla splenectomia si pone soltanto per i casi di ipersplenismo particolarmente grave: in questi, quando, dopo la splenectomia, permangono elevati valori di pressione portale, è opportuno associare uno *shunt* derivativo splenorenale, per evitare complicanze postoperatorie quali l'abbondante e rapido versamento ascitico e/o l'emorragia digestiva da varici esofagee.

V. anche: IPERSPLENISMO (VIII, 150).

Indicazioni per splenomegalia

Un terzo gruppo di indicazioni alla splenectomia è rappresentato dalle forme splenomegaliche, sia di origine ematologica che di altra origine, nelle quali la rimozione della m. è indicata sulla base dell'entità dei disturbi meccanici o vascolari.

In campo ematologico, indicazioni di questo tipo sono frequenti nelle policitemie primitive, nelle leucemie croniche, nei linfomi e nella metaplasia mieloide. Analogamente, l'indicazione dovuta a disturbi legati alla splenomegalia, anche senza ipersplenismo, si pone nelle malattie infiammatorie da accumulo del S.R.E. In tutte queste situazioni, inoltre, sono particolarmente frequenti le rotture, che costituiscono indicazione d'urgenza.

«Staging» dei linfomi

L'intervento di splenectomia è considerato parte integrante delle laparotomie diagnostiche ai fini dello *staging* della malattia di Hodgkin e degli altri linfomi.

Nel linfoma di Hodgkin, lo *staging* è basato sul rilievo che la malattia ha in genere esordio unifocale e si diffonde in maniera prevedibile alle strutture vicine. Il valore dello *staging* laparotomico risiede nel fatto che lo stadio è determinante ai fini della prognosi e della terapia, e dall'osservazione che i metodi precedenti per la valutazione dello stadio, basati sull'esame fisico, su indagini di laboratorio e radiografiche, erano notevolmente imprecisi. Il riscontro degli errori dello *staging* clinico si è avuto dopo l'introduzione dello *staging* laparotomico: è stata, infatti, osservata un'elevata percentuale di falsi positivi e falsi negativi, con un errore globale dello *staging* clinico del 42%. In particolare, per quanto riguarda la m., si rilevano il 38% di falsi negativi e il 36% di falsi positivi.

La metodica consiste in una laparotomia durante la quale, dapprima, si effettuano biopsie epatiche profonde nei due lobi; successivamente si procede alla splenectomia; infine, si prelevano linfonodi della loggia sopra- e sottomesocolica. Le sedi di prelievo sono segnalate mediante *clips* metalliche, al fine di indirizzare l'eventuale radioterapia. Nelle donne si completa l'intervento con la medializzazione delle ovaie per evitarne l'irradiazione. Le biopsie midollari sulla cresta iliaca completano lo *staging.*

La splenectomia come parte dello *staging* ha sollevato alcuni problemi, soprattutto nei bambini, a causa delle complicanze settiche. Attualmente, queste sequele sembrano verificarsi realmente soltanto nella prima infanzia, epoca in cui, pertanto, è consigliabile procrastinare l'intervento.

Indubbi, comunque, sono i vantaggi dello *staging*; inoltre, la splenectomia consente di ridurre il dosaggio della terapia radiante e l'entità della leucopenia e della trombocitopenia da essa provocate. Lo *staging* per i linfomi non-Hodgkin è ancora controverso, ed esiste la tendenza a praticarlo solo nei centri di alta qualificazione, ove si attua una terapia oltremodo aggressiva. Altri AA. considerano le alternative diagnostiche non invasive sufficientemente valide in quest'altra classe di linfomi.

V. anche: LINFOMI (VIII, 1907).

Anatomia chirurgica

La m., organo situato nell'ipocondrio sinistro, nella regione che prende il nome di loggia splenica, si proietta sul piano cutaneo in corrispondenza dell'emitorace sinistro, in una zona compresa tra il 7° e l'8° spazio intercostale, fino all'arcata costale. Presenta una disposizione obliqua dovuta al rapporto che la sua faccia convessa o laterale contrae con il diaframma; con la sua faccia anteromediale è in rapporto con lo stomaco; con la sua faccia posteromediale con il rene di sinistra e con il surrene; il polo inferiore della m. contrae rapporti con la flessura colica sinistra, con l'interposizione del legamento frenocolico, che rappresenta un mezzo di fissità tale da impedirne lo spostamento verso il basso; in corrispondenza dell'ilo si inseriscono i legamenti ga-

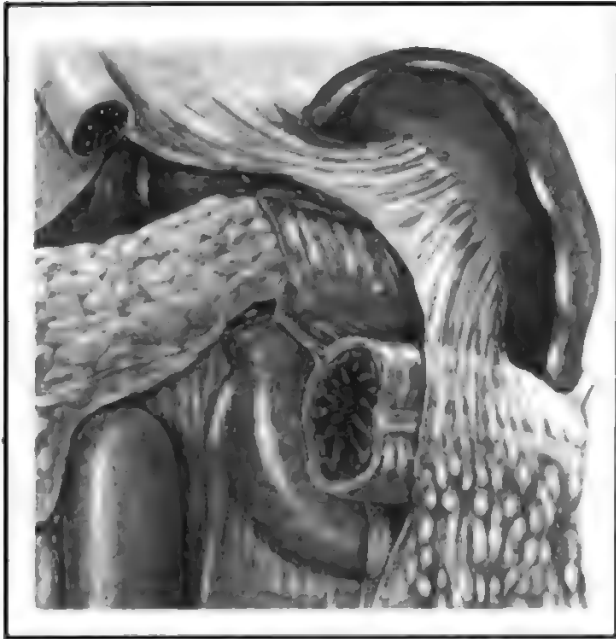



Fig. 29. Anatomia chirurgica della m.: sono messe in evidenza le riflessioni peritoneali in corrispondenza dell'ilo. (*Da Maingot, ridisegnata e modificata*).

strolienale e pancreaticolienale (fig. 29); nello spessore del legamento pancreaticolienale si trova la coda del pancreas, che assume un rapporto intimo con l'ilo della m. Nello spessore del legamento gastrolienale decorrono i vasi brevi. Il polo superiore è connesso con il diaframma per mezzo del legamento frenolienale.

L'irrorazione arteriosa della m. deriva dall'arteria splenica, che ha un decorso da destra verso sinistra e dal basso verso l'alto lungo il margine superiore del pancreas; in prossimità dell'ilo si suddivide in numerosi rami che presentano una distribuzione di tipo terminale. Le arterie gastriche brevi prendono origine dall'arteria del polo superiore della m. L'arteria gastroepiploica sinistra, che, normalmente, nasce dal tronco dell'arteria splenica, talvolta prende origine da uno dei rami di suddivisione, decorre lungo il polo inferiore della m. e irrora parte della grande curvatura dello stomaco e il grande omento. La vena splenica si forma dalla confluenza dei rami che lasciano l'ilo della m., ha un decorso rettilineo dall'esterno verso l'interno, dorsalmente al pancreas, si anastomizza con la vena mesenterica superiore per formare la vena porta; riceve nel suo decorso la vena mesenterica inferiore.

I linfatici della capsula affluiscono ai linfonodi dell'ilo, che, a loro volta, drenano nei linfonodi lungo l'arteria splenica, e in quelli del tripode celiaco.

Tecnica della splenectomia

La splenectomia, intervento di per sé esente da particolari difficoltà quando la m. non è molto ingrandita e/o aderente e quindi, munita di un peduncolo abbastanza lungo, facilmente esteriorizzabile, può diventare un intervento indaginoso a causa del volume dell'organo, la profondità dell'ipocondrio sinistro, la presenza di aderenze posteriori e diaframmatiche. Pertanto, vengono distinte due tecniche diverse di splenectomia, a seconda che si tratti dell'exeresi di una m. di volume normale, o anche aumentata di volume, ma senza aderenze; ovvero di una m. gigantesca e/o fissa per aderenze e perisplenite. Per quanto riguarda la via di accesso, sono descritti diversi tipi di incisioni addominali e toracoaddominali (fig. 30). Le incisioni addominali possono essere verticali, oblique sottocostali, oblique perpendicolari all'arcata costale e trasverse sottocostali. Le incisioni verticali, a loro volta, possono essere mediane, paramediane, transrettali sinistre, pararettali sinistre. L'incisione mediana epigastrica, più o meno prolungata al di sotto dell'ombelico a seconda della necessità, rappresenta la via di accesso che offre le maggiori possibilità e gli svantaggi minori. Gli AA. che preferiscono, in genere, questa via di accesso suggeriscono di praticare all'inizio una laparotomia sopra- e sottombelicale senza estendere l'incisione verso l'apofisi xifoide, e dopo aver esplorato la m., e valutato la sua fissità, la sua grandezza, nonché la profondità della loggia splenica, a seconda delle situazioni, di ampliare l'incisione mediana verso l'apofisi xifoide, ovvero di proseguire l'incisione obliquamente verso il torace, generalmente in corrispondenza dell'8° spazio intercostale, realizzando così un'incisione combinata toracoaddominale. Le incisioni oblique sottocostali, raccomandate da alcuni AA. in quanto possono, in caso di necessità, essere prolungate, oltre che verso il basso, anche verso l'alto, presentano due inconvenienti: interrompono l'innervazione della parete e, in caso sia necessario esplorare altri visceri, non permettono una buona visione della cavità addominale; le incisioni perpendicolari all'arcata costale rispettano l'innervazione e permettono facilmente un ingrandimento verso il torace. Esistono inoltre le incisioni orizzontali, rappresentate da incisioni trasverse epigastriche, che, interrompendo ambedue i muscoli retti dell'addome, permettono di accedere in caso di necessità, alle vie biliari, come spesso si deve nelle splenectomie per it-

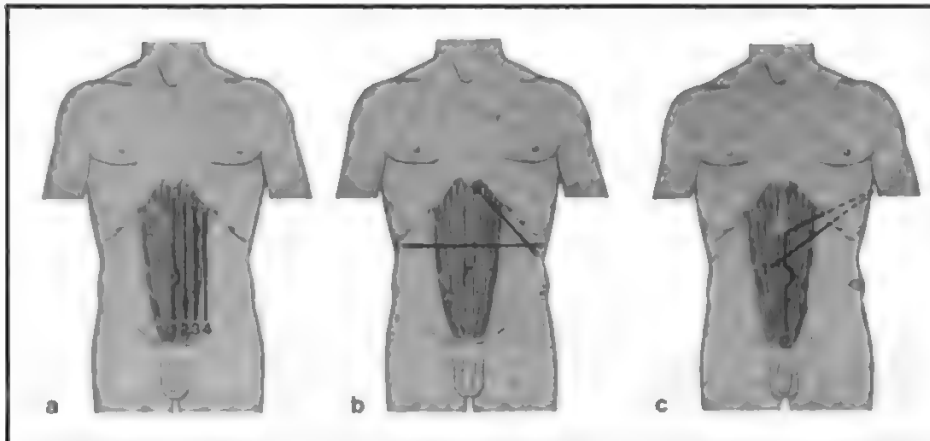



Fig. 30. Le diverse incisioni per l'accesso alla m. *a*) Incisioni laparotomiche verticali: 1) mediana; 2) paramediana sinistra; 3) transrettale sinistra; 4) pararettale sinistra. *b*) Incisioni laparotomiche trasversali e oblique: 1) orizzontale epigastrica; 2) obliqua sottocostale. *c*) Incisioni laparotomiche allargabili al torace: 1) toracofreno-laparotomia sinistra sull'8° spazio; 2) laparotomia mediana sopra- e sottombelicale esplorativa trasformabile in toraco-freno-laparotomia.

Fig. 31. Tecnica della splenectomia: incisione del peritoneo parietale lungo il margine posteriore della m. Questo tempo è preliminare alla mobilizzazione della m.

tero emolitico. Praticata comunque l'incisione laparotomica, secondo alcuni AA., è consigliabile, in ogni caso, aprire la retrocavità degli epiploon e reperire il peduncolo splenico al fine di tenere sotto controllo eventuali emorragie importanti. Il primo tempo della splenectomia è l'esteriorizzazione della m., agevole se il peduncolo è lungo, un po' più difficile se esso è corto. Si incide il peritoneo parietale lungo il margine posteriore della m., dal polo superiore all'inferiore, e si liberano i poli dalle loro rispettive connessioni con il diaframma e con l'angolo colico sinistro (fig. 31). Si apre, quindi, lo spazio retropancreatico, e ciò permette di scollare facilmente la m. dal piano posteriore e di esteriorizzarla dall'incisione per realizzare la legatura posteriore del peduncolo sotto il controllo della vista (fig. 32). Si mette in tensione il legamento gastrosplenico e si procede alla legatura separata e sezione dei vasi brevi, facendo attenzione a che la legatura non cada troppo vicina alla parete gastrica per evitare la possibilità di necrosi ischemiche parcellari della grande curvatura. La legatura dei vasi splenici deve essere fatta separatamente, eseguendo prima la legatura dell'arteria e poi quella della vena. Particolare attenzione va riservata alla coda del pancreas, che, specialmente in caso di peduncoli corti, si trova in intimo contatto con l'ilo splenico. Questo tempo è reso più agevole se lo scollamento posteriore ha compreso, per un tratto sufficientemente lungo, la coda o anche il corpo del pancreas.

Si effettua il controllo dell'emostasi sulla superficie di

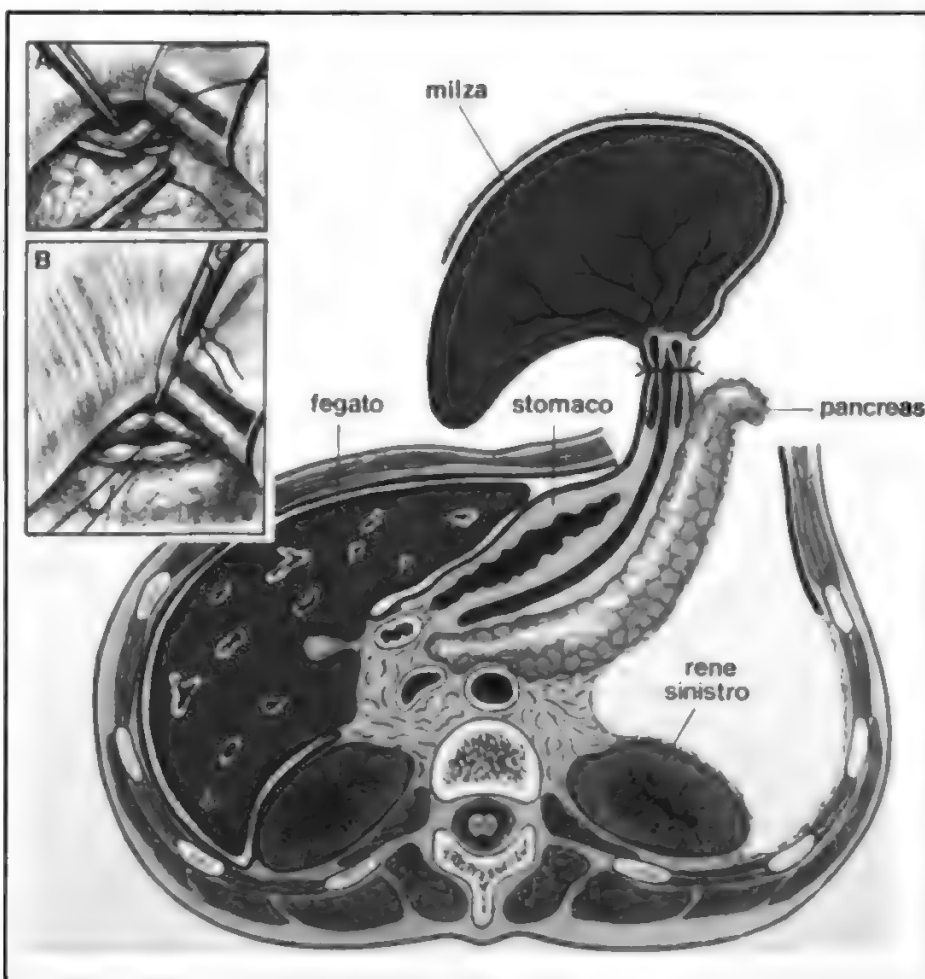



Fig. 32. Tecnica della splenectomia: lo schema dimostra che la mobilizzazione della coda e del corpo del pancreas consente di portare la m. fuori della cavità addominale e di liberare accuratamente i vasi dai loro intimi rapporti con la coda del pancreas. I vasi vanno legati separatamente. *A* e *B* mostrano la tecnica della legatura preventiva dei vasi splenici sul margine superiore del pancreas. (*Da Maingot, ridisegnata e modificata*).

sezione del peritoneo e del legamento gastrosplenico, dove qualche piccolo vaso può ancora sanguinare.

Quando ci si trova di fronte a m. particolarmente voluminose, e soprattutto a m. aderenti, la mobilizzazione delle quali rischia di lacerare la capsula, è più opportuno praticare la legatura preventiva del peduncolo splenico. Questa può essere eseguita aprendo la retrocavità a livello dell'epiploon gastrosplenico e legando i vasi brevi, con circospezione, perché questi sono spesso tortuosi, aumentati di calibro e particolarmente fragili.

Successivamente si sposta lo stomaco verso destra e si riconoscono i vasi splenici al di sopra del corpo del pancreas, dove vengono legati. Solo dopo questa legatura si procede alla mobilizzazione della m. sezionando le aderenze, con la garanzia che un'eventuale lacerazione della m. non comporta un sanguinamento eccessivo. I successivi tempi dell'intervento sono analoghi alla tecnica precedentemente descritta.

I tubi di drenaggio rappresentano una possibile via di ingresso alle infezioni; purtuttavia, in splenectomie di m. particolarmente aderenti, in cui si sia avuto abbondante sanguinamento, e quando è possibile che nella loggia splenica si raccolga liquido sieroematico, è opportuno porre un tubo di drenaggio fenestrato di un calibro discreto, in posizione declive e in aspirazione continua: drenaggio che, in ogni caso, deve essere tolto il più precocemente possibile.

Nelle indicazioni ematologiche si deve sempre ricercare la presenza di eventuali m. soprannumerarie, che, in genere, si trovano lungo i vasi splenici, nel legamento gastrosplenico, nell'omento, nel mesentere (fig. 24).

Complicanze della splenectomia

Alcune complicanze postoperatorie legate alla splenectomia possono essere evitate con una tecnica accorta. Le fistole pancreatiche possono essere conseguenza della legatura accidentale in blocco della coda del pancreas. Possono verificarsi anche lesioni del colon e dello stomaco: nel caso in cui si siano praticate legature troppo vicine alla parete gastrica è opportuno, alla fine dell'intervento, «affondare» per precauzione queste legature, responsabili, qualche volta, di necrosi parcellari e di perforazioni.

Le emorragie postoperatorie raramente sono dovute alla mancata tenuta della legatura di un vaso di grosso calibro; più spesso provengono da piccoli vasi del legamento gastrosplenico o della loggia splenica.

Molto rari sono i fenomeni occlusivi o subocclusivi per aderenze dell'intestino con le superfici speritonealizzate.

L'elevazione febbrile postoperatoria è la complicanza più frequente e caratteristica. Può essere dovuta a pleurite reattiva e/o a processi infettivi del polmone favoriti dalla ipomobilità del diaframma; altre volte, la febbre è dovuta alla formazione di ematomi, o poi di ascessi della loggia splenica, e, in questo ultimo caso, avrà un andamento suppurativo.

Particolarmente caratteristica è la sindrome da ipertermia precoce, che insorge, generalmente, tra la 2ª e la 4ª giornata postoperatoria; la febbre raggiunge livelli molto elevati, e può persino dare fenomeni di shock con mortalità postoperatoria. La patogenesi di questa sindrome rimane ancora oscura.

Sono descritte, inoltre, trombosi portali dipendenti dalla estensione del processo tromboflebitico della vena lienale e più frequentemente, tromboflebiti delle vene degli arti inferiori dovute all'aumento delle piastrine che si verifica dopo la splenectomia. A scopo preventivo viene suggerito, da alcuni AA., di praticare una terapia con anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici, non da tutti condivisa.

Conseguenze della splenectomia

Dopo la splenectomia compaiono, nel sangue periferico, modificazioni caratterizzate dalla comparsa di corpi di Howell-Jolly e da un aumento dei reticolociti. Si osservano, generalmente, un aumento delle piastrine e leucocitosi, che compaiono subito dopo l'intervento e possono perdurare, successivamente, anche per molti mesi.

Fenomeni di sepsi sono descritti come particolarmente frequenti: si calcola un'incidenza 200 volte maggiore rispetto alla popolazione normale; tuttavia, questi fenomeni sembrano piuttosto legati alla patologia di base che non alla splenectomia in sé. Infatti le sepsi sono più frequenti in pazienti con anemie aplastiche, neoplasie, talassemia. Possono anche essere in relazione a trattamenti radioterapici o chemioterapici adiuvanti.

Dopo splenectomia, sono descritti deficit immunologici dimostrati da una scarsa risposta immunitaria agli antigeni, da una mancanza dei fattori che promuovono la fagocitosi, da una riduzione delle IgM. Questi aspetti sono particolarmente importanti nella prima infanzia e giustificano la cautela con cui è posta l'indicazione alla splenectomia prima dei 5 anni.

Bibliografia

Bilski-Pasquier G., Zittoun R., *Organ. Hematopoietiques*, 1967, **2**, 1.

Davis-Christopher, *Textbook of Surgery*, 1977, Saunders, Philadelphia.

Eicholz L., *Volvulus de l'estomac, de la vésicule biliaire et de la rate*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale — Abdomen*, 10-1974, 24.058 C-10.

Grosdidier J., Boissel P., *Contusion et plaies de l'abdomen*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale — Estomac*, 4-1977, 9007 A-10.

Julien M., *Splénectomie*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale — Appareil digestif*, 2-1974, 40750.

Leevy C. M., Britton R. C., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1970, **170**, 1.

Maingot R., *Abdominal Operations*, 1974, Appleton-Century-Crofts, New York, p. 671.

Schwartz S. I., *Principles of Surgery*, 1979, McGraw-Hill, New York.

Stanley J. C., Thompson N. W., Fry W. J., *Arch. Surg.*, 1970, **101**, 689.

Sweet D. L., Kinnealey A., Ultmann J. E., *Cancer*, 1978, **42**, 957.

Veronesi U., Musumeci R. *et al.*, *Cancer*, 1974, **33**, 446.

Williams W. J., *Haematology*, 1972, McGraw-Hill, New York.

GIORGIO RIBOTTA E GIORGIO CITONE

MIMA GENERE

La descrizione degli organismi gramnegativi aventi la caratteristica di «mimare» altre specie microbiche e in particolare *Neisseria* ed *Haemophilus*, distinguendosene peraltro per particolari caratteri colturali, morfologici (in coltura stessa) e biochimici, venne fatta negli anni '40 da De Bord, il quale propose una nuova tribù in appendice alle *Parvobacteriaceae*, quella delle *Mimeae*, comprendente tre generi: *Mima* (specie: *Mima polymorpha*), *Herellea* (specie: *Herellea vaginicola*) e *Colloides*. Quest'ultimo è stato successivamente allontanato dalla tribù suddetta, essendo identificabile con il genere *Citrobacter*, mentre per gli altri due (*Mima* e *Herellea*) ferve ancora la discussione se abbiano dignità di esistenza. Nell'8ª ed. del «Bergey's Manual of Determinative Bacteriology», del 1974, essi sono considerati sotto il genere *Acinetobacter*, comprendente la sola specie *Acinetobacter calcoaceticus*. Vengono considerati sinonimi di tale specie sia i ceppi produttori di acido (*Herellea vaginicola*, *Bacterium*

anitratum, Neisseria winogradsky, Acinetobacter anitratum, Moraxella glucidolytica), sia i ceppi non produttori di acido (*Mima polymorpha, Moraxella lwoffi, Acinetobacter lwoffi*).

In anni più o meno recenti sono apparse varie pubblicazioni riguardanti l'isolamento di *Mima* (o di *Herellea*) da materiale umano, nelle quali essi sono ritenuti batteri patogeni facoltativi, capaci di determinare, in particolari condizioni, manifestazioni di malattia anche grave.

Mima polymorpha è un germe gramnegativo di forma coccoide (a diplococco simulando una *Neisseria*) all'esame microscopico del materiale patologico (secreto uretrale, liquido cefalorachidiano), donde la possibilità di «mimare» una uretrite gonococcica, rispettivamente una meningite meningococcica; nelle colture invece assume facilmente aspetto bastoncelliforme o addirittura filamentoso (mimando quindi un emofilo); è immobile, strettamente aerobio, non riduce i nitrati, non produce pigmento, utilizza il citrato, e fermenta il glicoso 1% e il lattoso 10%, mentre non attacca il lattoso 1%; non produce H_2S; forma in agar colonie lisce, lucenti, a volte di aspetto mucoso. La sua crescita anche su terreni comuni e a temperatura ambiente lo differenzia nettamente da *Neisseria* e da *Haemophilus*, la mancata riduzione dei nitrati la separa dalle *Enterobacteriaceae*. Sono stati studiati vari antigeni somatici e capsulari. Cary e coll. (1958) hanno studiato la possibilità di una diagnosi sierologica rapida su vetrino per la differenziazione da *Salmonellae, Shigellae, Escherichia coli, Alcaligenes, Pseudomonas* e *Achromobacteriaceae*.

I casi di malattia da *Mima* sono rari e isolati (mai epidemici): risultano descritte alcune diecine di casi di meningite, di sepsi (con letalità 30-40%), di congiuntivite purulenta e di uretrite, infine singoli casi di otite, sinovite, ascessi cerebrali. La presenza del germe sembra ubiquitaria, essendo stati descritti tali casi nei vari continenti. È probabile che casi di meningite o di altre affezioni siano stati misconosciuti e confusi con patologia da altri germi. Ciò ha particolare importanza nel caso delle meningiti, in quanto, a differenza delle Neisserie, sensibili a penicillina e cloramfenicolo, *Mima* non lo è (essendo a volte sensibile a tetracicline, a volte a kanamicina o polimixina B). Da tale errata interpretazione etiologica potrebbe venire frustrato il beneficio terapeutico.

Bibliografia

Cary S. G. *et al.*, *J. Bacteriol.*, 1958, **75**, 43.
De Bord G. C., *J. Bacteriol.*, 1939, **38**, 119.
De Bord G. C., *Iowa State College J. Sci.*, 1942, **16**, 471.
De Bord G. C., *J. Lab. Clin. Med.*, 1943, **28**, 710.
Lennette E. H., Balows A., Hausler W. J., Truant J. P. eds., *Manual of Clinical Microbiology*, 1980, 3 ed., Amer. Soc. for Microbiology, Washington.
Steel K. J., Cowan S. T., *Ann. Inst. Pasteur*, 1964, **106**, 479.

PAOLO TOLENTINO

MIMICA

F. *mimique*. - I. *mimic*. - T. *Mimik*. - S. *mímica*.

Con il termine mimica viene indicato il complesso dei movimenti espressivi del volto e, secondo alcuni, anche del corpo (pantomimica o gestica), che — di momento in momento — può riferirsi a uno stato d'animo (o, meglio, *essere* quello stato d'animo) oppure assumere una valenza comunicativa. Il pliniano «*profecto in oculis animus habitat*», pur riferendosi prevalentemente allo sguardo, comprende anche gli innumerevoli movimenti del volto, la cui muscolatura è finemente innervata dal nervo facciale (corrugamento delle sopracciglia, strizzamento degli occhi, ammiccamento, sogghigno, movimenti delle labbra, delle ali del naso, delle gote, etc.).

Le capacità mimiche sono diversissime nei singoli individui e nelle varie età della vita e sovente rispecchiano non solo lo stato d'animo del momento ma anche la tipologia caratteriale sia individuale che di base (cioè del gruppo).

Non si considerano appartenenti alla m. né i tic né quei fenomeni somatici che accompagnano o seguono processi psichici in modo automatizzato, anche se a volte possono darci in modo singolarmente efficace la comprensione immediata dell'accadere psichico (ad es. l'arrossire, il tremare, l'impallidire). Si è concordi nel ritenere che neppure i movimenti volontari abbiano a che fare con la m., *sensu stricto*, in quanto essi hanno uno scopo, mentre i movimenti mimici dovrebbero essere sempre senza scopo e involontari: dalla m. propriamente detta esula infatti l'intenzione di indicare agli altri il proprio stato d'animo. Componenti mimiche sono però presenti anche nei movimenti volontari e nel linguaggio, come lato espressivo involontario, forse insopprimibile, accanto al contenuto intenzionale, finalistico.

Anche nella m. degli attori, infatti, accanto al fattore volontario che la determina e ne condiziona l'artificiosità, c'è sempre un elemento di immediata spontaneità in rapporto alla maggiore o minore immedesimazione col personaggio che l'attore rivive sulla scena e con cui parzialmente s'identifica.

La m. ha costituito, fin dai tempi di Lavater e poi soprattutto con Klages, proficuo campo di indagine per lo studio della *comunicazione* interpersonale, studio fattosi particolarmente vivace negli ultimi decenni; la m. con un'accentuazione della componente intenzionale viene considerata (Birdwhistell) come uno dei modi fondamentali (insieme con la gestica) di comunicazione non-verbale (Critchley).

Il tratto mimico (e gestuale), astratto dal contesto situazionale, non ha propriamente significato; lo acquisisce invece, *gestalticamente*, se inserito in una situazione globale di comportamento espressivo: solo in *quello* sfondo, *quella* figura (*quel* comportamento non-verbale) ha *quel* significato, che può anche essere irriducibilmente ambiguo, ma nondimeno sempre significante (come ad es. nella m. di certi schizofrenici).

Come in tutti i tipi di comunicazione non-verbale, anche nella m. l'informazione viene colta per *analogia*, cioè senza la convenzionale codificazione propria del linguaggio (verbale). Mentre certi segmenti informativi possono essere trasmessi meglio con la codificazione, altri esigono il sistema analogico: i sentimenti, gli stati emotivi, gli affetti si esprimono attraverso una comunicazione (mimico-gestuale) difficilmente traducibile in parole: si pensi solo al sorriso, alla risata, al broncio, al pianto.

L'influenza reciproca, l'interdipendenza dei due tipi di comunicazione è indubbia. Il gesto che sottolinea la frase non è superfluo nell'informare, anzi, a volte, è essenziale: perentorio, sfumato, suadente, ambiguo, fuorviante, inequivocabile, di supplica, di ripulsa, di sgomento; esso sempre contribuisce all'esattezza dell'informazione. A volte questa stretta interdipendenza cade, come ad es. nel controllo emotivo, nella finzione, nell'impersonale; in campo patologico l'esempio più evidente può essere fornito dalla dissociazione verbo-mimica dello schizofrenico.

La minuta e precisa descrizione dei tratti mimici e gestuali del comportamento (ad es. la stretta di mano, il sorriso, la smorfia, il linguaggio delle gambe, etc.) è compito difficile e allettante della fenomenologia descrittiva e a volte consente di accedere in

modo singolarmente fecondo al «mondo del vivere» (*Lebenswelt*) dell'individuo e ai suoi modi di coesistenza: l'apporto delle arti figurative è qui immenso.

Una delle classificazioni più seguite dei tipi non verbali di comunicazione è quella di Ruesch e Kees. Malgrado le inevitabili lacune, tale classificazione mantiene ampia utilità come schema introduttivo e di ordinamento per lo studio sistematico della comunicazione non-verbale. Qui, invero, la presenza della *metacomunicazione* (cioè del complesso di istruzioni che accompagnano un messaggio) è necessaria e costante; è per questo che il comportamento mimico, gestuale, espressivo (ad es. lo sguardo, il gesto nella conversazione), serve a identificare con maggiore rapidità e vivezza le persone impegnate in una comunicazione. Si può anzi affermare che la differenza profonda esistente sul piano verbale tra codificazione e istruzione (metacomunicazione) viene praticamente ad annullarsi nell'ambito della comunicazione non-verbale. Nella m., quindi, il contenuto di un messaggio può informare meno chiaramente di quanto non avvenga in un'informazione verbale, ma l'istruzione che vi si accompagna è più esauriente (ad es. il gesto di insulto). Eccezione a ciò sono, forse, il linguaggio mimico-gestuale dei sordomuti, cui inerisce essenzialmente significato informativo (si parla di «occhi capaci di udire»), il linguaggio a segni delle comunità primitive, il linguaggio occupazionale a segni (ad es. fra operai di una rumorosa industria tessile), il linguaggio segnico simbolico gestuale (ad es. delle danzatrici indiane o balinesi): «vi sono gesti che hanno lingua, mani che hanno bocca, dita che hanno voce».

Il *pianto* e il *riso* vengono considerati espressioni mimiche particolari, fenomeni precipui del comportamento umano (cfr. Critchley).

Lo scoppio di riso immotivato, il tremore del mento, il singhiozzare, da un lato; il pianto rituale delle prefiche, il mimo, la pantomima (si pensi a Marcel Marceau) dall'altro, rappresentano i due estremi polari (emotivo e culturale) del linguaggio mimico.

Anche alcuni movimenti ripetuti ritmicamente possono venir considerati mimici.

Le modalità mimiche della comunicazione sono infinite. Sul piano classico della «teoria dell'espressione» (Klages, Gruhle) si possono descrivere con cura alcune principali realizzazioni mimiche, specie nello sguardo e nel volto: la m. della noia, del disprezzo, dello stupore, dell'ammirazione, del ribrezzo, dell'interesse, dell'ironia, del dispiacere, del dolore, della soddisfazione, etc. In ogni caso la m. si realizza in moduli motori ampiamente «personali», irriducibili a schemi. Modellandosi su ogni attività psichica, i movimenti mimici, non intenzionali ma relazionati alla personalità e ripetuti, fin dalle primissime età della vita (*«incipe, parve puer, risu cognoscere matrem»*), lasciano le loro tracce nella fisionomia (Piderit); e ognuno acquisisce e ha la sua forma personale o stile mimico, il suo modo particolare di gestire. Il gioco muscolare della m., che può presentare ampie variazioni, anche razziali (i cinesi avrebbero, secondo Wagenseil, possibilità mimico-funzionali molto più ampie degli europei) è stato oggetto di interessanti studi, ad es., di Duchenne, F. Lange, K. Leonhard, M. Critchley.

Alla m. ineriscono tre diversi ordini di significato: *a*) significato di dimostrazione (m. volontaria); *b*) significato di espressione del sentimento (m. spontanea, non intenzionale, propriamente detta, sostenuta essenzialmente dal sistema extrapiramidale); *c*) significato di forma personale o stile. Il gradiente di comunicazione, in rapporto a quello di intenzionalità, diminuisce nell'ordine, da *a*) a *c*).

È pressoché impossibile elencare e classificare i modelli mimici; essi sono tanto numerosi (e tutti essenziali) quanto gli stati d'animo cui genericamente corrispondono, e trapassano l'uno nell'altro in un'infinita gamma di sfumature. In realtà, non la singola forma, ma il decorso di molte forme, il loro intrecciarsi, embricarsi, sovrapporsi, l'espressione generale, momentanea e di fondo, dello sguardo, della bocca, del volto, delle mani, di tutta la persona, il loro modularsi spaziale (ad es., riso sgangherato o a bocca stretta, gesticolazione ampia e priva di distanza, o riservata e parca) e temporale (lentezza o rapidità, vivacità o smorzamento), sono gli elementi che mediano la conoscenza degli altri. Qui l'antropologia fenomenologica del corpo-vissuto ha consentito approcci fecondi (Callieri, 1972).

Secondo le dottrine intuizionistiche (oggi in certo qual modo riemergenti, dopo Bergson), l'uomo coglierebbe in maniera immediata, preriflessiva, lo stato d'animo degli altri che risuona nella propria esperienza, ma in nessun modo riuscirebbe a spiegarsi su che cosa si fondi questo sapere.

Nell'ambito della m. lo *sguardo* costituisce indubbiamente l'elemento dotato di maggiori possibilità comunicative, e nello stesso tempo l'elemento umano più ricco di mistero e, a volte, di indecifrabilità; è anche il luogo dove più si addensano le ambigue possibilità proiettive della sensitività, della sospettosità, della diffidenza.

I possibili rapporti tra modo di essere psichico ed espressione mimica possono così venir riassunti: *a*) svolgimento adeguato e indipendente dalla volontà (ad es. la m. di un autentico stato di contentezza o di dolore); *b*) svolgimento volutamente adeguato (ad es., maschera cortese e allegra in certi rapporti sociali o riservata e triste in altri, rispettivamente riti matrimoniali o funebri); *c*) svolgimento volutamente inadeguato (contraffazione o menzogna); *d*) svolgimento represso (artefatto); *e*) svolgimento involontariamente inadeguato (manierismi psicotici, *grimaces*, paramimie e stereotipie schizofreniche, smarrimenti confusionali); *f*) svolgimento progressivamente impoverito (stati demenziali, cerebro-organici, in particolare sindromi apalliche).

Per quel che concerne le *alterazioni patologiche* della m., ci si prospettano tre possibilità: 1) prendere in considerazione tutti quegli aspetti morbosi, neurologici, che impediscono (*amimia*) o impoveriscono l'espressione mimica; 2) esaminare le situazioni che modificano o distruggono il fattore intenzionale; 3) esaminare l'eventualità che una data situazione psicopatologica alteri il rapporto esistente fra modo di essere psichico ed espressione (Callieri e Frighi).

1) Nelle paralisi del facciale, nelle miastenie, nelle paralisi dello sguardo, nelle cerebropatie, ma soprattutto nella malattia di Parkinson, si osservano alterazioni più o meno marcate della m. in rapporto all'alterazione della motilità dei muscoli del volto, degli occhi, della bocca. Anche il pianto e il riso spastico dell'arteriosclerotico pseudobulbare trovano qui la loro collocazione.

La bradimimia e bradicinesia del senile e l'ipomimia della *facies* parkinsoniana sono tipiche e riconoscibili *ictu oculi*; del pari l'ipomimia del mixedema ipotiroideo, del grave cerebropatico infantile, del demente arteriosclerotico (amnesia mimocinetica), dei rallentamenti motori da impregnazione di farmaci neurolettici che causano anche le note «discinesie tardive», le ipermimie dei coreici (ballo di San Vito) e degli encefalitici.

2) Il rallentamento psicomotorio triste e rassegnato del depresso, la disperata *facies* melancolica (omega), la maschera inquieta e tesa dell'angoscia, la vivacità, spesso inadeguata e frammentaria, dell'euforia maniacale, l'atonia o l'indifferenza espressiva dello schizofrenico catatonico, la perplessità smarrita del confuso, l'espressione mimica dell'allucinato, del *delirium tremens*, del cocainomane, l'espressione ispirata del delirante pseudomistico, costituiscono i più noti punti di repere dell'alterazione mimica (e gestuale) nella sua integrazione e sintonia intenzionale. Spesso queste alterazioni sono estremamente pregnanti (Petiziol e Sammartino), consentendo una vera e propria tipizzazione iconografica, più eloquente di un colloquio.

3) In certe destrutturazioni della coscienza (demenziali) o della persona (schizofreniche) la m. è profonda-

mente dissociata dallo stato d'animo, e va da una grottesca ■ tragica maschera che nasconde un vuoto, un indesertimento, un appiattimento radicale della presenza, a un'espressività inadeguata e stereotipa (paramimie) o ad una desolante inespressività (amnesia mimocinetica).

Tutto ciò indica la grande importanza dell'osservazione e del rilevamento della m., della gestica e dell'espressione fisiognomica nei disturbi neuropsichiatrici.

Cogliere esattamente l'alterazione dei modelli mimici è compito delicato, frutto di lunga e accurata pratica clinica, campo di autentico esercizio fenomenologico, che spesso può consentire di pervenire a deciframenti sostanziali, più efficacemente — a volte — di un dialogo.

Bibliografia

Benthall J., Polhemus T. eds., *The Body as a Mean of Expression,* 1974, Allen, London.
Birdwhistell R. L., *Kinesics and Context,* 1971, Penguin, London.
Buytendijk F. J. J., *Allgemeine Theorie der menschlichen Haltung und Bewegung,* 1956, Springer, Berlin.
Callieri B., Frighi L., *Riv. Sper. Freniatr.*, 1959, **83**, 3.
Callieri B., Castellani A., De Vincentiis G., *Lineamenti di una psicopatologia fenomenologica,* 1972, Pensiero Scientifico, Roma.
Critchley M., *Il linguaggio del gesto,* 1975, Pensiero Scientifico, Roma.
Gruhle H. W., *Verstehende Psychologie,* 1948, Thieme, Stuttgart.
Jaspers K., *Allgemeine Psychopathologie,* 1965, 8 ed., Springer, Berlin.
Klages L., *Die Sprache des menschlichen Antlitzes,* 1939, 2 ed., Lehmann, München.
Klages L., *Grundlegung der Wissenschaft vom Ausdruck,* 1942, 6 ed., Barth, Leipzig.
Petiziol A., Sammartino L., *Iconografia ed espressività degli stati psicopatologici,* 1969, Feltrinelli, Milano.
Ruesch J., Kees W., *Nonverbal Communication,* 1956, Univ. California Press, California Hall.

BRUNO CALLIERI

MINERALE RICAMBIO: v. IDRICO-MINERALE RICAMBIO (VII, 1170); OSSO; PARATIROIDI GHIANDOLE; SURRENALI GHIANDOLE; v. anche le voci relative ai diversi bioelementi.

MINERALI ACQUE: v. IDROLOGIA MEDICA (VII, 1267).

MINOCICLINA: v. TETRACICLINE.

MINZIONE

F. *miction.* - I. *micturition.* - T. *Miktion.* - S. *micción.*

Secondo l'accezione più comune, la *minzione* consiste nell'espulsione del contenuto della vescica urinaria attraverso l'uretra grazie all'attività coordinata della muscolatura liscia della parete e del collo vescicale e della muscolatura striata uretrale e perineale.

Questo fenomeno è preceduto dal riempimento progressivo della vescica che si adatta, entro certi limiti, all'aumento del volume di urina consentendone un'adeguata contenzione.

Poiché adattamento vescicale, contenzione dell'urina e svuotamento sono strettamente connessi, si ritiene utile far precedere la trattazione della m. propriamente detta da un cenno d'insieme di queste funzioni. Esse si attuano attraverso il gioco coordinato di due sistemi anatomofunzionali: uno costituito dalla muscolatura liscia della vescica e governato in via riflessa e dalle proprietà intrinseche di quelle cellule muscolari che, nel complesso, potremo definire «sistema involontario»; l'altro, costituito dalla muscolatura striata uretrale e addominoperineale, che rappresenta il «sistema volontario» a innervazione somatica (fig. 1).

La *replezione vescicale* è funzione precipua del muscolo detrusore, con esclusione del trigono, che fa parte del sistema di apertura e chiusura del collo. Si tratta di un fenomeno squisitamente attivo ed estremamente importante per i suoi riflessi fisiopatologici.

La muscolatura della vescica, al pari di quella di altri visceri cavi, possiede una spiccata attività posturale o tonica (tono plastico) per cui, nei limiti di una diuresi normale «si adatta» a diverse quantità di liquido senza che si modifichi sostanzialmente la pressione interna, seguendo in ciò la legge di Laplace sui rapporti fra raggio e tensione delle pareti di una cavità sferica.

È tuttora discusso se all'origine di tutto ciò ci sia un'attività «miogena» o «neurogena» o la possibilità di «riflessi assonici».

L'accumulo progressivo ritmico dell'urina in vescica, continuamente bilanciato dal tono plastico del detrusore e controllato dai centri sopranucleari della m., porta, ad un dato momento, al bisogno di mingere, cioè alla sensazione cosciente di dover urinare, e ciò quando si è raggiunta una pressione intravescicale che può essere calcolata fra i 9 e gli 11 cmH_2O nel bambino (corrispondente ad un volume di urina di 80-100 ml) e fra 15 e i 16 cmH_2O nell'uomo adulto (corrispondente ad un volume di 140-180 ml). Altri AA. però (Passmore; Fulton) danno valori di 300-400 ml per l'aumento di pressione e la sensazione cosciente. Modeste varianti in aumento sono osservate nella donna.

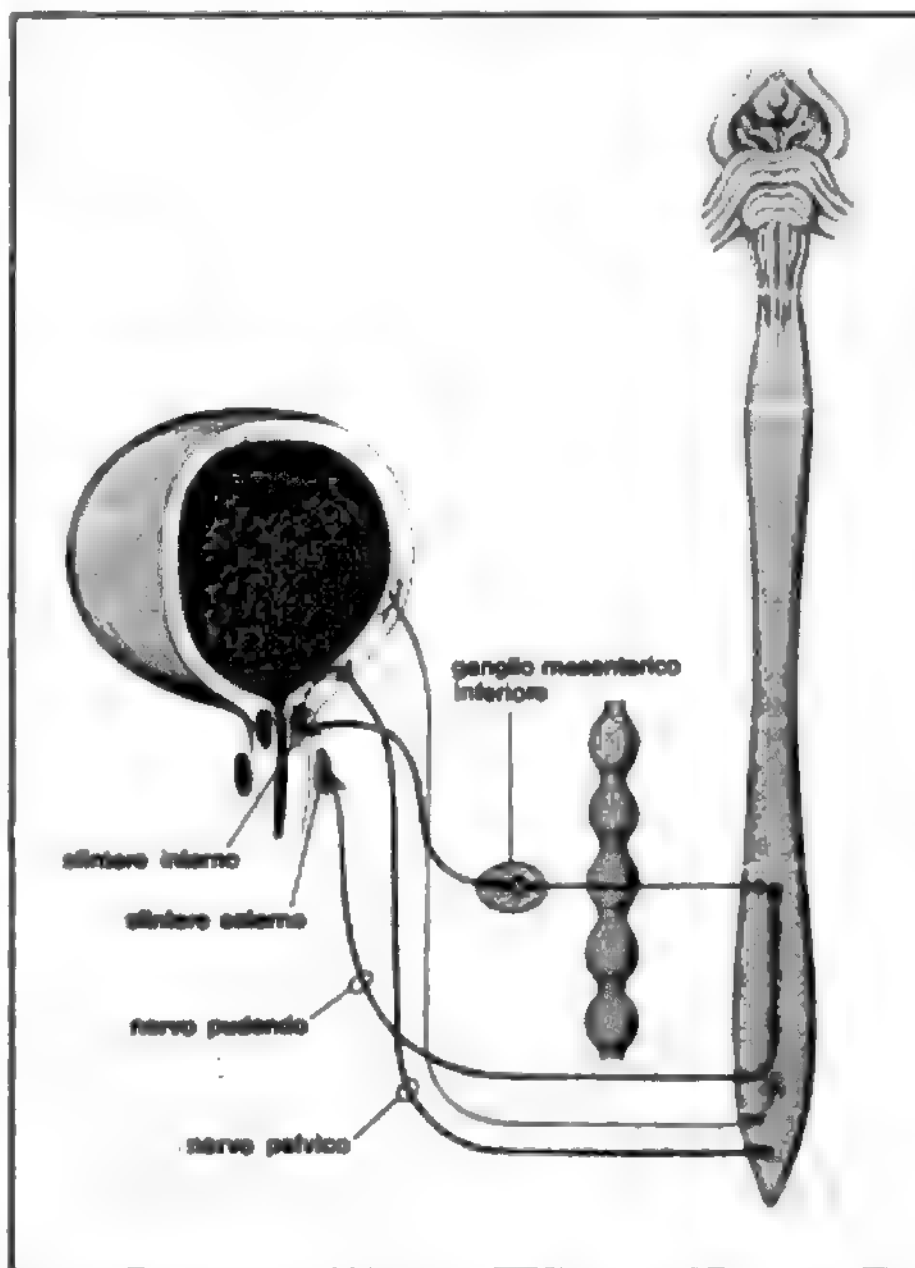



Fig. 1. Controllo nervoso della m. *In giallo*: via afferente sensitiva; *in rosso*: via efferente motrice somatica; *in azzurro e marrone*: via efferente motrice viscerale ortosimpatica; *in verde*: via efferente motrice viscerale parasimpatica. (*Da Cavallotti e Amenta*).

TAB. I. SISTEMI ANATOMOFUNZIONALI CHE REGOLANO LA MINZIONE

Sistema involontario		
Muscolo detrusore	replezione	tono plastico miogeno?
		tono plastico neurogeno?
	espulsione	innervazione parasimpatica (nervi pelvici)
Piano basale vescicale (collo, trigono)	contenzione	innervazione simpatica (nervi ipogastrici)
	espulsione	
Sistema volontario		
Muscoli addominali Diaframma Muscolo elevatore dell'ano Muscolo trasverso profondo del perineo	espulsione	innervazione somatica relativa
Meccanismo intrinseco e meccanismo estrinseco uretrale (sfintere esterno)	contenzione	innervazione somatica (nervo pudendo interno)

Raggiunta così la capacità fisiologica del viscere, si è determinato quel grado di distensione della fibra del detrusore sufficiente a scatenare il «riflesso minzionale» che, per quel che riguarda lo stimolo specifico, va appunto considerato un riflesso di «distensione» (*stretch reflex*) e per quel che riguarda l'arco diastaltico, come un atto riflesso spinale: i propriocettori del detrusore, stimolati dall'allungamento delle fibre muscolari, trasmettono un impulso che, per la via dei nervi pelvici, giunge al centro spinale della m. automatica o riflessa (SII, SIII, SIV). Da qui parte un impulso motore che, per la stessa via, torna al detrusore stesso, elemento fondamentale del *sistema automatico di espulsione*.

Nel determinare un tale riflesso minzionale, più che il volume di liquido raccolto in vescica, ha importanza la pressione intravescicale, la quale non è sempre direttamente proporzionale a quest'ultimo. Essa può variare per fattori meccanici (azione del torchio addominale), irritativi (improvvisa esposizione al freddo), infiammatori (fenomeni cistitici), o psichici (vedere o udire scorrere l'acqua): si produrrebbe, in tali casi, uno stato di aumentata eccitabilità o di irritabilità del viscere, il quale, rispondendo con la sua contrazione, ne fa salire la pressione interna anche quando il contenuto è di gran lunga inferiore alla capacità fisiologica.

Si discute molto sugli elementi anatomici e funzionali che costituiscono il *sistema automatico di contenzione*. Intanto è accertato che quella formazione che è descritta come «sfintere interno» non ha una così precisa definizione anatomica, così come non l'ha la suddivisione della parete vescicale in tre strati distinti. Praticamente i fasci di fibre, sia circolari che longitudinali, si intrecciano fra loro dall'esterno all'interno e dall'interno all'esterno, per cui la muscolatura risulta come un complesso intreccio di elementi muscolari, con particolare tendenza a conformarsi ad ansa all'altezza del collo vescicale, dove si fondono elementi endodermici (muscolo detrusore) e mesodermici (muscolo trigonale).

A riposo, tutto ciò crea un «piano basale» (*base-plate*; Hutch) che assicura la continenza.

Con l'inizio della m. questa struttura piatta si scava e si atteggia ad imbuto, soprattutto per la trazione delle fibre longitudinali, ventrali e dorsali, del detrusore, oltre che per la contrazione dello stesso muscolo trigonale, che ha una prevalente innervazione simpatica (nervi ipogastrici: TXI-LII).

Si viene così a creare quello che l'iconografia radiologica ha definito il «canale trigonale» (Shopfner e Hutch).

L'*espulsione volontaria* delle urine si avvale, a sua volta, di un complesso di muscoli striati, la cui azione provoca, sia un aumento della pressione intraddominale, e quindi della pressione intravescicale, sia un abbassamento del pavimento pelvico e quindi della vescica, col risultato di appiattire l'angolo uretro-vescicale e di facilitare lo scorrere dell'urina nell'uretra.

In tempo recente si sono modificati anche alcuni concetti sulla *contenzione volontaria*.

Intanto, è divenuta insostenibile l'interpretazione di un sistema composto di una camera a pressione e di un condotto di scarico con valvola acclusa. È nata una concezione unitaria funzionale che considera la vescica una sfera a pareti distensibili che grava su un supporto elastico, il piano pelvico; qualsiasi forza agente sulla vescica dall'esterno è controbilanciata dalla contropressione esercitata da quest'ultimo, che agisce da meccanismo di chiusura.

L'uretra prossimale, fra il collo della vescica e il piano perineale, per il suo basso tono parietale, assorbe, deformandosi, parte dell'energia trasmessa al diaframma urogenitale. In essa, lo studio videocistografico (Turner-Warwick), ha identificato tre strutture di continenza: 1) il collo vescicale; 2) il meccanismo uretrale intrinseco, rappresentato dalle pressioni proprie dell'uretra prossimale; 3) il meccanismo uretrale estrinseco, legato allo sfintere striato e al pavimento pelvico.

Alla continenza «passiva» del collo vescicale (innervazione simpatica) fa riscontro la continenza «attiva» dell'uretra prossimale e del pavimento pelvico, ad innervazione somatica (nervo pudendo interno).

A tutte queste strutture presiedono *centri nervosi superiori*, dai quali dipende una m. volontaria, cosciente, completa, e la possibilità di interromperla. Esiste una rappresentazione corticale della vescica in corrispondenza dell'estremità mediale della corteccia centrale motoria, l'asportazione della quale produce effetti inibenti la m. volontaria; la stimolazione elettrica di questa area provoca invece effetti sia scatenanti sia inibenti. Lo stesso si verifica con l'ipotalamo.

Si presume inoltre che, in condizioni normali, vi sia un controllo soprasegmentale sottocorticale che, come indicato da dati sperimentali recenti, dovrebbe trovarsi nel ponte.

Le *vie ascendenti* e *discendenti* sono state localizzate nella metà dorsale dei cordoni laterali del midollo, piuttosto perifericamente, in prossimità dei fasci piramidali: esse si incrociano una sola volta in vicinanza del segmento dal quale si originano i nervi pelvici (SII-SIV), afferenti ed efferenti, del centro spinale della m.

L'attività inibitoria soprasegmentale eleva la soglia della risposta di fronte a stimoli adeguati per scatenare il riflesso di stiramento. È questa un'acquisizione dell'età matura: la mancanza di una tale inibizione la troviamo in

condizioni fisiologiche nella vescica del bambino, detta appunto per questo «non inibita», e, in condizioni patologiche, negli enuretici, nelle lesioni cerebrali o in quelle sopranucleari del midollo, mentre un'esasperazione di questo controllo la si ha nella vescica superinibita degli idioti.

I parametri della moderna urodinamica: cistomanometria (CM), uroflussometria (UFG), profilo pressorio uretrale (UPP), elettromiografia (EMG) del detrusore, del piano perineale e dello sfintere anale, integrati dalla monitorizzazione dell'esame uroradiologico (video-urocistografia), hanno correlato e visualizzato i vari tempi della m. (Rutishauser e Graber).

Nella *fase di riposo* l'opacità vescicale è disposta trasversalmente, è ovale e con contorno ondulato. Non è apprezzabile il collo vescicale e la pressione vescicale (PV) resta bassa e costante, mentre scarsa o nulla è l'attività dell'EMG del piano perineale.

Nella *fase preminzionale* l'immagine vescicale diviene rotonda, la pressione vescicale aumenta leggermente mentre tende a salire la pressione addominale. Alla sommità del detrusore si inizia un'attività elettromiografica rapida che introduce la *fase iniziale*. Durante questa fase si documenta un'attività elettromiografica del collo vescicale che si inizia con un ritardo di pochi secondi, mentre il piano perineale è elettromiograficamente muto. La contrazione delle componenti longitudinali del detrusore porta la base della vescica ad atteggiarsi ad imbuto. Si apprezza il mezzo di contrasto nella parte posteriore dell'uretra, l'angolo uretro-vescicale si appiattisce, mentre, con la contrazione del trigono, la distanza fra barra interureterica e *colliculus seminalis* diminuisce (canale trigonale).

La contrazione del trigono e l'aumento di pressione nella vescica determinano la chiusura degli osti ureterici e la sospensione del passaggio dell'urina in vescica.

Nella successiva *fase di svuotamento*, la base della vescica si sposta sempre più verso il basso, specie nella donna, contemporaneamente all'abbassarsi del piano perineale, mentre la sua immagine si rimpicciolisce in rapporto alla contrazione concentrica del detrusore. La pressione addominale, dopo avere raggiunto il suo massimo, tende a diminuire. Il flusso urinario (UFG) raggiunge in media la portata di 20-30 ml/sec e poi rapidamente diminuisce, equilibrandosi alla caduta della pressione endovescicale.

In questo momento con l'EMG non si registrano potenziali di azione dalle strutture del piano perineale; essi, invece, sono estremamente evidenti in caso di *interruzione volontaria della m.* Il flusso urinario s'arresta repentinamente a livello del diaframma urogenitale. In un tempo successivo, che dura qualche secondo, l'urina che residua nell'uretra posteriore torna in vescica; quella che riempie il tratto distale dell'uretra nel maschio viene schizzata all'esterno per contrazione del muscolo bulbocavernoso (*coup de piston*). Da questo momento, dopo un periodo di riposo, il ciclo ricomincia da capo.

Si conferma così la complessità del processo minzionale sul quale, fra l'altro, si esercitano importanti influenze psicologiche, non facilmente quantificabili.

Per quanto concerne i disturbi della m. vedi anche: INCONTINENZA URINARIA (VII, 1720).

Bibliografia

Bors E., Comarr A. E., *Neurological Urology*, 1971, Karger, Basel.
Bradley W. E., *La neurofisiologia della minzione*, 1977, Soc. Ital. Urodinamica, Ed. Ente Fiuggi.
Bradley W. E., Rockswold G. L. *et al.*, *J. Urol.*, 1976, **115**, 5.
Cavallotti C., Amenta F., *Vie e centri nervosi*, 1982, USES, Firenze.
Gil Vernet S., *Morphology and Function of Vesico-Prostate-Urethral Musculature*, 1968, Canova, Treviso.
Hutch J. A., *Invest. Urol.*, 1965, **3**, 36.
Hutch J. A., *J. Urol.*, 1971, **105**, 375.
Mingazzini E., Arduini M., *La vescica neurologica nelle affezioni congenite e mediche*, 1961, La Garangola, Padova.
Rutishauer G., Graber P., *Normal Micturition*, in Lutzayer W., Melchior H., *Urodynamics. Upper and Lower Urinary Tract*, 1973, Springer, Berlin.
Shopfner C. E., Hutch J. A., *Radiology*, 1967, **88**, 2.
Zanollo A., Moormann J. G. *et al.*, *Arch. Ital. Urol.*, 1975, **47**, 1.

MARIO ARDUINI

MIOATONIA CONGENITA

Sin.: amiotonia congenita; atonia muscolare congenita; malattia di Oppenheim. - F. *maladie d'Oppenheim*. - I. *Oppenheim's disease*; *congenital myatony*; *congenital atonic pseudoparalysis*. - T. *Oppenheimsche Krankheit*. - S. *miatonía congénita*; *seudoparálisis atónica congénita*; *enfermedad de Oppenheim*.

I progressi in campo clinico, biochimico e neurofisiologico hanno consentito di non considerarla più come una malattia a sé stante. In effetti la grave ipotonia può essere sì sintomo isolato che evolve verso la guarigione (ipotonia benigna) o che perdura per tutta la vita (miopatia benigna), ma sovente è sintomo iniziale di più gravi malattie neurogene o miogene, quali ad es.: l'atrofia muscolare spinale infantile; le polineuropatie infantili; le miopatie dismetaboliche, e altre ancora.

V. DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE (V, 438).

RED.

MIOBLASTOMA

Sin.: mioblastoma a cellule granulose; tumore di Abrikossoff; rabdomioblastoma embrionale; neurofibroma a cellule granulose; mioblastoma granuloso; mioma mioblastico. - F. *myoblastome*. - I. *myoblastoma*. - T. *Myoblastom*. - S. *mioblastoma*.

Il mioblastoma (m. a cellule granulose) è un tumore benigno, a istogenesi incerta, che può insorgere in strutture sia muscolari che extramuscolari. La denominazione risale ad Abrikossoff, il quale riteneva erroneamente che le cellule granulose derivassero dai mioblasti, cioè dalle cellule muscolari striate primitive.

La sede più comune è la lingua (ca. un terzo dei casi); altre possibili sedi sono: cute, tessuto sottocutaneo, mammella, laringe, colecisti, tubo digerente, bronchi, vescica, utero, vulva, muscoli delle estremità.

Può insorgere in qualsiasi età, ma è più frequente tra i 30 e i 50 anni e non mostra predilezione di sesso.

Il m. si presenta come un nodulo circoscritto, solitario, talvolta multiplo (meno del 10% dei casi), di dimensioni piccole, raggiungendo raramente i 5 cm di diametro; la consistenza è dura e il colorito giallo, tanto da simulare uno xantoma.

Istologicamente è costituito da grandi cellule poliedriche, acidofile, disposte in filiere irregolari, in gruppi, in nidi compatti, circondati da una quota variabile di tessuto collageno o reticolare. Le cellule hanno margini poco distinti; i nuclei sono piccoli e scuri, di forma rotonda od ovalare, il citoplasma è ampio e contiene dei caratteristici granuli, in gran parte piccoli e regolari.

La zona periferica del tumore è mal definita: gruppi di cellule o, addirittura, singole cellule possono trovarsi in

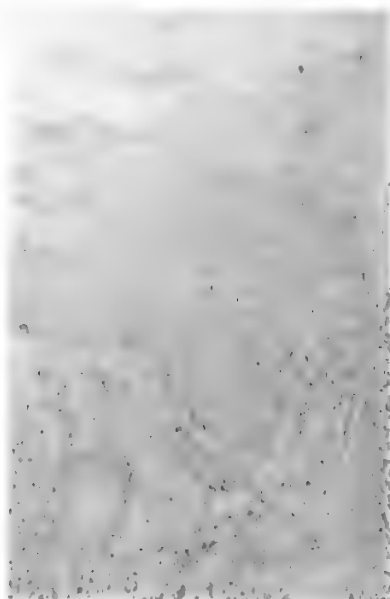



Fig. 1. M. dell'esofago. In basso le cellule granulose, in alto l'iperplasia pseudoepiteliomatosa dell'epitelio squamoso di rivestimento. Colorazione ematossilina-eosina.

mezzo a tessuto normale e dare, quindi, l'impressione di un tumore infiltrante.

Quando si sviluppa in vicinanza di un epitelio squamoso, come nella lingua, nella cute, nella laringe e nell'esofago, il m. provoca un'iperplasia dell'epitelio sovrastante con proliferazione attiva verso il basso e formazione di perle cornee (fig. 1); tale condizione, definita iperplasia pseudoepiteliomatosa, non deve essere confusa con un vero carcinoma.

Il pericolo di un errore diagnostico è maggiore quando i prelievi bioptici sono superficiali e non contengono le cellule granulose.

Eccezionale è la variante maligna. Essa si localizza, per lo più, nella cute e nel tessuto sottocutaneo; in confronto alla forma benigna mostra soltanto un'aumentata cellularità, per cui l'unico criterio di malignità è rappresentato dalle metastasi.

L'istogenesi del m. è ancora molto discussa, anche se è stata del tutto abbandonata la teoria dell'origine miogena in quanto sconfessata da studi di istochimica e, soprattutto, di microscopia elettronica. Tra le varie teorie avanzate, una sostiene che le cellule granulose derivano da cellule mesenchimali indifferenziate; un'altra, che esse sono istiociti che hanno immagazzinato una sostanza lipidica abnorme, verosimilmente mielina alterata; un'altra ancora, attualmente la più accreditata, ritiene il tumore di natura neurogena e le cellule granulose derivanti dalle cellule di Schwann.

Il m. è generalmente asintomatico; può dare, però, sintomi di compressione. I m. cutanei, a volte, possono ulcerare.

La terapia è esclusivamente chirurgica.

Bibliografia

Ackermann L. V., Rosai J., *Surgical Pathology*, 1974, Mosby, St. Louis.
Ashley D. J. B., *Evans' Histological Appearances of Tumours*, 1978, Churchill Livingstone, Edinburgh.
Friedmann I., Osborn D. A., *Granular Cell Myoblastoma*, in Symmers W. St C. ed., *Systemic Pathology*, 1, 2 ed., Churchill-Livingstone, Edinburgh, p. 258.
Lever W. F., *Histopathology of the Skin*, 1975, Lippincott, Philadelphia.
Stout A. P., Lattes R., *Tumors of the Soft Tissues*, 1967, AFIP, Washington.

DOMENICO CALUORI

MIOCARDIO

F. *myocarde*. - I. *myocardium*. - T. *Myokard*. - S. *miocardio*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Amiloidosi del miocardio	MIOCARDIOPATIE
Anatomia	CUORE (IV, 1622); MIOCARDIO
Aneurismi	CARDIOCHIRURGIA (III, 991)
Biochimica ed energetica	MIOCARDIO
Cardiochirurgia	CARDIOCHIRURGIA (III, 740)
Cardiomiopatie	MIOCARDIOPATIE
Contrazione miocardica	MIOCARDIO; MUSCOLARE TESSUTO; MUSCOLO; CIRCOLATORIO APPARATO (III, 2297)
Embriologia	CUORE (IV, 1665)
Emocromatosi ed emosiderosi del miocardio	MIOCARDIOPATIE
Ferite	CARDIOCHIRURGIA (III, 796)
Fibroelastosi endocardica	CARDIOCHIRURGIA (III, 910); FIBROELASTOSI ENDOCARDICA (IV, 1579); MIOCARDIOPATIE
Fisiologia	CIRCOLATORIO APPARATO (III, 2297); MIOCARDIO; MUSCOLARE TESSUTO; MUSCOLO
Infarto	INFARTO MIOCARDICO (VII, 1790); CARDIOCHIRURGIA (III, 983); CARDIOTERAPIA INTENSIVA (III, 1031).
Insufficienza	CUORE (IV, 1826; 1871).
Ipertrofia e dilatazione del cuore	MIOCARDIO; SPORT, MEDICINA DELLO
Istologia e istofisiologia	MIOCARDIO; V. anche: MUSCOLARE TESSUTO
Miocardiopatia dilatativa idiopatica	MIOCARDIOPATIE
Miocardiopatia ipertrofica idiopatica	MIOCARDIOPATIE
Miocardiopatie	MIOCARDIOPATIE
Miocardiopatie restrittive	MIOCARDIOPATIE
Miocardite di Fiedler	MIOCARDIOPATIE
Miocardite reumatica	REUMATICA MALATTIA; V. anche: ENDOCARDITI; MIOCARDIOPATIE; VALVOLARI CARDIOPATIE
Miocarditi	MIOCARDIOPATIE
Parassitosi	CARDIOCHIRURGIA (III, 806); MIOCARDIOPATIE
Patologia	CUORE e relativo quadro sistematico (IV, 1620); MIOCARDIO; MIOCARDIOPATIE
Sarcoidosi del miocardio	MIOCARDIOPATIE; SARCOIDOSI
Trapianti	CARDIOCHIRURGIA (III, 995)
Traumi	CARDIOCHIRURGIA (III, 792)
Tumori	CARDIOCHIRURGIA (III, 803)

SOMMARIO GENERALE

PREMESSE DI ISTOFISIOLOGIA

SOMMARIO

delle cellule muscolari del miocardio (col. 1607): *Miocardio comune e miocardio di conduzione. - Polimorfismo della miosina e proprietà contrattili.*

Organizzazione del tessuto miocardico

Il miocardio è il tessuto muscolare del cuore: costituisce la tunica muscolare delle cavità atriali e ventricolari e il tessuto di conduzione. Fondamentalmente simile al muscolo scheletrico per quanto riguarda l'organizzazione miofibrillare del materiale contrattile, da cui deriva la caratteristica striatura trasversale (muscolo striato), il muscolo cardiaco si differenzia dal punto di vista strutturale per essere costituito da elementi cellulari mononucleati congiunti insieme in una specie di sincizio, e dal punto di vista funzionale per la sua capacità di contrarsi ritmicamente, indipendentemente da influenze nervose.

All'esame miscroscopico il tessuto miocardico appare costituito da fibre ramificate e anastomizzate in fasci variamente orientati, che nel m. ventricolare si sviluppano con andamento a spirale dalla base all'apice e dall'epicardio all'endocardio sovrapponendosi in strati embricati. Le fibre miocardiche sono suddivise a intervalli regolari da dense bande trasverse, i *dischi intercalari* o *strie scalariformi*, che corrispondono alle giunzioni intercellulari (fig. 1). Ogni cellula muscolare, compresa tra due strie successive, ha un unico nucleo centrale (fig. 2) e una forma approssimativamente cilindrica, spesso biforcata alle estremità. Nel m. comune le cellule muscolari misurano in media 10-15 μm in larghezza e 80 μm (35-130) in lunghezza. Le dimensioni cellulari variano notevolmente nel tessuto di conduzione.

Connessioni intercellulari

A livello del disco intercalare i margini delle cellule muscolari adiacenti si presentano frastagliati e strettamente interdigitati. Al microscopio elettronico si riconoscono in questa sede tre tipi di giunzioni specializzate, denominate rispettivamente *fascia adhaerens, macula adhaerens* (o *desmosoma*) e *nexus* (o *gap junction*) (fig. 3).

La *fascia adhaerens* e la *macula adhaerens* hanno un ruolo meccanico di adesione intercellulare e di trasmissione di tensione. Queste giunzioni sono caratterizzate dalla presenza di masse dense di materiale filamentoso, nel quale si inseriscono i filamenti di actina dei sarcomeri terminali. La *fascia adhaerens*, che costituisce il tipo di giunzione più estesa nel disco intercalare, ha una struttura più irregolare rispetto alla *macula adhaerens* o desmosoma. Nei desmosomi le membrane si presentano regolarmente parallele, separate da uno spazio di 20 nm, diviso a metà da una sottile linea di materiale extracellulare. I *nexus* risultano dalla strettissima apposizione delle membrane cellulari e sono in genere orientati parallelamente all'asse longitudinale delle cellule. Mediante particolari tecniche di preparazione (colorazione negativa, *freeze-fracture*) è possibile evidenziare nel *nexus* una regolare geometria di particelle con disposizione esagonale. Questo tipo di giunzione permette il passaggio di ioni e piccole molecole tra cellule vicine e, nel caso del m., è responsabile della bassa resistenza elettrica del disco intercalare. Attraverso i *nexus* il potenziale d'azione che si origina nel nodo del seno si propaga a tutte le cellule del m.

Fig. 1. Sezione longitudinale di muscolo cardiaco umano. Ben evidenti i nuclei, i dischi intercalari e la striatura trasversale. 450 ×. (*Osservazione Renda*).

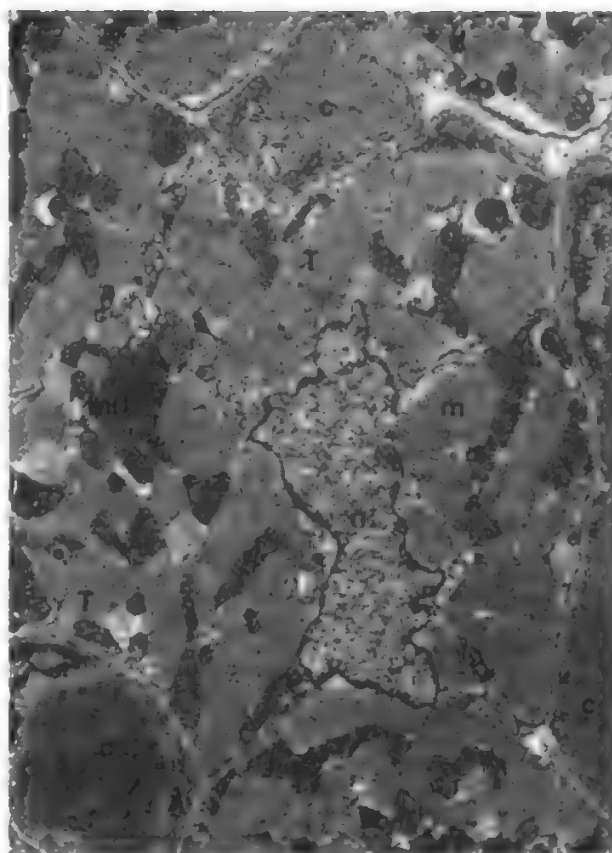



Fig. 2. Sezione trasversa di fibra ventricolare di cuore di coniglio. Il sarcolemma presenta profonde invaginazioni corrispondenti alle entrate dei tubuli T (T). Il nucleo (n) è situato al centro della fibra; il citoplasma è in gran parte occupato dai campi miofibrillari (m), incompletamente suddivisi dal reticolo sarcoplasmatico, e da numerosi mitocondri (mit). Tre capillari (c) sono strettamente associati a questa fibra

Struttura delle cellule muscolari cardiache e meccanismo di contrazione

È utile considerare la struttura delle cellule muscolari cardiache in rapporto alla serie di eventi, che vanno dall'eccitazione della membrana superficiale alla contrazione miofibrillare.

Questi eventi sono analoghi, ma non identici, a quelli che si verificano nelle fibre muscolari scheletriche (v. MUSCOLARE TESSUTO).

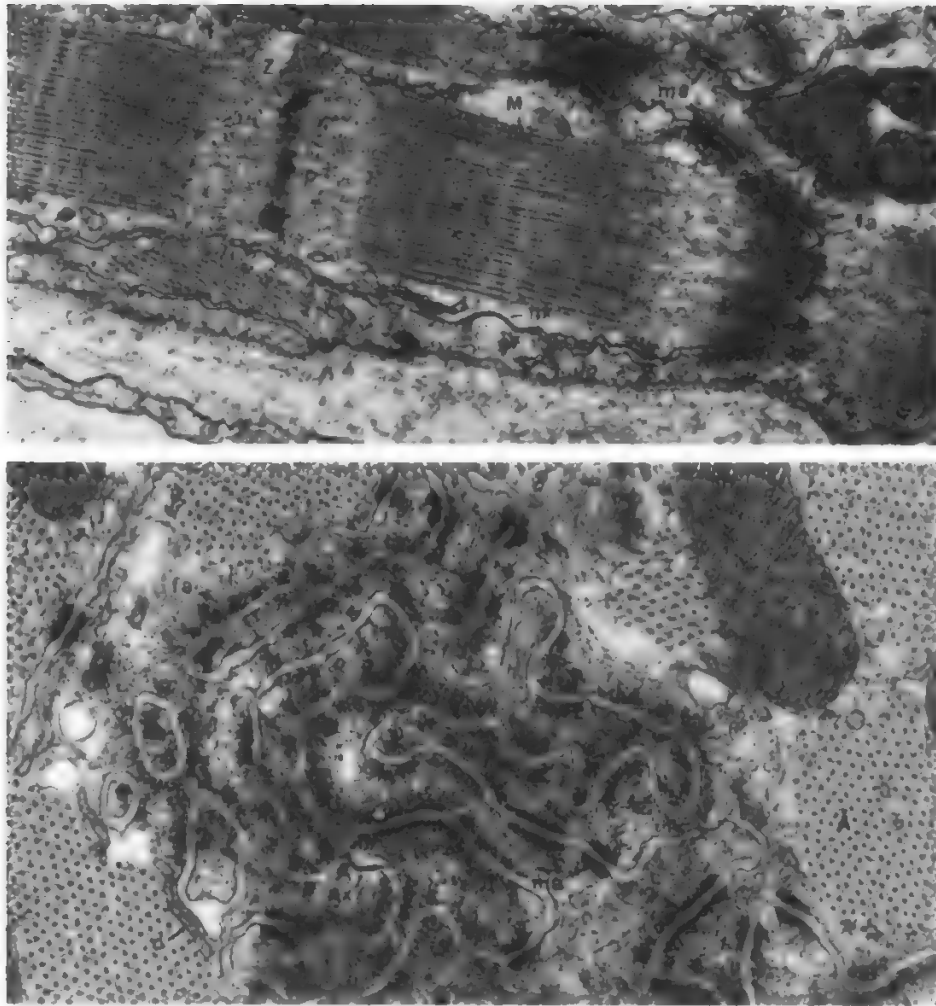



Fig. 3. *In alto*: sezione longitudinale di m. ventricolare di coniglio, a livello di un disco intercalare. Sono evidenti tre diversi tipi di giunzioni intercellulari: il *nexus* (nx), la *fascia adhaerens* (fa) e la *macula adhaerens* (ma). Si noti come i filamenti sottili del sarcomero terminale s'inseriscono nel denso agglomerato di filamenti della *fascia adhaerens*. M) linea M; Z) linea Z. *In basso*: aspetto del disco intercalare e delle giunzioni intercellulari in sezione trasversa. A) Miofibrilla sezionata a livello della banda A, con miofilamenti sottili e spessi interdigitati; c) cisterna del reticolo sarcoplasmatico associata con la membrana plasmatica. (*Osservazioni Schiaffino*).

Membrana superficiale e potenziale d'azione

La membrana superficiale o *sarcolemma* è costituita dalla *membrana plasmatica* e da un rivestimento di materiale amorfo, la *lamina basale*. Nelle cellule ventricolari e in gran parte di quelle atriali del cuore dei mammiferi il sarcolemma presenta profonde invaginazioni tubulari, analoghe ai tubuli del *sistema T* delle fibre muscolari scheletriche (fig. 4). I tubuli T delle fibre miocardiche sono tuttavia molto più ampi e, a differenza di quelli delle fibre scheletriche, sono rivestiti dalla lamina basale. Corrono trasversalmente rispetto all'asse delle fibre, a livello della linea Z, ma presentano anche connessioni longitudinali. La funzione di questo sistema di tubuli in continuità col sarcolemma è verosimilmente quella di propagare lo stimolo elettrico all'interno della fibra permettendo così un'attivazione sincrona della contrazione miofibrillare al centro e alla periferia.

La membrana plasmatica è la sede dei fenomeni elettrici che caratterizzano il potenziale d'azione. Il potenziale d'azione cardiaco è generato da diverse correnti ioniche, risultanti dall'apertura e chiusura coordinate di canali specifici per determinati ioni che attraversano la membrana plasmatica. Il processo di depolarizzazione è fondamentalmente dovuto a una rapida corrente verso l'interno di ioni sodio seguita da una corrente più lenta di ioni calcio, responsabile quest'ultima dell'ampiezza e dell'altezza del potenziale d'azione. La ripolarizzazione è un processo complesso risultante, oltre che dall'inattivazione della corrente del sodio, da correnti dinamiche verso l'esterno, dovute a efflusso di ioni potassio. Il gradiente di concentrazione del sodio e del potassio attraverso la membrana plasmatica, responsabile del potenziale di riposo, è mantenuto dall'azione della pompa del sodio, che espelle sodio dalla cellula utilizzando l'energia chimica dell'ATP. Il calcio, che entra nelle cellule miocardiche col potenziale d'azione, fuoriesce presumibilmente attraverso un meccanismo di scambio col sodio a livello della membrana plasmatica.

Reticolo sarcoplasmatico e accoppiamento elettromeccanico.

Un problema centrale, nello studio della contrazione muscolare, è rappresentato dal cosiddetto «accoppiamento elettromeccanico», il meccanismo cioè che collega depolarizzazione della membrana plasmatica e attivazione del sistema contrattile miofibrillare. Nel muscolo cardiaco, come nel muscolo scheletrico, il calcio è considerato l'attivatore fisiologico del processo contrattile. Le variazioni nella concentrazione di ioni calcio, da cui dipende lo stato di contrazione o di rilasciamento, sono principalmente prodotte dall'attività del *reticolo sarcoplasmatico*, un sistema di tubuli e cisterne che circondano le miofibrille (fig. 4).

Secondo le vedute correnti il potenziale d'azione stimola la liberazione di ioni calcio dai depositi delle cisterne del reticolo attivando il sistema contrattile miofibrillare. Il calcio extracellu-

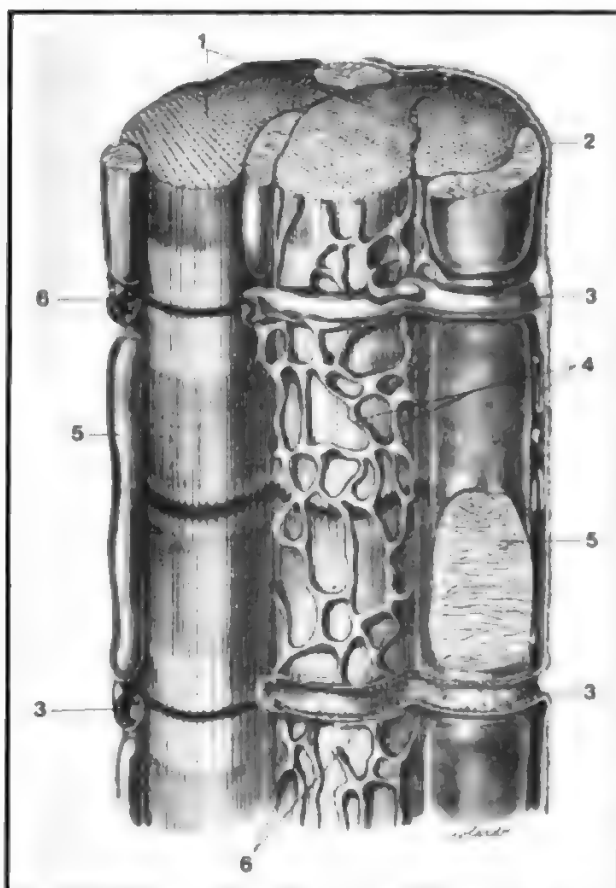



Fig. 4. Rappresentazione schematica di una fibra miocardica. 1) Miofibrille; 2) sarcolemma; 3) invaginazione sarcolemmatica o tubulo T; 4) reticolo sarcoplasmatico; 5) mitocondri; 6) zone di contatto fra il reticolo sarcoplasmatico ed il tubulo T. (*Da Bloom e Fawcett*).

lare, che entra nella cellula durante il potenziale d'azione cardiaco, è invece insufficiente e si ritiene che non abbia un ruolo diretto nell'attivazione: l'influsso di queste piccole quantità di calcio potrebbe piuttosto innescare la liberazione di maggiori quantità di calcio dal reticolo. Nel m., a differenza del muscolo scheletrico, il continuo influsso di calcio dall'esterno è assolutamente necessario per mantenere le scorte intracellulari e quindi la capacità contrattile. La concentrazione del calcio intracellulare, da cui dipende la contrattilità del m., è inoltre soggetta a importanti meccanismi di controllo. La capacità di legare calcio da parte del reticolo sarcoplasmatico è infatti influenzata dalla fosforilazione di proteine delle membrane reticolari, indotta da chinasi attivate dall'AMP ciclico (Katz). Attraverso la mediazione dell'AMP ciclico le catecolamine potrebbero così modulare la contrattilità del m.

Il substrato morfologico dei collegamenti funzionali tra membrana plasmatica e reticolo sarcoplasmatico è rappresentato dalle *giunzioni diadiche* delle cisterne reticolari con la membrana plasmatica o con i tubuli T (fig. 5). Le membrane giunzionali sono separate da uno spazio di 10-15 nm, interrotto da proiezioni periodiche. Le cisterne giunzionali del reticolo contengono materiale granulare, che spesso si presenta come una linea elettrondensa che divide a metà il lume cisternale. Le cisterne sono sedi di deposito di calcio e il materiale granulare rappresenta probabilmente calsequestrina, una proteina con elevata affinità di legame per il calcio. Le membrane del reticolo sarcoplasmatico contengono inoltre una potente pompa del calcio capace di ricatturare il calcio liberato nel citoplasma dalle cisterne per effetto del potenziale d'azione: dall'attività di questa pompa del calcio dipende la fase di rilasciamento che segue la fase di contrazione.

Miofibrille e meccanismo contrattile

L'organizzazione del materiale contrattile nelle cellule del m. è del tutto simile a quella del muscolo scheletrico.

La striatura trasversale delle miofibrille risulta dall'alternanza di bande scure A e bande chiare I, create dall'interdigitazione di due tipi di miofilamenti, i filamenti spessi e i filamenti sottili. La banda I è divisa dalla linea Z e la banda A dalla linea M. I filamenti sottili sono costituiti di actina a cui sono associate le proteine regolatrici, troponina e tropomiosina. I filamenti spessi sono costituiti principalmente di molecole di miosina, le cui «teste» globulari, contenenti i siti di legame con l'actina e i siti attivi dell'ATPasi miosinica, sporgono dal filamento spesso come «ponti trasversali» (*cross-bridges*). In condizioni di rilasciamento le proteine regolatrici impediscono l'interazione tra actina e miosina. L'aumento della concentrazione di ioni calcio da 10^{-7} a

Fig. 5. *A sinistra*: associazione diadica tra una cisterna del reticolo sarcoplasmatico (c) e un tubulo T (T). *A destra*: associazioni diadiche tra cisterne del reticolo (c) e sarcolemma. Notare in questa cellula i sarcomeri contratti con scomparsa quasi completa della banda I. Nello spazio interstiziale sono presenti terminazioni nervose all'interno delle quali si riconoscono vescicole sinaptiche: alcune di queste (*frecce*) presentano un contenuto denso elettron-opaco. (*Osservazione Schiaffino*).

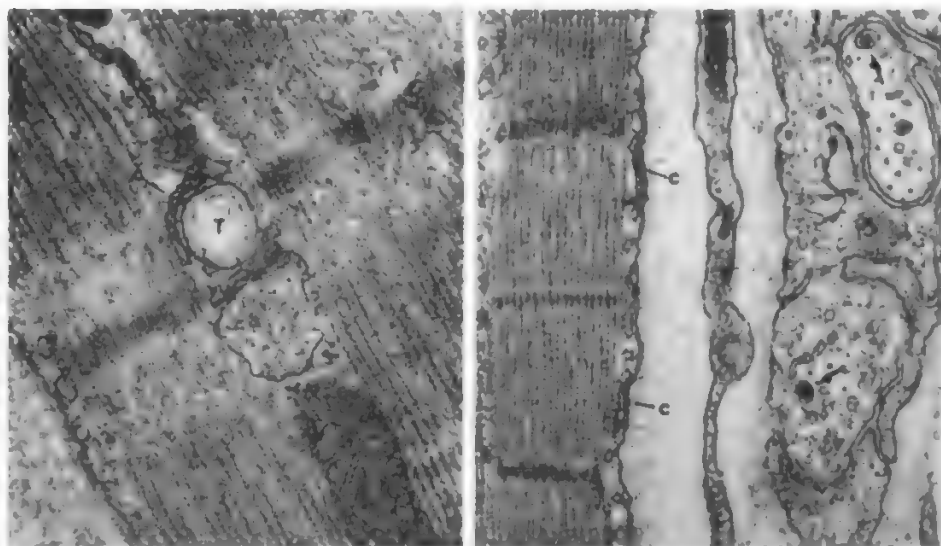
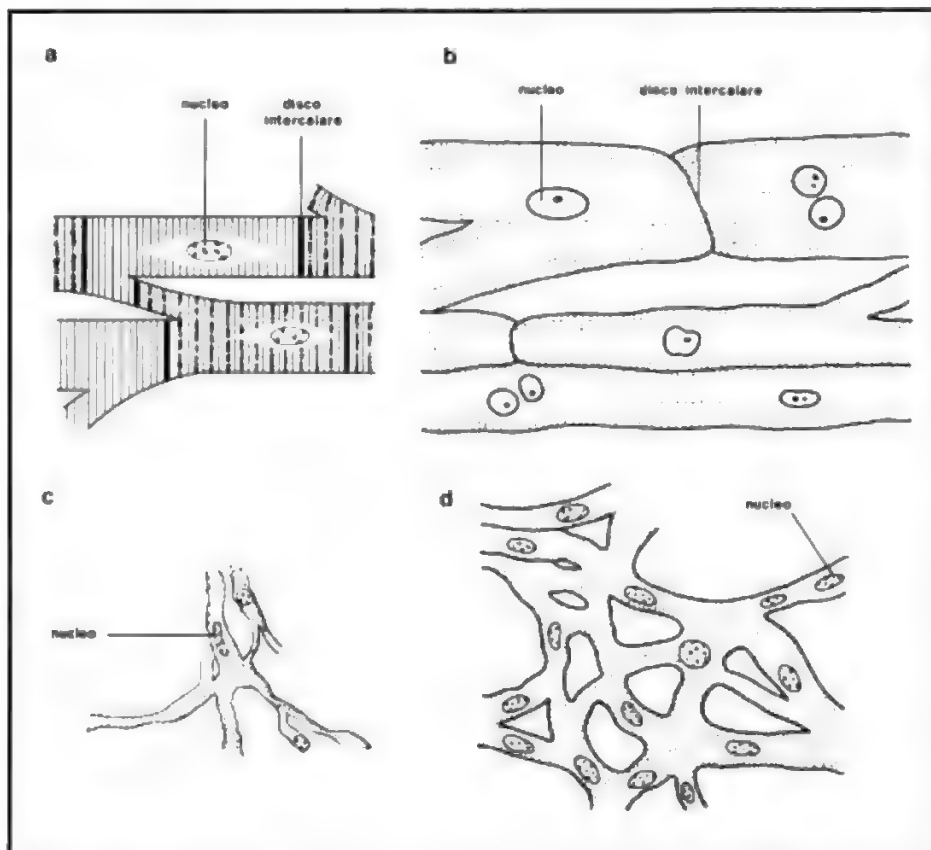



Fig. 6. Tipi di cellule muscolari nel cuore umano. *a*) Cellule ventricolari con abbondante corredo miofibrillare evidenziato dalla striatura trasversa; *b*) fibre di Purkinje di dimensioni maggiori e con miofibrille solo alla periferia; *c*) cellule del nodo senoatriale; *d*) cellule del nodo atrioventricolare. Le cellule nodali sono più piccole delle comuni cellule miocardiche e contengono scarso materiale contrattile. (*Da Katz, ridisegnata*).

10^{-5} *M*, quale si ha in seguito al potenziale d'azione, sblocca questa inibizione. Il ciclico attacco e distacco dei ponti trasversi tra filamenti spessi e sottili determina lo scorrimento di questi ultimi verso il centro della banda A. Il risultato è l'accorciamento del muscolo (contrazione isotonica) o la generazione di forza se una resistenza si oppone a questo accorciamento (contrazione isometrica). Per il meccanismo di contrazione v. MUSCOLARE TESSUTO.

Mitocondri e metabolismo ossidativo

Il continuo lavoro contrattile delle cellule muscolari cardiache richiede un adeguato rifornimento energetico, cui fa fronte principalmente il metabolismo ossidativo mitocondriale. I mitocondri sono molto numerosi nelle cellule miocardiche — oltre il 30% del volume cellulare è occupato da mitocondri — e contengono un gran numero di *cristae*. Abbondanti sono pure i depositi di glicogeno e di trigliceridi. La ricca vascolarizzazione del tessuto miocardico — le fibre e i capillari sono in rapporto ca. 1:1 — è in diretta relazione con l'elevato metabolismo ossidativo.

Eterogeneità delle cellule muscolari del miocardio

Miocardio comune e miocardio di conduzione

Il m. è costituito da diversi tipi di cellule muscolari (fig. 6). Tradizionalmente si distinguono cellule la cui funzione essenziale è la generazione e propagazione dell'impulso (cellule nodali e cellule di Purkinje) e cellule la cui funzione essenziale è la contrazione (cellule atriali e ventricolari). Ognuna di queste categorie comprende a sua volta diverse sottopopolazioni cellulari, alcune delle quali presentano caratteri di transizione. I criteri in base ai quali è possibile differenziare i vari tipi cellulari sono funzionali, ad es. le proprietà elettriche della membrana

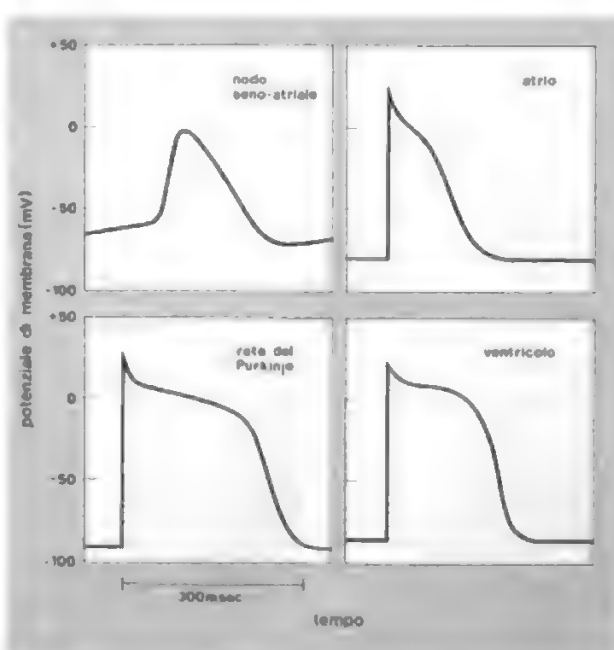



Fig. 7. Conformazione del potenziale d'azione in diversi tipi di cellule miocardiche. Notare la depolarizzazione diastolica spontanea delle cellule del nodo senoatriale. Nelle fibre ventricolari e nelle fibre del Purkinje il potenziale d'azione è caratterizzato da una lenta fase di ripolarizzazione con un ampio *plateau*. Il *plateau* è ristretto nelle cellule atriali il cui potenziale d'azione è più simile a quello delle cellule muscolari scheletriche. (*Da Katz, ridisegnata*).

plasmatica, o strutturali, ad es. le dimensioni cellulari, la presenza del sistema T, etc. Recentemente sono state messe in evidenza differenze molecolari nella struttura delle proteine contrattili tra le varie cellule muscolari.

La forma del potenziale d'azione varia nelle diverse cellule muscolari del cuore (fig. 7). Le cellule *pacemaker* del nodo del seno, molto più piccole delle comuni cellule miocardiche (ca. 5 μm di diametro) e contenenti scarso materiale contrattile, tendono a depolarizzarsi spontaneamente per l'instabilità del potenziale di riposo. Questa depolarizzazione diastolica spontanea è appunto responsabile dell'automatica generazione del potenziale d'azione. Un'attività *pacemaker* è certamente presente in altre regioni del cuore (ad es. nodo atrioventricolare, ventricoli), ma le cellule responsabili di questa attività non sono state ancora identificate. Il nodo atrioventricolare, la cui funzione è principalmente quella di rallentare la conduzione dell'impulso dall'atrio ai ventricoli, consiste di cellule relativamente piccole con rare miofibrille, che per la maggior parte non dimostrano depolarizzazione spontanea. La composizione cellulare del tessuto nodale è tuttavia molto eterogenea e comprende elementi con caratteri di transizione con le comuni cellule atriali e con le cellule di conduzione del fascio di His.

La dibattuta questione dell'esistenza di fibre specifiche di conduzione nei tratti internodali del m. atriale è tuttora aperta. Tipiche fibre di Purkinje sono presenti nel subendocardio atriale del cuore degli uccelli (Sommer; Sartore e Pierobon Bormioli). Nel m. atriale dei mammiferi cellule analoghe non sono chiaramente distinguibili all'esame istologico. All'esame elettromicroscopico gli atri risultano però costituiti di almeno due tipi di cellule muscolari, cellule dotate di sistema T e cellule prive di sistema T. Queste ultime, specialmente numerose nel fascio di Bachmann e nelle zone più vicine all'endocardio, potrebbero rappresentare una forma di tessuto di conduzione.

Il sistema di conduzione dei ventricoli, cioè il fascio di His con tutte le sue ramificazioni fino alle arborizzazioni terminali subendocardiche, è costituito di particolari cellule muscolari, le *cellule di Purkinje*. Nei grossi mammiferi (ungulati, balene) le cellule di Purkinje si differenziano facilmente dalle ordinarie cellule ventricolari per le dimensioni molto maggiori (25-100 μm di diametro), le scarse miofibrille disposte alla periferia, gli abbondanti accumuli di glicogeno e l'assenza del sistema T. Nei piccoli mammiferi (ad es. ratto, coniglio) queste cellule sono invece simili, per dimensioni e struttura, alle normali cellule ventricolari e solo l'assenza del sistema T può essere utilizzata come criterio distintivo (Sommer). Le differenze dimensionali tra cellule di Purkinje di diverse specie sono da mettere in rapporto con la più rapida propagazione dell'impulso che le maggiori dimensioni cellulari consentono, potendosi così evitare pericolosi ritardi nell'attivazione delle varie parti dei ventricoli nei cuori di grandi dimensioni.

Polimorfismo della miosina e proprietà contrattili

Lo studio biochimico e immunologico delle miosine cardiache si è rivelato un utile strumento per analizzare l'eterogeneità cellulare del m. La miosina, come altre proteine contrattili, dimostra un marcato polimorfismo nella muscolatura striata, inclusa quella cardiaca (v. MUSCOLARE TESSUTO). Questo polimorfismo è da mettere in

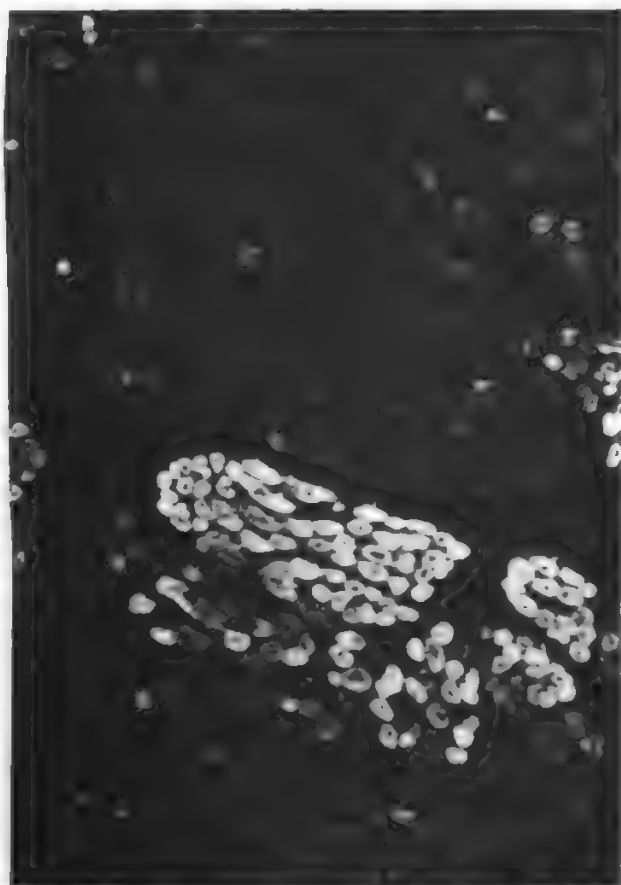



Fig. 8. Eterogeneità cellulare del m. atriale. Sezione trasversa di atrio sinistro di bue esaminata al microscopio a fluorescenza dopo trattamento con anticorpi antimiosina ventricolare marcati con fluoresceina. (*Osservazione Schiaffino*).

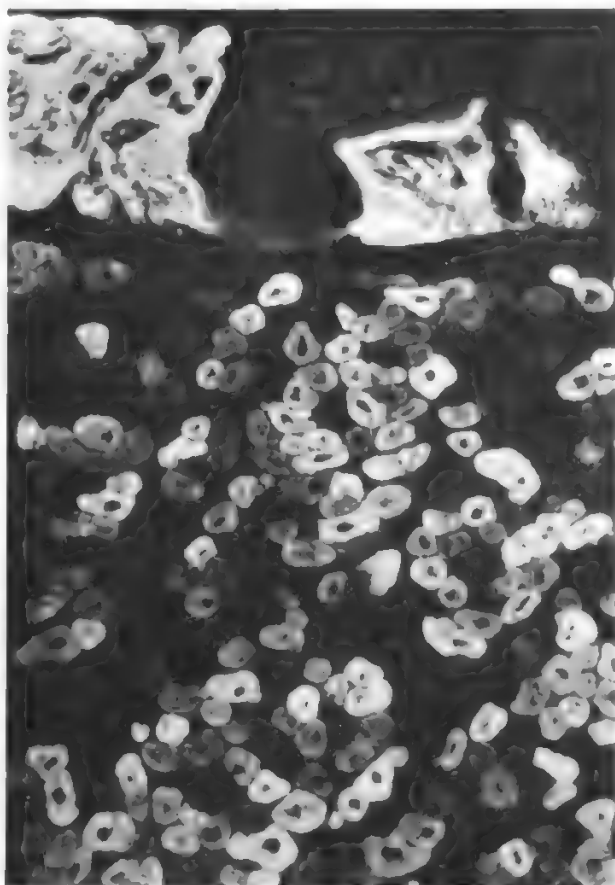



Fig. 9. Eterogeneità cellulare nel m. ventricolare. Sezione trasversa di ventricolo destro di bue, a livello endocardico, trattata con anticorpi antimiosina atriale marcati con fluoresceina. In alto un fascetto di grandi cellule di Purkinje.

relazione con le variabili caratteristiche fisiologiche delle fibre muscolari: esiste infatti una stretta correlazione tra tipo di miosina, in particolare attività ATPasica della miosina, e proprietà contrattili, in particolare velocità massima di accorciamento. Così la miosina isolata dal m. atriale ha un'attività ATPasica più elevata di quella della miosina isolata dal m. ventricolare: queste differenze enzimatiche, che si accompagnano a differenze antigeniche tra i due tipi di miosina, sono correlabili con la maggior velocità di accorciamento del muscolo atriale rispetto a quello ventricolare. Studi di immunofluorescenza con antisieri antimiosina specifici hanno permesso di analizzare la distribuzione delle miosine cardiache nelle singole cellule, evidenziando una diffusa eterogeneità cellulare sia nel m. atriale sia in quello ventricolare (Schiaffino, Sartore e Pierobon Bormioli).

Ad es., una parte delle cellule atriali del cuore di bue sono reattive con un antisiero diretto contro la miosina ventricolare, e viceversa una parte delle cellule ventricolari reagiscono con un antisiero antimiosina atriale (figg. 8 e 9). Lo stesso tessuto di conduzione risulta costituito da cellule contenenti miosine diverse. L'eterogeneità delle cellule atriali potrebbe essere in rapporto con l'esistenza di un tessuto di conduzione nel m. atriale. La diversità delle cellule muscolari dei ventricoli è invece chiaramente espressione di un'eterogeneità intrinseca del m. ventricolare. Sono state osservate variazioni nella frequenza di diversi tipi cellulari tra ventricolo destro e sinistro e tra m. subendocardico e subepicardico in diverse specie di mammiferi.

La distribuzione delle miosine cardiache e la composizione cellulare del m. ventricolare possono essere modulate dall'ormone tiroideo (Hoh; Schiaffino). Dopo trattamento con tiroxina il ventricolo di coniglio, normalmente composto da fibre variamente reattive con antisiero antimiosina atriale, contiene esclusivamente cellule fortemente reattive (fig. 10). Questa trasformazione è dovuta alla sintesi selettiva di un particolare tipo di miosina ventricolare strutturalmente ed enzimaticamente simile alla miosina atriale: parallelamente la velocità di contrazione del muscolo ventricolare aumenta nell'ipertiroidismo fino a diventare simile a quella del muscolo atriale. Modificazioni opposte si osservano nell'ipotiroidismo, come anche nel corso dell'ipertrofia miocardica da sovraccarico sistolico (Gorza), in accordo con la depressa contrattilità miocardica dimostrabile in queste condizioni. Questi studi dimostrano che la capacità adattativa del m. si può esprimere non solo in senso quantitativo come ipertrofia delle cellule muscolari, ma anche come modulazione qualitativa della composizione molecolare dell'apparato contrattile e quindi delle proprietà fisiologiche.

Fig. 10. Sezione di un preparato costituito da ventricolo di coniglio normale (*a destra*) e di coniglio ipertiroideo (*a sinistra*), trattata con anticorpi fluorescenti antimiosina atriale di bue. (*Osservazione Schiaffino*).

Bibliografia

Bloom W., Fawcett D. W., *Trattato di istologia*, 1970, Piccin, Padova.
Challice C. E., Viragh S. eds., *Ultrastructure of the Mammalian Heart*, 1974, Academic Press, New York.
Hoh J. F. Y. *et al.*, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1978, **10**, 1053.
Katz A. M., *Fisiologia del cuore*, 1978, Centro Scientifico Torinese.
Langer G. A., Brady A. J. eds., *The Mammalian Myocardium*, 1974, Wiley, New York.
Lompre A. M. *et al.*, *Nature*, 1979, **282**, 105.
Sartore S., Pierobon Bormioli S., Schiaffino S., *Nature*, 1978, **274**, 82.
Schiaffino S. *et al.*, in Pette D. ed., *Plasticity of Muscle*, 1980, Walter de Gruyter, Berlin, New York, p. 559.
Sommer J. R., Johnson E. A., in *Handbook of Physiology*, Sect. 2, *The Cardiovascular System*, 1, 1979, American Physiological Society, Bethesda, p. 113.
Urthaler F. *et al.*, *Circ. Res.*, 1978, **37**, 762.

STEFANO SCHIAFFINO

BIOCHIMICA ED ENERGETICA

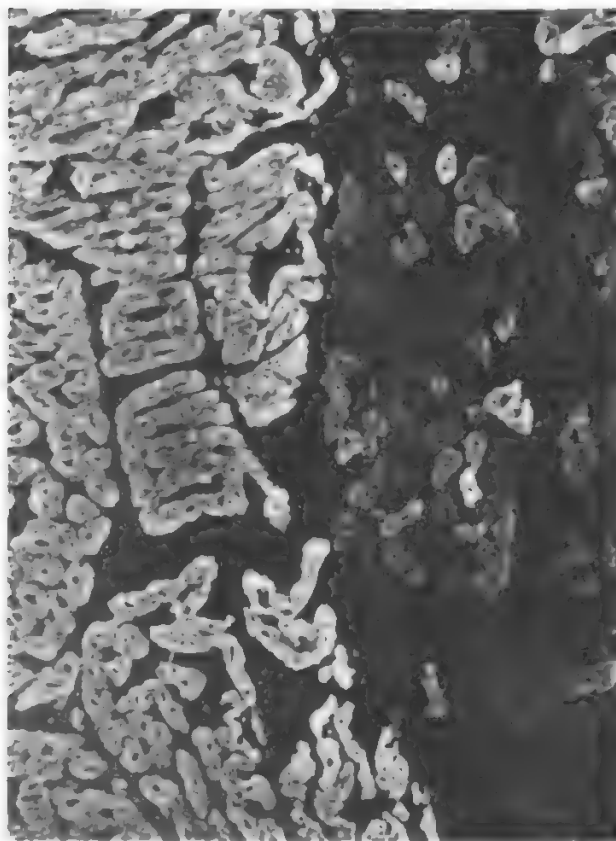
SOMMARIO

Generalità

Il muscolo cardiaco risponde all'attivazione elettrica con lo sviluppo di una forza e l'effettuazione di un lavoro meccanico esterno accompagnati dalla liberazione di calore da parte delle reazioni chimiche che stanno alla base della contrazione. Queste trasformazioni iniziali di energia sono seguite da processi di ristoro che comportano consumo di ossigeno, produzione di anidride carbonica e un'ulteriore liberazione di calore dalle reazioni chimiche del metabolismo di ristoro.

La prestazione del muscolo cardiaco come trasduttore di energia può essere analizzata sperimentalmente, sia con misurazioni meccaniche, ad es. delle modificazioni di pressione e di volume che si verificano durante il ciclo cardiaco; sia con misurazioni chimiche, ad es. delle variazioni di composti fosforici ad alta energia; sia mediante misurazioni biofisiche, ad es. con la registrazione della temperatura del muscolo, oppure misurandone il consumo di ossigeno.

Una preparazione di cuore isolato può essere considerata, termodinamicamente, come un sistema chiuso che non scambia praticamente energia con il suo ambiente, giacché le conseguenze termiche degli scambi gassosi respiratori possono essere trascurate. Perciò la produzione di entalpia (lavoro + calore) misurata può essere consi-

derata uguale a quantità equivalenti delle reazioni chimiche associate, come il consumo di ossigeno e l'utilizzazione di fosfati ad alta energia (Gibbs e Chapman). Il criterio definitivo di valutazione della congruenza tra biofisica e biochimica del muscolo è quello per cui risulta soddisfatta la 1ª legge della termodinamica, e ciò richiede:

a) una completa e specifica identificazione delle autentiche reazioni chimiche che stanno alla base degli eventi contrattili e del successivo ristoro;

b) un'accurata misurazione: 1) delle entalpie molari di tutte le reazioni chimiche identificate *in vivo*; 2) dell'entità delle modificazioni chimiche che avvengono nel muscolo in contrazione; 3) della liberazione di calore e del lavoro effettuato dal muscolo, nella contrazione, in condizioni simili a quelle attuate per le misurazioni delle variazioni chimiche.

Metabolismo di riposo

Anche al di fuori dell'attività meccanica il m. consuma ossigeno e produce calore, sebbene in misura molto minore di quando è in attività. Esistono grandi differenze nelle varie specie animali per quanto riguarda l'entità di questo metabolismo di base. Nell'uomo, la produzione di calore del muscolo cardiaco in queste condizioni è probabilmente, a 37 °C, compresa tra 5 e 7 mW/g (equivalenti a 1,5-2 ml $O_2 \cdot 100\ g^{-1} \cdot min^{-1}$). Questa produzione calorica di base può variare: si modifica a seconda del tipo di substrato metabolizzato; è più elevata nel cuore perfuso con sangue che nel cuore perfuso con soluzione fisiologica, e probabilmente subisce un incremento per effetto di uno stiramento del muscolo cardiaco.

Sembra, comunque, che non vi sia una chiara correlazione tra l'entità del calore basale e il livello generale di contrattilità miocardica. In condizioni fisiologiche, o anche in condizioni terapeutiche non tossiche, le variazioni di concentrazione dello ione calcio, le catecolamine, i glicosidi cardiaci e la caffeina hanno effetti insignificanti sul calore basale. Non sono state stabilite le basi fisiologiche di questo calore di riposo, che può essere attribuito al trasporto attivo di ioni sodio solo per meno del 10%. È stata avanzata l'ipotesi che fino al 30% del flusso di energia misurato possa essere riferito al *turnover* delle proteine.

Metabolismo iniziale e metabolismo di ristoro

L'energia spesa durante una contrazione cardiaca viene distribuita tra le seguenti tre attività enzimatiche: *a*) la Na^+, K^+-ATPasi della pompa sarcolemmatica del sodio, in risposta alle modificazioni delle concentrazioni ioniche conseguenti ai flussi che stanno alla base del meccanismo bioelettrico dell'eccitazione; *b*) la Ca^{2+}-ATPasi della pompa sarcoreticolare del calcio, in risposta al flusso o alla liberazione di ioni calcio alla base dell'accoppiamento eccitazione-contrazione; *c*) la miosina-ATPasi del meccanismo contrattile, che trasforma l'energia chimica in lavoro meccanico. L'attività combinata di questi tre enzimi, direttamente connessa con il costo energetico dell'eccitazione e della contrazione, può essere designata con il nome di *metabolismo iniziale*. I livelli di ATP disponibile per le reazioni del metabolismo iniziale sono mantenuti dalla reazione attivata dalla creatinchinasi.

La fonte a lungo termine di energia per la contrazione cardiaca è rappresentata dalle reazioni del metabolismo intermedio e della fosforilazione ossidativa. La resintesi dell'ATP consumato nel metabolismo iniziale si compie, soprattutto, ad opera del processo di fosforilazione ossidativa (V. FOSFORILAZIONE; FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA) mitocondriale, e solo in piccola parte per intervento di fosforilazioni a livello del substrato nel processo citoplasmatico della glicolisi e nel ciclo mitocondriale dell'ac. citrico. All'attività complessiva di queste reazioni può essere dato il nome di *metabolismo di ristoro*.

La distinzione tra i fenomeni termici che si accompagnano ai processi del metabolismo iniziale e di quello di ristoro è stata effettuata da Hartree e Hill nelle loro classiche osservazioni sul muscolo scheletrico di anfibio, i quali dimostrarono che, in una singola contrazione, il *calore iniziale* compare entro pochi secondi, mentre il *calore di ristoro* continua a liberarsi per i successivi 20-30 min (a 0 °C), essendo le due fasi approssimativamente di uguale entità. Questo comportamento si differenzia da quello del muscolo cardiaco di mammifero, nel quale una fase rapida di produzione di calore è seguita immediatamente da una fase di liberazione termica molto minore e più lenta. Si è rilevato che una parte cospicua del processo metabolico di ristoro si svolge durante lo svolgimento stesso dell'evento meccanico.

Componenti del metabolismo di attività

L'energia totale spesa in una contrazione cardiaca è influenzata principalmente dai seguenti fattori: 1) la lunghezza iniziale delle fibre, cioè il volume telediastolico del cuore (EDV: *End-Diastolic Volume*); 2) lo stato di inotropismo, ossia il livello di forza contrattile; 3) le condizioni meccaniche in cui la contrazione si verifica (effetto Fenn). Per un determinato complesso di condizioni fisiologiche in cui i fattori (1) e (2) restino costanti, il flusso di energia per battito cardiaco varia con il carico. *In vivo*, la pressione del sangue arterioso rappresenta il carico contro il quale il cuore espelle un volume di sangue effettuando così un lavoro. Mediante la relazione di Laplace, il flusso di energia può essere messo in relazione con la tensione della parete. I principali fattori determinanti la tensione della parete sono la pressione del sangue e il volume telediastolico (EDV). L'entalpia miocardica consiste di un lavoro sistolico e di una produzione di calore. Nella fig. 11 la produzione di energia posta in atto (entalpia) ad ogni contrazione (mJ/g di muscolo) è stata messa in relazione con il carico. Analoghe curve entalpia-carico sono state ottenute da vari gruppi di ricercatori con l'impiego di diverse tecniche per la misura della produzione di energia. Fattori o condizioni che aumentano la contrattilità provocano un aumento della produzione di energia e della risposta meccanica: tuttavia, non si modifica l'andamento generale della relazione entalpia-carico. L'effetto inverso si ha quando risulta diminuita la contrattilità. Il rendimento meccanico del muscolo cardiaco, definito dal rapporto lavoro sistolico/entalpia di attività (il metabolismo di riposo non è incluso nel denominatore) è probabilmente abbastanza elevato, tra il 20 e il 35%. Se il metabolismo di riposo viene incluso nel denominatore nel calcolo del rendimento, per cui il rapporto diventa lavoro sistolico/produzione totale di energia, allora il rendimento meccanico cade a valori del 10-20%.

Nell'analisi effettuata sopra, l'energia totale è stata considerata come la somma di tre termini (lavoro sistolico + produzione di calore di attività + produzione basale di calore). Il termine rappresentato dalla produzione di calore di attività può essere, a sua volta, suddiviso in altre componenti secondo lo schema chiarito nel muscolo scheletrico dalle classiche ricerche di Hill. Così,

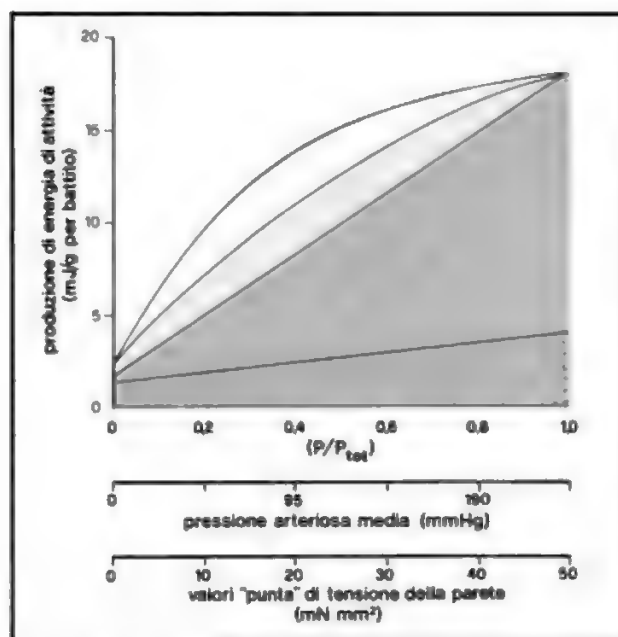



Fig. 11. Schema della relazione esistente tra produzione di energia di attività per battito cardiaco e carico del m. umano. Per le componenti di energia, v. la spiegazione nel testo. Ciascun carico è stato espresso come una frazione della forza isometrica massima per le condizioni fisiologiche prevalenti. Il carico sul cuore può essere espresso in diversi modi, per cui sulle ascisse sono state riportate grandezze alternative. *In bianco*: lavoro sistolico; *in celeste*: calore da causa non chiarita; *in blu*: calore di tensione; *in grigio*: calore di attivazione.

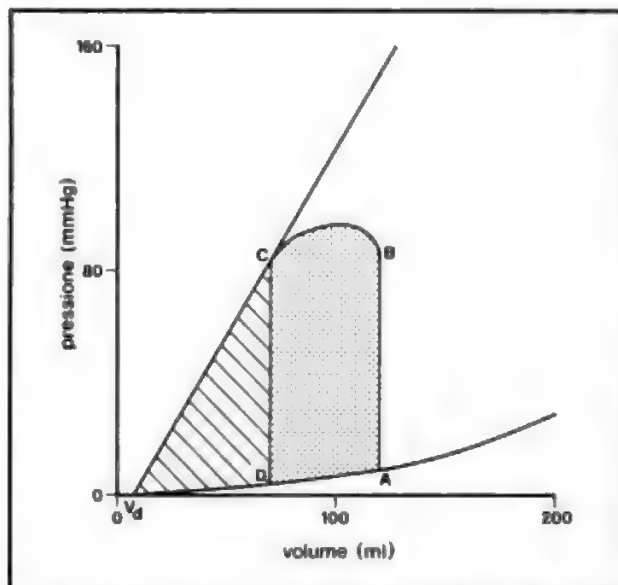



Fig. 12. Schema delle curve pressione-volume (PV) del ventricolo sinistro nell'uomo. La linea superiore, V_dC, rappresenta la curva PV telesistolica determinata in un ventricolo sinistro che lavora contro diverse pressioni arteriose ma a un livello costante di contrattilità. V_d è l'intersezione della curva PV telesistolica con l'asse dei volumi e rappresenta un volume residuo di sangue che non può essere eiettato. La linea inferiore, V_dA, rappresenta la curva PV diastolica. Si ritiene che l'energia meccanica totale di ogni pulsazione sia costituita dal lavoro sistolico (proporzionale all'area ABCD) e dall'energia potenziale telesistolica (proporzionale all'area DCV_d).

nel muscolo cardiaco, si osserva una componente tensione-indipendente che è analoga al calore di attivazione di Hill. Questa quota di calore ha la sua origine nell'energia associata con la liberazione di ioni calcio ai miofilamenti e con il loro recupero da parte del reticolo sarcoplasmatico o dei mitocondri. La sua entità, che si valuta sia compresa tra 2 e 4 mJ/g, dipende dallo stato inotropico del cuore e dal suo volume telediastolico. Si sa oggi che la liberazione di calcio è continuamente modulata dalla lunghezza delle fibre.

L'altra principale componente del calore prodotto per l'attività è in rapporto con l'energia liberata dalla miosina-ATPasi, cioè l'energia dissipata a livello dei ponti trasversali. Questa quota di calore può essere chiamata componente tensione-dipendente. Nell'uomo a pressione arteriosa normale questa componente ha probabilmente un valore vicino a 6 mJ/g per battito cardiaco (va osservato che, sia la componente di energia rappresentata dal lavoro, sia quella rappresentata dal calore tensione-dipendente hanno le stesse origini molecolari). Una certa quota del calore di attività prodotto in una contrazione resta ancora da chiarire per quanto riguarda la sua origine (Gibbs). Esso potrebbe essere considerato corrispondente al calore di accorciamento di Hill nel muscolo scheletrico, ma esistono scarse indicazioni sperimentali sull'esistenza di una componente di questo tipo nel muscolo cardiaco. Più verosimilmente, la suddetta quota di calore è espressione del metabolismo di ristoro associato al lavoro sistolico. L'entità di questa frazione calorica, per valori normali di tensione delle pareti, è probabilmente di 2-3 mJ/g. Quantunque nella fig. 11 si sia preferito assumere il valore di punta della tensione parietale come il migliore indice dell'impegno di energia, esistono vari parametri meccanici correlati che consentono anch'essi di predire altrettanto bene la spesa energetica o il consumo di ossigeno del cuore. Essi comprendono l'integrale tensione-tempo o pressione-tempo, la velocità massima di sviluppo di tensione, l'area pressione-volume delimitata dalle curve pressione-volume alla fine della sistole e alla fine della diastole, e la parte sistolica della curva chiusa rappresentante il diagramma pressione-volume (fig. 12). Una quota assai piccola di energia è in rapporto con la propagazione dei potenziali di azione: essa costituirebbe meno dell'1% del flusso totale di energia del cuore.

Un possibile schema di bilancio energetico per il cuore umano viene riportato nella tab. I (frequenza cardiaca: 70 battiti/min).

Il flusso totale di energia è di 1400 mJ/g al min: questo valore equivale a un consumo di ossigeno ($m\dot{V}_{O_2}$) di 7 ml di O_2 per 100 g di tessuto cardiaco al min. Il rendimento meccanico di attività è ca. il 21% e il rendimento meccanico totale è il 15%. Questi valori di rendimento sono accettabili anche se va tenuto presente che il consumo miocardico di ossigeno ($m\dot{V}_{O_2}$) è un po' basso. Va rilevato che molti dei dati riferiti dai comuni trattati sono estrapolati da esperimenti su cani, in cui più alta è la frequenza cardiaca e quindi maggiore è il consumo di ossigeno. Risulta chiaro dalla tab. I che, per un dato intervallo di tempo, la frequenza cardiaca è un fattore fisiologico assai importante nel determinare il valore di $m\dot{V}_{O_2}$. In effetti l'affermazione che il $m\dot{V}_{O_2}$ sarebbe proporzionale al prodotto della frequenza cardiaca per la pressione sanguigna media è assai fondata a patto che le dimensioni (volume telediastolico) del cuore si mantengano a un livello costante. Per le conseguenze energetiche di variazioni delle dimensioni del cuore e per la contrattilità in condizioni fisiologiche e patologiche (riposo, esercizio fisico,

TAB. I. BILANCIO ENERGETICO DEL CUORE UMANO (FREQUENZA CARDIACA: 70/MIN)

Quote di energia	Calcolo	Flusso di energia per min (mJ/g)
Metabolismo di riposo	7 mJ/g · sec × 60 sec	420
Lavoro sistolico		
Calore di attivazione	3 mJ/g per battito × frequenza cardiaca	210
Calore di attività	2,5 mJ/g per battito × frequenza cardiaca	175
Calore tensione-dipendente	6,0 mJ/g per battito × frequenza cardiaca	420
Calore di origine non chiarita	2,5 mJ/g per battito × frequenza cardiaca	175

Metabolismo totale = somma delle componenti energetiche = 1400 $mJ \cdot g^{-1} \cdot min^{-1}$.

insufficienza, etc.) si rinvia il lettore a pubblicazioni specialistiche (Gibbs, 1978; Gibbs e Chapman, 1979).

Metabolismo miocardico

È opinione concorde che, in condizioni normali, il cuore di mammifero trae energia pressoché esclusivamente dal metabolismo ossidativo. Dalla tab. I si ottiene che il consumo di ossigeno del cuore umano normalmente funzionante è di ca. 7 ml di $O_2 \cdot 100\ g^{-1} \cdot min^{-1}$. L'equivalente calorico dell'ossigeno è vicino a 20 J/ml O_2; esso varia leggermente a seconda del substrato che viene ossidato. Si è trovata recentemente conferma diretta di questo rapporto sul cuore funzionante di coniglio. Se si assume che la variazione di entalpia per mole di ATP idrolizzata è di − 46 kJ/mole, un cuore umano (del peso di 300 g) utilizzerà, all'incirca, 9 millimoli ATP/min. Questo valore aumenterà di diverse volte con l'aumentare della richiesta di prestazioni circolatorie in rapporto con attività fisiche di grado elevato.

È noto da tempo, fin dall'inizio degli anni trenta, che il cuore non dipende esclusivamente dal metabolismo dei carboidrati (riserve di glicogeno o glicoso e lattato assunti dal sangue). Si è affermato, in effetti, che nello stato di postassorbimento il principale substrato del metabolismo cardiaco sarebbe costituito dagli acidi grassi. Nella letteratura scientifica, tuttavia, si dibatte ancor oggi la questione se la principale fonte di energia per il m. siano i lipidi oppure i carboidrati. Sembra però che, sia gli acidi grassi liberi, in particolare quelli a catena corta, sia i chetoni, il lattato, l'acetato e il piruvato vengano tutti ossidati preferenzialmente rispetto al glicoso esogeno. I meccanismi di controllo che regolano il metabolismo degli acidi grassi nel muscolo cardiaco sono stati oggetto di una recente rassegna (Neely, Rovetto, Oram, 1972).

In condizioni metaboliche normali, un cuore bene ossigenato produce poco o niente lattato così che, della disponibilità totale di ATP, meno dell'1% va riferito a glicolisi aerobica, cioè a produzione di un'eccedenza di lattato. Ciò significa che la formazione di piruvato attraverso la glicolisi è esattamente adeguata alla sua ossidazione aerobica. In condizioni di equilibrio del sistema la glicolisi provvede solo per il 5% alla produzione totale di ATP del cuore.

La quantità di energia che normalmente si rende disponibile attraverso il meccanismo della glicolisi non potrebbe assicurare un rifornimento di ATP sufficiente a mantenere il cuore in funzione. Se operanti al massimo della loro attività, comunque, gli enzimi della glicolisi potrebbero assicurare una produzione da 20 a 40 micromoli di ATP per grammo di tessuto fresco per min (assumendo che il substrato sia glicogeno). In pratica, i massimi valori di produzione di lattato misurati *in vivo* sul cuore di ratti e di cani sono vicini a 4 micromoli/g per min, cosicché la produzione anaerobica totale di ATP per un cuore di 300 g potrebbe fornire, all'incirca, 1,8 millimoli di ATP/min. Questa quantità basterebbe a far fronte a ca. il 20% delle normali richieste energetiche del m. Poiché è stato dimostrato che *in vivo* le attività degli enzimi glicolitici si riducono a valori oscillanti dall'1 al 10% di quelli riscontrati *in vitro*, è evidente che esistono meccanismi di retroazione che limitano *in vivo* l'attività di questi enzimi. Nella via glicolitica la principale reazione regolatrice o limitante la velocità del processo è quella catalizzata dalla fosfofruttochinasi (PFK), ma altri punti di regolazione sono quelli a livello delle reazioni catalizzate dall'esochinasi e dalla piruvatochinasi. Una recente osservazione sta ad indicare che, dopo che sia stata stimolata la PFK, la velocità di glicolisi può essere controllata dall'attività della gliceraldeide-3-fosfato-deidrogenasi, che sembra funzionare indipendentemente dal rapporto $NAD^+/NADH$ nel citosol.

In condizioni normali, il tessuto miocardico ricava l'energia di ossidazione, esclusivamente attraverso la respirazione, dai diversi combustibili sopra menzionati. L'acetil-CoA formato dall'ossidazione dei carboidrati e degli acidi grassi entra nel ciclo dell'ac. citrico, che è la via finale comune metabolica. Il principale punto di controllo nel ciclo è a livello della citrato-sintetasi, ma una regolazione può anche attuarsi all'altezza dell'isocitrato-deidrogenasi e della succinato-deidrogenasi. Gli ioni H^+ generati nel ciclo dell'ac. citrico vengono, poi, trasferiti alla catena respiratoria, nella quale ha luogo una combinazione di trasporto di elettroni e di fosforilazioni ossidative, fino a raggiungere l'accettore finale di elettroni, l'ossigeno.

I mitocondri (v.) sono gli organuli cellulari in cui hanno svolgimento, sia il ciclo degli acidi carbossilici, sia il trasporto di elettroni e la fosforilazione ossidativa. Oltre il 30% del volume della cellula miocardica è costituito da mitocondri, ed è questa grande capacità ossidativa che consente l'erogazione dell'energia necessaria per un'attività meccanica continua; esiste anche una capacità di riserva per far fronte a richieste extra di energia in rapporto con l'esercizio fisico. L'attività respiratoria è fisiologicamente condizionata da tre variabili: 1) la disponibilità di substrati riducenti che determina il rapporto mitocondriale $NAD^+/NADH$; 2) la fornitura di energia cellulare, quale risulta dal livello energetico dei fosfati nel citosol $ATP/ADP + P_i$; 3) la velocità di ossidazione del citocromo c a opera della citocromo c-ossidasi, l'enzima respiratorio, variabile, questa, che dipende dalla tensione di ossigeno. In condizioni fisiologiche normali la tensione di ossigeno è piuttosto stabile ed è pressoché costante anche la disponibilità di equivalenti riducenti, a meno che non si verifichi un brusco aumento della ri-

chiesta energetica del m. Ciò rende la seconda delle variabili suddette il fattore determinante, probabilmente più importante, dell'attività respiratoria.

Il meccanismo di questo controllo respiratorio è stato studiato in dettaglio da Chance *et al.*, e risulta che la contrazione fa aumentare i livelli intracellulari di ADP che stimola l'attività respiratoria. Così l'ADP agisce come accettore di fosfato e come un fondamentale fattore regolatore attraverso il livello energetico dei fosfati. Anche i livelli intracellulari di creatina possono essere importanti nel controllo respiratorio, giacché la creatina è uno dei prodotti finali dell'attività contrattile, e la sua fosforilazione ad opera della creatinfosfochinasi mitocondriale genera ADP, che stimola la fosforilazione ossidativa. La regolazione a retroazione del metabolismo energetico tramite i livelli intracellulari di creatina, fosfocreatina e ADP potrebbe, in certa misura, far superare la distinzione temporale tra metabolismo iniziale e metabolismo di ristoro in un tessuto che ha una così alta concentrazione di mitocondri.

Ipossia e ischemia

L'ipossia può essere considerata un inadeguato apporto di ossigeno al muscolo cardiaco in presenza di un adeguato flusso sanguigno; il grado di ipossia può, ovviamente, variare assumendo tutti i valori intermedi tra la normossia e l'anossia. D'altra parte il termine *ischemia* implica che il flusso sanguigno sia cessato o sia inadeguato ad assicurare al muscolo cardiaco il rifornimento dell'ossigeno, e/o dei substrati necessari, e la rimozione dei prodotti terminali del metabolismo. In entrambe le condizioni l'apporto di ossigeno al muscolo può risultare inadeguato, ma nel caso dell'ischemia è verosimile che la risposta fisiologica e biochimica a questa condizione sia influenzata da altri fattori: ad es., da variazioni del pH intracellulare.

Quando l'erogazione di ossigeno al cuore di mammifero è compromessa, si verifica un assai rapido declino della contrattilità, tale che, entro 10 battiti, ne può risultare una diminuzione obiettivabile della risposta meccanica. Si può dimostrare che, a questo punto, il *pool* dei fosfati ad alta energia si trova ancora su valori corrispondenti al 75-90% del normale. Ciò fa supporre che sia limitato il livello di ATP adiacente alle proteine contrattili (il che presuppone un'organizzazione a compartimenti) oppure che i prodotti terminali del metabolismo, in condizioni di ipossia o di ischemia, abbiano effetti dannosi sulla risposta meccanica del muscolo. In esperienze in cui, per provocare un'ischemia regionale, era stata legata un'arteria coronaria principale, Gudbjarnason *et al.* hanno dimostrato che nelle zone ischemiche non più contrattili i livelli di ATP erano inferiori solo del 20% a quelli misurati nelle aree non infartuate. Aree ipossiche potevano ancora contrarsi abbastanza energicamente anche quando i livelli di ATP risultavano del 60% al di sotto del valore normale, a patto che fosse mantenuto il flusso sanguigno. È chiaro, dalla letteratura, che l'ischemia ha una prognosi peggiore dell'ipossia, sia per gli effetti biochimici, sia per quelli meccanici.

I differenti effetti dell'ipossia e dell'ischemia sul metabolismo sono stati chiaramente dimostrati in diverse indagini condotte sul preparato di cuore funzionante di ratto. Così, Neely *et al.* hanno dimostrato che, se si manteneva il flusso coronarico, ma si provocava ipossia sostituendo parte dell'ossigeno con azoto, risultava aumentata di tre volte l'utilizzazione del glicoso: questo aumento si determinava in un periodo di 5 min, e poteva essere mantenuto a questo livello per tempi di 30 min (l'utilizzazione di glicogeno era alta). Su preparazioni sperimentali dello stesso tipo, nelle quali il flusso coronarico veniva ridotto al 50% del normale entro 30 sec e fino al 10% del normale in 12 min, l'utilizzazione del glicoso scese al di sotto del suo valore di controllo entro i primi 2 min, e al termine dei 12 min era solo il 50% del controllo. Risulta che nell'ipossia grave la glicolisi può aumentare da 15 a 30 volte per i primi 2 min e poi stabilizzarsi su velocità che sono da 5 a 10 volte più alte che nei controlli. Nell'ischemia, invece, l'aumento sembra poter essere, al massimo, di 3 volte e declina, con il tempo, a valori anche più bassi. Una diminuzione del 50% del flusso coronarico provocava insufficienza cardiaca entro 8 min con forti cadute delle concentrazioni di fosfocreatina (PC) e ATP. In anossia il lattato intracellulare aumentò solo del doppio, mentre, nell'ischemia l'aumento fu di 10 volte. L'inibizione della glicolisi che si verifica nell'ischemia, ma non nell'anossia, è dovuta alle alte concentrazioni intracellulari di lattato e di idrogenioni: sul piano biochimico, questa inibizione sembra attuarsi a livello della gliceraldeide-3-fosfato-deidrogenasi. Poiché, sia l'anossia, sia l'ischemia producono aumenti analoghi del rapporto $NADH/NAD^+$, non è probabile che questa modificazione costituisca il fattore responsabile primario.

In questi ultimi anni, l'attenzione dei ricercatori è stata concentrata sullo stato di acidosi che interviene quando il metabolismo da esclusivamente aerobico diventa parzialmente anaerobico. Non è chiaro, a tutt'oggi, se l'acidosi che si accompagna al metabolismo anaerobico influenzi soprattutto le reazioni biochimiche che stanno alla base dell'attività metabolica e della contrazione del m., oppure se essa agisca attraverso una perturbazione della regolazione del calcio. Si tratterebbe di alterazioni del metabolismo del calcio che potrebbero aver luogo a livello del sarcolemma, dei siti di liberazione del calcio nel reticolo sarcoplasmatico, o a livello dei siti di rifissazione del calcio nel reticolo sarcoplasmatico e nei mitocondri.

Bibliografia

Bing R. J., *Physiol. Rev.*, 1965, **45**, 171.
Braasch W., Gudbjarnason S. *et al.*, *Circ. Res.*, 1968, **23**, 429.
Chance B., Williams G. R., *Adv. Enzymol.*, 1956, **17**, 65.
Chapman J. B., *J. Gen. Physiol.*, 1972, **59**, 135.
Chapman J. B., Gibbs C. L., *Cardiovasc. Res.*, 1974, **8**, 656.
Coulson R. L., *J. Physiol. (Lond.)*, 1976, **260**, 45.
Gibbs C. L., *Physiol. Rev.*, 1978, **58**, 174.
Gibbs C. L., Chapman J. B., *Cardiac Energetics*, in *Handbook of Physiology — The Cardiovascular System*, I, 1979, Am. Physiol. Soc., Washington, chapt. 22, p. 775.
Gibbs C. L., Chapman J. B., *Ann. Rev. Physiol.*, 1979, **41**, 507.
Gibbs C. L., Gibson W. R., *J. Gen. Physiol.*, 1970, **56**, 732.
Gibbs C. L., Mommaerts W. F. H. M., Ricchiuti N. V., *J. Physiol. (Lond.)*, 1967, **191**, 25.
Gudbjarnason S., Mathes P., Ravens K. G., *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1970, **1**, 325.
Hartree W., Hill A. V., *J. Physiol. (Lond.)*, 1922, **56**, 367.
Hill A. V., *Trails and Trials in Physiology*, 1965, Arnold, London.
Jewell B. R., *Circ. Res.*, 1977, **40**, 221.
Kobayashi K., Neely J., *Circ. Res.*, 1979, **44**, 166.
Kubler W., Spieckermann P. G., *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1970, **1**, 351.
Laurent D., Bolene-Williams C. *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 1956, **185**, 355.
Neely J. R., Morgan H. E., *Ann. Rev. Physiol.*, 1974, **36**, 413.
Neely J. R., Rovetto M. J., Oram J. F., *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 1972, **15**, 289.
Neely J. R., Rovetto M. J. *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 1973, **225**, 651.
Opie L. H., *Am. Heart J.*, 1968, **76**, 685; **77**, 100; 1969, **77**, 383.
Randle P. J., *Circ. Res.*, 1976, **38**, Suppl. 1, 18.
Rovetto M. J., Whitmer J. T., Neely J. R., *Circ. Res.*, 1973, **32**, 699.
Sarnoff S. J., Braunwald E. *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 1958, **192**, 148.
Suga H., *Am. J. Physiol.*, 1979, **236**, H498.
Weber K. T., Janicki J. S., *Am. J. Physiol.*, 1977, **233**, H421.

COLIN L. GIBBS

IPERTROFIA E DILATAZIONE DEL CUORE

SOMMARIO

Generalità

L'ipertrofia cardiaca è il denominatore comune della maggior parte delle cardiopatie, almeno nella loro evoluzione in forma cronica. L'ipertrofia e la dilatazione del cuore costituiscono, in genere, meccanismi di compenso emodinamico, ma possono a volte rappresentare fenomeni primitivamente patologici (in questo caso, v. MIOCARDIOPATIE).

Il meccanismo di compenso si realizza quando le camere cardiache, e in particolare i ventricoli, vengono sottoposte a un sovraccarico di pressione e/o di volume, che comporta un incremento della massa ventricolare. Questo incremento può avvenire in due forme distinte, dipendenti dal tipo di impegno a cui il m. viene sottoposto.

Quando, ad es., viene imposto al m. del ventricolo sinistro un *eccessivo carico di pressione* (*sovraccarico sistolico*), come nella stenosi valvolare aortica e nell'ipertensione arteriosa sistemica, la parete della cavità aumenta di spessore, mentre il volume ventricolare telediastolico tende a rimanere immodificato.

Per contro, quando si verifica un *sovraccarico di volume*, quando aumenta, cioè, l'afflusso ematico in fase *diastolica*, come ad es. avviene nel ventricolo sinistro in caso di insufficienza mitralica o di insufficienza aortica, il volume ventricolare aumenta, mentre lo spessore della parete tende a rimanere uguale o ad aumentare in misura proporzionalmente minore; si realizza comunque un incremento ponderale del m. del ventricolo che ha raggiunto un maggior volume.

In patologia umana è diventata classica la distinzione tra questi due tipi fondamentali di aumento della massa cardiaca, definendosi così il quadro dell'*ipertrofia concentrica* del m., nei casi di sovraccarico di pressione (fig. 13) e il quadro dell'*ipertrofia eccentrica* (*dilatazione*) del m., nei casi di sovraccarico di volume (nel caso illustrato nella fig. 14, si tratta di una cardiomiopatia dilatativa idiopatica [v. MIOCARDIOPATIE]).

L'ipertrofia cardiaca consiste in un aumento del peso del cuore, accompagnato da un incremento del volume delle singole miocellule. Il significato compensatorio dell'ipertrofia del m. è dimostrato da una serie di osservazioni sperimentali, anatomiche e cliniche. L'ipertrofia del m. che si verifica in seguito a eventi patologici che ostacolino o danneggino la normale funzione cardiaca, infatti, è localizzata nella camera colpita dalla *noxa* e frequentemente riporta alla norma la funzione globale del cuore.

La dilatazione del cuore consiste in un aumento della capacità delle camere cardiache. Il suo effetto compensatorio è fondamentalmente basato su un aggiustamento della funzione cardiaca che tende a mantenere efficace la portata circolatoria.

In realtà, la patologia sperimentale indica che ipertrofia e dilatazione possono conseguire allo stesso tipo di stimolo. Nella stenosi aortica indotta artificialmente nell'animale, ad es., la dilatazione rappresenta un primo processo, seguito dopo qualche tempo dall'ipertrofia, come

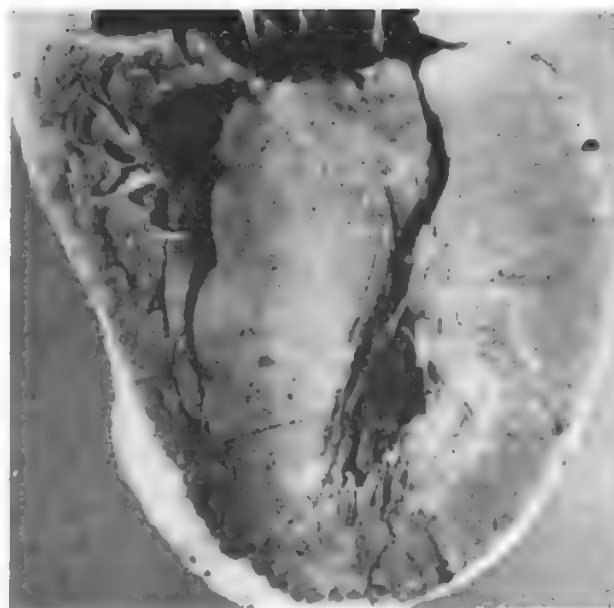



Fig. 13. Reperto anatomico di un cuore con ipertrofia ventricolare sinistra concentrica in un caso di grave ipertensione arteriosa. Si osserva un marcato aumento dello spessore delle pareti e un ridotto volume della cavità ventricolare sinistra.

risultato di eventi fisicochimici, in parte sconosciuti, indotti dalla dilatazione.

In patologia umana, dilatazione e ipertrofia sono spesso associate e localizzate nella stessa sezione cardiaca; entrambi i processi derivano fondamentalmente da due tipi di fattori causali agenti singolarmente o combinati assieme. Da un lato esistono *situazioni emodinamiche* che, modificando il precarico e il postcarico, possono menomare il cuore nella sua funzione di pompa: così agiscono le condizioni fisiopatologiche che inducono un aumento del ritorno venoso al cuore (ad es., fistole arterovenose), o aumentano le resistenze all'eiezione del sangue dal cuore (ad es. la stenosi aortica) o inducono un reflusso nel cuore di sangue già espulso (ad es. l'insufficienza aortica). Dall'altro lato l'ipertrofia può essere la manifestazione di una *condizione di danno miocardico* che comporta un'alterazione della contrattilità cardiaca intrinseca e quindi della funzione del cuore come muscolo (ad es. coronaropatie, cardiomiopatie, miocarditi).

Possono essere in questo modo distinte un'ipertrofia cardiaca *secondaria* e un'ipertrofia cardiaca cosiddetta *primitiva*, miocardiopatica (v. MIOCARDIOPATIE).

Anatomia patologica

Normalmente il peso del cuore costituisce ca. lo 0,4% del peso totale del corpo umano ed ha un valore medio di 305 g nell'uomo e di 260 g nella donna. In particolare, il peso ventricolare totale raggiunge i 250 g ca. di cui 60 g dovuti alla parete libera del ventricolo destro, dello spessore di 3-4 mm, e 190 g dovuti al ventricolo sinistro e al setto interventricolare, dello spessore di 10-12 mm.

Il processo di ipertrofia del m. può indurre aumenti di peso delle sezioni cardiache diversamente localizzati a seconda delle cause determinanti. Si producono così, per le varie combinazioni possibili, diversi tipi di ipertrofia cardiaca. Un processo ipertrofico di entità medio-elevata, che costituisce l'evenienza di più frequente riscontro, comporta un aumento del peso del cuore fino a ca. 500 g.

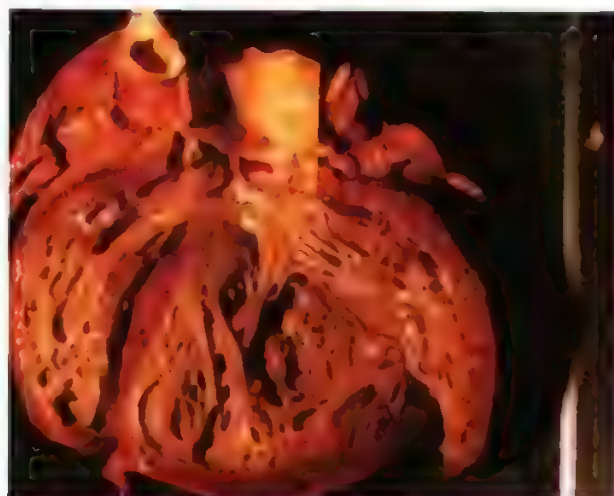



Fig. 14. Reperto anatomico del cuore in un caso di cardiomiopatia dilatativa idiopatica. Si osserva un marcato aumento del volume e dei diametri cardiaci; la sezione della parete ventricolare sinistra mostra uno spessore poco aumentato.

anche se non è raro osservare cuori di peso maggiore, fino a 600-700 g. Oltre questi valori si può parlare di *cor bovinum*, di osservazione meno frequente; rari o eccezionali i cuori di peso pari o superiore a 1 kg, che si riscontrano specialmente in alcuni casi di valvulopatia aortica eventualmente associata ad altri vizi valvolari.

L'aumento del peso e del volume del cuore oltre i valori normali si associa a modificazioni volumetriche e strutturali dei singoli elementi che compongono il muscolo cardiaco e delle miocellule, e implica altresì una modificazione dell'architettura istologica del m.

L'istogenesi del m. inizia da cellule del mesoderma splancnico, cioè da una popolazione di mioblasti che si differenziano e acquisiscono le miofibrille. È solo durante il periodo embrionale che la crescita del cuore si attua, grazie ad un processo combinato di iperplasia e di ipertrofia cellulare. La moltiplicazione delle cellule del m. si arresta nell'uomo entro i primi 8 mesi di vita; solo entro questo periodo si può perciò attuare un incremento del numero di miocellule, se si verifica un sovraccarico di lavoro cardiaco. La miocellula svolge funzioni, altamente specializzate, di contrazione sincrona, e si differenzia strutturalmente in tal senso, acquisendo proteine contrattili ben definite dal punto di vista morfologico e chimico, e perdendo nel contempo la possibilità di divisione mitotica. La crescita del m. fino al peso adulto, perciò, si realizza unicamente per l'ipertrofia dei miociti, ed è grazie alla sola crescita volumetrica cellulare che il peso ventricolare aumenta di quasi 20 volte tra nascita e maturità. Anche l'aumento della massa miocardica che si può verificare, nello stesso periodo, per cause patologiche è sostanzialmente dovuto a ipertrofia miocellulare.

Alcune ricerche morfometriche realizzate su cuori umani di peso elevato deporrebbero per un aumento, oltre che del volume, del numero delle miocellule; per l'intervento, cioè, anche di un processo di iperplasia, che si verificherebbe, tuttavia, solo al di là di un peso critico del cuore, di 500 g ca. secondo Linzbach o più elevato secondo altri ricercatori.

Durante la crescita il diametro delle miocellule aumenta dai 5-6 ai 14-17 μm dell'uomo e del mammifero adulto, indipendentemente dalle dimensioni raggiunte dal cuore e dal rapporto ponderale tra il cuore e il corpo *in toto*, superando nell'ipertrofia il valore di 20 μm; anche la lunghezza cellulare da valori di ca. 50 μm può arrivare fino a 170 μm.

La rete capillare decorre parallelamente all'asse maggiore della miocellula e il rapporto numerico fra miocel-

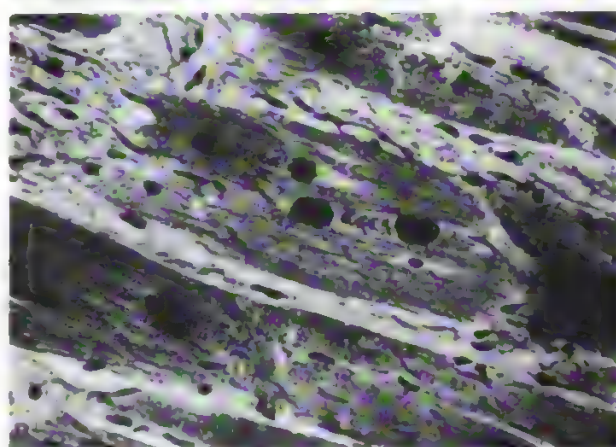
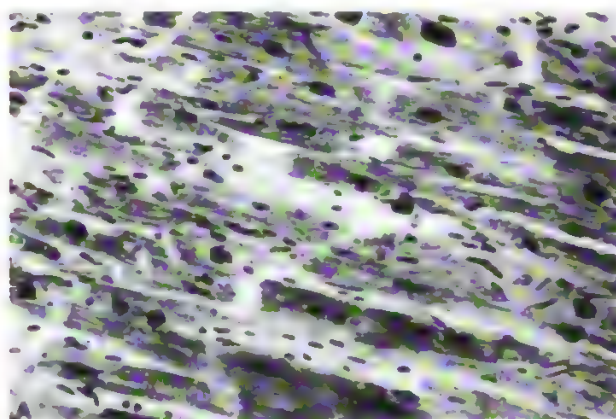
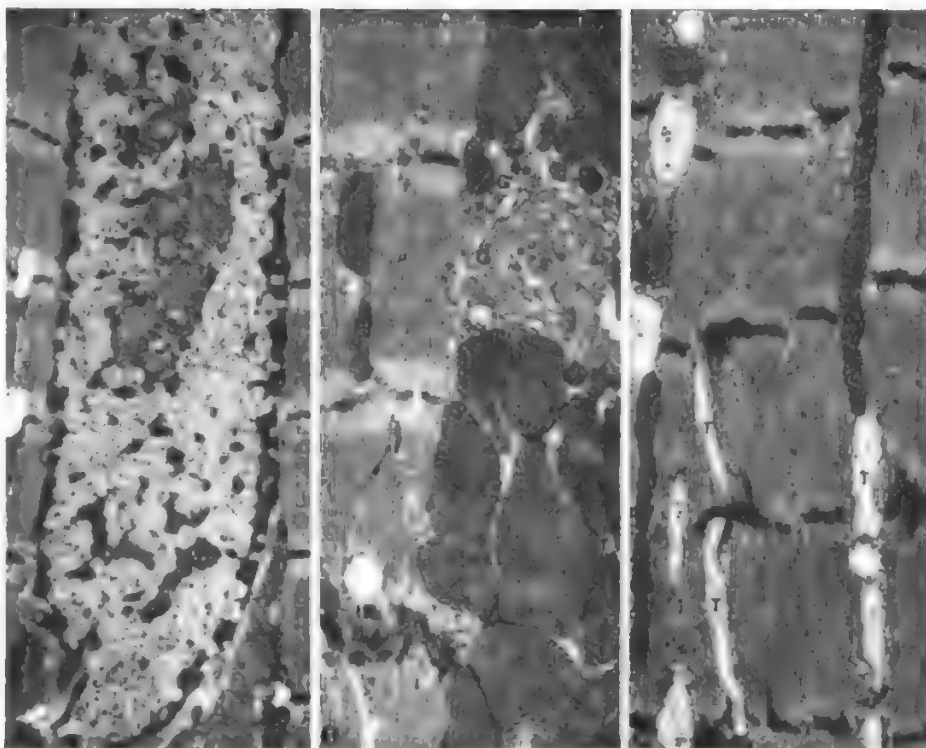



Fig. 15. Aspetti istologici, in microscopia ottica, dell'ipertrofia del m. *A*) Miocellule cardiache ipertrofiche: si noti la variabilità delle dimensioni sia delle fibre che dei nuclei, nonché la presenza di nuclei appaiati, o anche di tre nuclei in fila nella stessa cellula. *B*) Fibre miocardiche di enormi dimensioni, con nuclei doppi.

Fig. 16. Aspetti istologici, in microscopia elettronica, dell'ipertrofia del m. (ipertrofia ventricolare sinistra sperimentale). *A*) Nucleo allungato della miocellula ipertrofica; le masse di cromatina sono distribuite per lo più alla periferia; si osservi il voluminoso nucleolo. *B*) Apparato di Golgi (G) ipertrofico, consistente in cisterne dilatate e vescicolate disposte attorno a piccoli granuli densi. Si osservino i mitocondri e i poliribosomi vicino a un segmento del reticolo sarcoplasmatico. ID) Disco intercalare. *C*) Netto ispessimento focale delle linee Z; si osserva una proliferazione delle branche dei tubuli T a decorso longitudinale (T).

lule e capillari, nell'ipertrofia del m., non si discosta dal valore normale di 1/1; ne consegue che l'aumento del diametro cellulare induce una maggior distanza intercapillare, cosicché si crea una condizione strutturale che favorisce l'ipossia e altera il bilancio energetico del tessuto.

Il processo di ipertrofia può presentare una diversa distribuzione zonale nelle pareti del ventricolo, prevalendo l'impegno delle regioni basali nel sovraccarico di pressione, mentre nel sovraccarico di volume la distribuzione regionale dell'ipertrofia è più uniforme. In relazione al grado di tensione del m., che si riduce dall'interno verso l'esterno delle pareti cardiache, a livello subendocardico si osservano un maggior aumento dello spessore cellulare e un valore più alto del rapporto spessore/lunghezza, rispetto agli strati subepicardici. Negli strati subendocardici è stato anche riscontrato un aumento del tessuto interstiziale: questa osservazione è in accordo con la riduzione della distensibilità diastolica che si verifica nell'ipertrofia del m. In realtà, nella pura ipertrofia del m., in assenza cioè di un quadro di cardioangiosclerosi o di altri processi patologici che modifichino le condizioni dell'interstizio, la quantità di collagene presente nel tessuto miocardico cresce parallelamente alla massa delle cellule muscolari.

L'esame al microscopio ottico mostra che le miocellule ipertrofiche possono essere bi- o polinucleate, con nuclei grandi, polimorfi, ipercromici (fig. 15).

Grazie alla microscopia elettronica (fig. 16) è possibile esaminare in modo approfondito e dettagliato l'ultrastruttura della miocellula ipertrofica, mettendo in evidenza un insieme di alterazioni degenerative e di segni di crescita cellulare. Fra le prime vanno annoverate la disorganizzazione e la lisi delle miofibrille, il riscontro di mitocondri piccoli e numerosi, l'irregolarità delle linee Z. Fra i secondi si annoverano la proliferazione dei nucleoli, dei ribosomi, del reticolo sarcoplasmatico, indicativa di un'iperattività di sintesi proteica. Il volume miocardico aumenta, inoltre, grazie all'apposizione di nuovi sarcomeri, in serie e in parallelo, che inducono un incremento della lunghezza e, rispettivamente, dello spessore cellulare, scaricando così la tensione per unità di sarcomero. L'assetto ultrastrutturale è modificato anche per la riduzione del rapporto mitocondri/miofibrille e per uno sproporzionato incremento del reticolo sarcoplasmatico liscio, che probabilmente deriva da una ridotta capacità di legame del calcio.

Per la relativa disposizione delle due serie di filamenti contrattili, la forza di contrazione del m. risulta massima a una lunghezza del sarcomero di 2,2 μm (già alla lunghezza di 2,3 μm la prestazione contrattile non è più ottimale). Nel cuore normale la gettata sistolica e la frazione di eiezione sistolica sono in stretto rapporto con la lunghezza iniziale del sarcomero. Le modificazioni del volume diastolico, inducendo variazioni della lunghezza del sarcomero, determinano l'entità della gettata sistolica in accordo con la legge di Frank-Starling.

Nelle condizioni emodinamiche che inducono una distensione cronica del ventricolo e un'ipertrofia eccentrica del m. non è possibile un adeguato incremento della lunghezza del sarcomero, che dovrebbe raggiungere valori eccessivi (oltre 2,3 μm), con dissociazione dei filamenti di actina da quelli di miosina. Contrariamente alla dilatazione acuta, la dilatazione cronica non è accompagnata da una semplice superdistensione delle fibre miocardiche, ma da modificazioni della struttura del m. Queste avvengono per l'interazione di diversi fattori, tra i quali: aumento della lunghezza cellulare, per apposizione di nuovi sarcomeri in serie e per «slittamento» delle miofibrille; scivolamento delle miocellule, con modificazione dei loro reciproci rapporti posizionali; processi diffusi di necrosi con formazione di sclerosi cicatriziale. La cavità diviene larga e flaccida, con pareti relativamente assottigliate e appiattimento delle trabecole carnee; si realizza così il quadro della dilatazione strutturale. Questa può accompagnarsi a ogni processo di ipertrofia cardiaca o esserne

l'espressione finale, realizzando un grave danno della prestazione funzionale del cuore (v. sotto: *fisiopatologia*).

Etiopatogenesi

L'ipertrofia del m. riconosce, quale causa di fondo, stimoli derivanti da una condizione di sovraccarico funzionale del cuore, volumetrico o pressorio.

Non sono noti gli eventi che danno inizio al processo dell'ipertrofia miocardica. Non sono, cioè, ancora esattamente conosciuti i fattori meccanici che fanno iniziare la crescita compensatoria e neppure come la cellula sottoposta, in modo acuto o cronico, a un carico lavorativo aumentato converta questo stimolo in un evento biochimico e, in particolare, in un incremento della sintesi di macromolecole.

È stata formulata l'ipotesi che per il sovraccarico funzionale del cuore si possano accumulare, nelle cellule del m., metaboliti «di consumo» che attiverebbero l'apparato genetico; non sono tuttavia conosciuti metaboliti in grado di stimolare la sintesi macromolecolare. Secondo un'altra ipotesi, basata su numerose ricerche, la noradrenalina, la cui concentrazione nel m. presenta un transitorio aumento nei primi momenti dell'ipertrofia sperimentale, darebbe inizio a eventi metabolici che condurrebbero a un'accentuata sintesi proteica. Tale effetto del neurotrasmettitore potrebbe essere dovuto a un'attivazione dei processi di trascrizione dell'RNA.

Fisiopatologia

Esistono fondamentalmente due tipi di aumentato impegno funzionale del cuore. Uno deriva da un incremento del carico lavorativo necessario per vincere un'eccessiva resistenza all'eiezione ventricolare (*sovraccarico pressorio*); l'altro deriva da una condizione nella quale si ha un eccessivo lavoro di gettata (*sovraccarico volumetrico*). La risposta compensatoria del cuore a questi due tipi di sovraccarico è costituita, come si è già detto, da due diversi tipi di ipertrofia miocardica: *concentrica* e, rispettivamente, *eccentrica*.

Per valutare la funzione cardiaca in queste due condizioni occorre considerare il parametro *tensione parietale* (T), la quale nel muscolo scheletrico e nel muscolo papillare cardiaco, ad orientamento lineare longitudinale, coincide col carico, mentre nel m. parietale è legata al

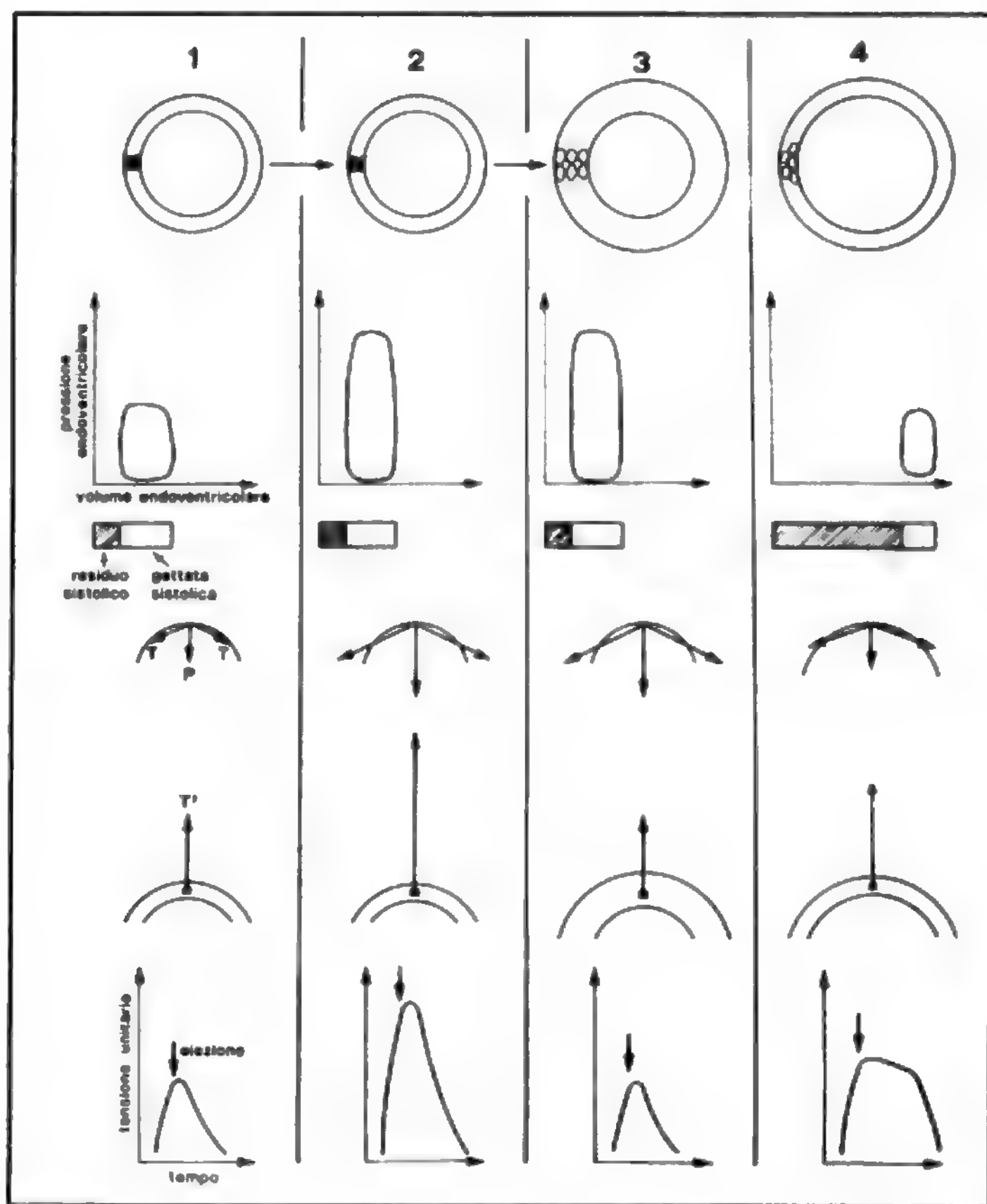



Fig. 17. Aspetti emodinamici e cardiodinamici del sovraccarico pressorio acuto (2), dell'ipertrofia moderata concentrica (3), e dello stadio finale di dilatazione patologica (4), confrontate con la situazione di normalità (1). Per ciascuna condizione sono raffigurati dall'alto in basso, lo schema anatomico, le variazioni della pressione e del volume ventricolari, il comportamento della tensione parietale (T) e della tensione parietale unitaria (T').

valore della pressione intracavitaria (P) e al raggio della cavità (R), secondo la legge di Laplace:

$$T = \frac{P \cdot R}{2}$$

A parità di pressione intracavitaria (P) e di spessore della parete (S), la tensione parietale unitaria (T') aumenta in funzione del raggio della cavità (R):

$$T' = \frac{P \cdot R}{2S}$$

dalla formula (che introduce il concetto di *tensione unitaria*, ovvero di tensione per unità di superficie della sezione trasversa della parete), si deduce anche che, a parità di pressione intracavitaria e di raggio della cavità, la tensione è inversamente proporzionale allo spessore parietale.

Ecco come un dato anatomico peculiare dell'ipertrofia cardiaca, cioè l'aumento di spessore della parete ventricolare, riveste un profondo significato fisiopatologico, riequilibrando la distribuzione delle tensioni di parete e favorendo quindi un ritorno alla norma della funzione cellulare riferita alla porzione unitaria di m. In questo modo, la massa miocardica che si accresce in proporzione al volume della cavità, realizza una forma «fisiologica» di ipertrofia cardiaca.

Normalmente il rapporto (R/S) tra il raggio cavitario e lo spessore della parete (v. sotto: *ecocardiografia*) è costante nelle differenti regioni dello stesso ventricolo; ad es., all'apice ventricolare, a un minor raggio di curvatura corrisponde un minore spessore del m.

Esaminando la cinetica della contrazione ventricolare occorre considerare che l'orientamento delle fibre della parete è in larga misura circonferenziale negli strati medi, in piani paralleli all'equatore della cavità. Negli strati estremi subendocardici e subepicardici le fibre aumentano la loro obliquità, rispetto al piano equatoriale, fino a 60°, presentando fra loro un angolo di 120°.

Nella cardiomiopatia dilatativa (v. MIOCARDIOPATIE) il danno della prestazione contrattile si realizza a carico delle forze circonferenziali e la cavità tende ad assumere una forma globosa.

Nelle varie condizioni patologiche l'ingrandimento del cuore si può avere in forme differenti, con modificazioni di diversa entità della massa miocardica e del volume cavitario. Si realizzano in tal modo diverse situazioni funzionali, illustrate dagli schemi riprodotti nella fig. 17. La prima è una condizione di normalità; la seconda di sovraccarico pressorio acuto; la terza di ipertrofia concentrica; la quarta rappresenta lo stadio, talvolta finale, di dilatazione patologica. La figura evidenzia in forma grafica il valore del concetto di tensione unitaria e sottolinea il profondo significato che essa riveste nella corretta interpretazione delle condizioni funzionali del cuore.

La tensione parietale deve essere considerata non solo come un valore statico, ma piuttosto come un'entità dinamica, variante nel tempo; in altre parole occorre considerarne l'intensità, ma anche la durata e l'evoluzione nel corso della fase sistolica del ciclo cardiaco. L'inizio dell'eiezione coincide, grosso modo, con il picco della tensione parietale; successivamente si ha un decremento volumetrico e quindi del raggio della cavità, che comporta un proporzionale e simultaneo scarico delle forze tensionali della parete. Un aumento del postcarico comporta un aumento della durata dell'eiezione ventricolare e quindi una maggior durata nel tempo degli elevati valori di tensione parietale propri di tale fase. La condizione estrema è raggiunta quando si verifica un quadro di dilatazione patologica, con un aumento, cioè, del volume della cavità a cui non corrisponde un proporzionale incremento della massa di m. In questo caso l'espulsione del sangue è realizzata con una diminuzione del raggio proporzionalmente minore di quanto avviene in un cuore a cavità ventricolare normale; ne deriva che a un aumento dei massimi valori tensivi raggiunti si associa un prolungamento del tempo durante il quale tali massimi valori vengono mantenuti.

Queste osservazioni spiegano l'esistenza di una stretta correlazione tra meccanica cardiaca e m.; esiste, cioè, una reciproca determinazione funzionale fra architettura e geometria della pompa cardiaca da un lato, e funzione contrattile del cuore, dall'altro.

Aspetti clinici

La molteplicità dei quadri patologici che sono accompagnati o indotti dall'ipertrofia e/o dalla dilatazione del cuore non consente, in questa sede, un'esauriente esposizione dei vari aspetti clinici di questa condizione morbosa. Ci limiteremo, pertanto, a una descrizione di carattere generale, rinviando, per una trattazione approfondita, alle singole voci che illustrano le diverse forme di patologia cardiaca e in particolare lo scompenso di cuore (v. CUORE; MIOCARDIOPATIE).

Esame obiettivo

L'*ispezione* del torace, in decubito supino, consente sovente di localizzare l'itto puntale e, talora, di rilevare la presenza di deformazioni dello scheletro toracico (bozze) dovute a un ingrandimento dei ventricoli, tra le quali, in particolare, quelle che si formano in età giovanile in presenza di cardiopatie congenite.

La *palpazione* consente di meglio localizzare l'itto della punta, che risulta spostato a sinistra e/o in basso nell'ipertrofia del ventricolo sinistro. In questa condizione l'itto, invece di essere, come di norma, circoscritto, può presentarsi ampio e sollevante, specie in caso di sovraccarico volumetrico. L'ingrandimento del ventricolo destro può essere desunto dal riscontro di un'accentuata pulsatilità epigastrica, che si apprezza ponendo il pollice dal basso in alto sotto l'apofisi xifoide (*segno di Harzer*). Una particolare pulsatilità precordiale può essere riscontrata in caso di dilatazione, oltre che dei grossi vasi arteriosi, delle cavità ventricolari, specie se di tipo aneurismatico.

Con la *percussione* è possibile definire i limiti della zona di ottusità e, quindi, il profilo dell'aia cardiaca, che, in caso di ipertrofia e/o dilatazione delle cavità cardiache destre o, rispettivamente, sinistre, potrà debordare a destra dello sterno ovvero estendersi, a sinistra, al di là dei confini normali. Nella semeiotica dell'ipertrofia cardiaca, la percussione ha perduto attualmente parte del valore che rivestiva in passato; sotto questo profilo, infatti, informazioni più attendibili, dettagliate e complete possono essere ottenute con l'esame radiologico (v. sotto).

I *reperti ascoltatori* sono fondamentali nella diagnosi di molte forme di patologia cardiovascolare, ma non presentano caratteri peculiari dovuti all'ipertrofia cardiaca di per sé. Un I tono attenuato o parafonico può derivare dalla ridotta prestazione contrattile di un ventricolo dilatato; nella stessa condizione può essere ascoltato un lieve soffio diastolico puntale da insufficienza mitralica funzionale. Un IV tono può essere più facilmente percepito in caso di sovraccarico pressorio, con aumento della pressione ventricolare telediastolica; un III tono, coincidente con la fase di riempimento rapido ventricolare, è invece più frequente nel sovraccarico volumetrico.

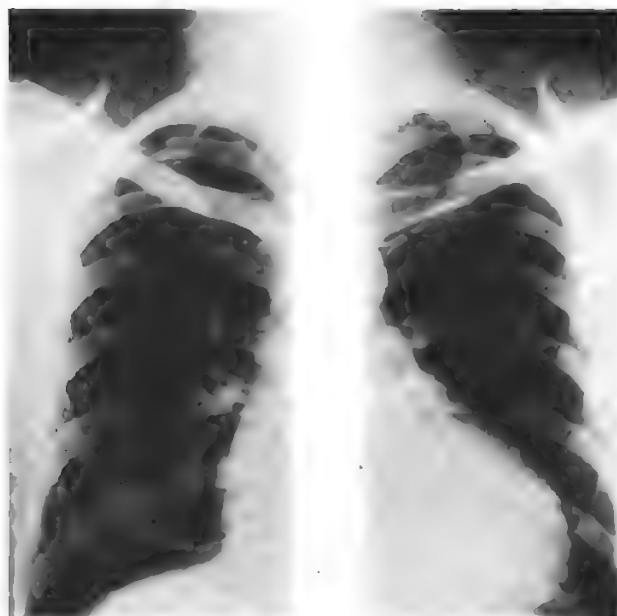



Fig. 18. Ingrandimento dell'ombra radiografica del cuore in un caso di vizio valvolare mitroaortico. Si nota in particolare una netta accentuazione del 3° arco di sinistra, che indica un aumento di volume del ventricolo sinistro.

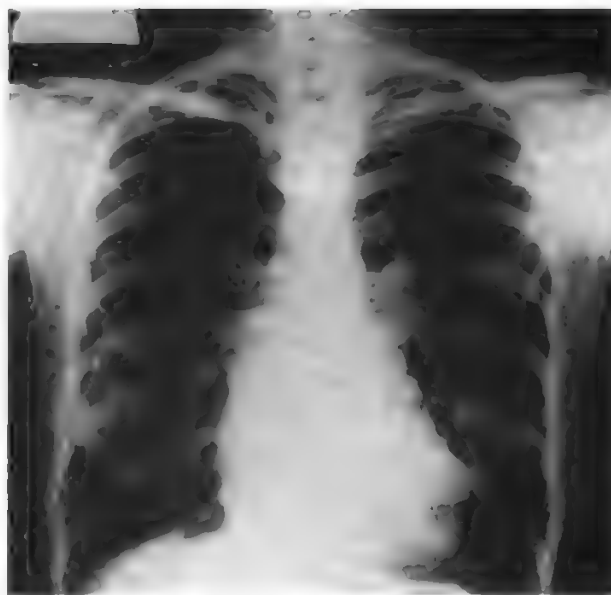



Fig. 20. Aspetto radiografico del cuore, in proiezione posteroanteriore, in un caso di stenosi mitralica serrata con ipertensione arteriosa polmonare rilevante. Si osserva un'accentuazione del 2° arco di sinistra, che indica un ingrandimento dell'infundibulo ventricolare destro e dell'arteria polmonare.

Esami radiologici

L'esame radiografico del torace consente un'esatta valutazione del profilo cardiaco e delle peculiari modificazioni dell'ombra cardiovascolare dovute all'ingrandimento delle varie camere. Oltre alla proiezione posteroanteriore, sono molto utili, a tal fine, le proiezioni obliqua anteriore destra (OAD) e obliqua anteriore sinistra (OAS), eventualmente eseguite opacizzando l'esofago con un pasto baritato.

L'ingrandimento del *ventricolo sinistro* comporta, in proiezione frontale, un allungamento del 3° arco di sinistra, particolarmente marcato nei casi di sovraccarico volumetrico (fig. 18), mentre un aspetto più fortemente convesso, ad arco con piccolo raggio di curvatura, si osserva in caso di ipertrofia concentrica (fig. 19, *A*). Nella proiezione OAS è caratteristica la sporgenza del contorno posteriore dell'ombra cardiaca che viene a occupare lo spazio chiaro davanti alla colonna vertebrale o si sovrappone all'immagine di questa (fig. 19, *B*).

L'ingrandimento del *ventricolo destro*, se di entità media o moderata, può non alterare in modo palese il profilo cardiaco sul piano frontale, o tutt'al più determinare, in questa proiezione, un'accentuazione del 2° arco di sinistra (fig. 20); nella proiezione OAD, tuttavia, si può in genere evidenziare una salienza anteriore che occupa lo spazio chiaro retrosternale. Un quadro di pronunciata ipertrofia ventricolare destra può invece risultare evi-

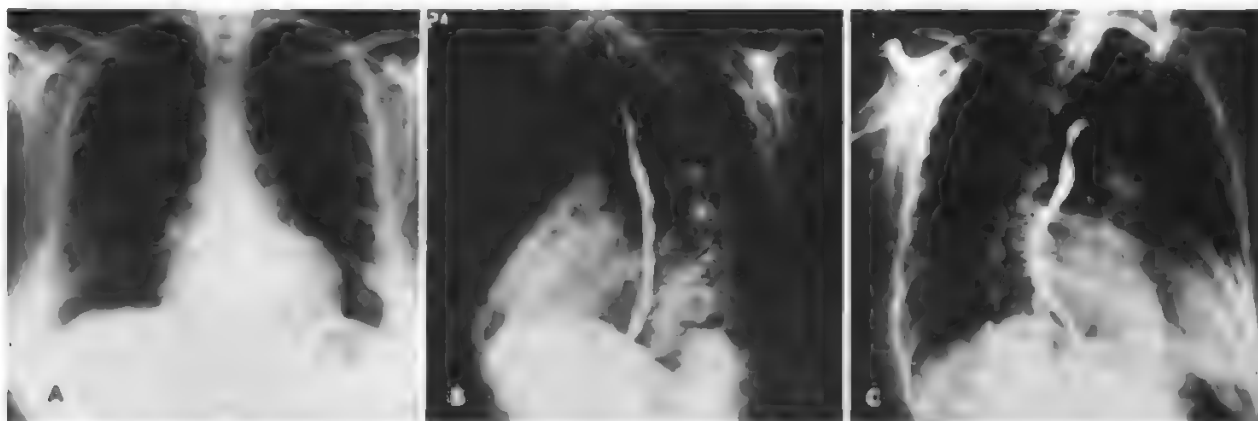
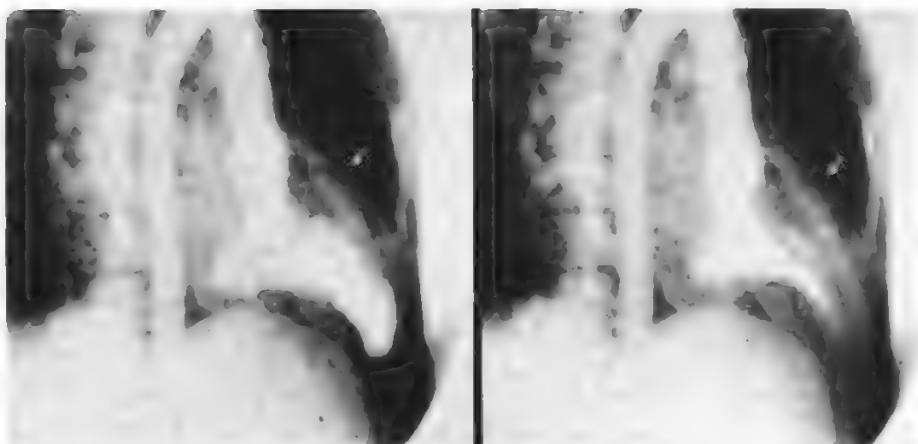



Fig. 19. Aspetti radiografici di una cardiomiopatia ipertrofica subaortica ostruttiva di grave entità. *A*) Proiezione posteroanteriore: profilo cardiaco di ampiezza moderatamente accentuata; 3° arco di sinistra a piccolo raggio di curvatura, indicativo di ipertrofia concentrica ventricolare sinistra; il profilo destro presenta un'immagine a doppio contorno (*freccia*) che suggerisce un impegno atriale sinistro. *B*) Proiezione OAS dopo pasto baritato. Prominenza del contorno ventricolare sinistro (*freccia*), che si proietta sulla colonna vertebrale e oblitera lo spazio retrocardiaco. *C*) Proiezione OAD dopo pasto baritato: spostamento posteriore dell'atrio sinistro ingrandito, riduzione dello spazio retrocardiaco, dislocazione all'indietro e compressione dell'esofago (*freccia*).

Fig. 21. Ventricolografia sinistra, eseguita in proiezione OAD, in diastole (*a sinistra*) e in sistole (*a destra*), in un caso di cardiomiopatia ipertrofica non ostruttiva con marcata ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro. Si osserva un volume cavitario notevolmente ristretto, in confronto con l'ampio spessore della parete ventricolare sinistra, apprezzabile fra l'immagine della cavità e la coronaria sinistra iniettata (*freccia*).

dente anche in proiezione postero-anteriore, facendo debordare il margine destro dell'ombra cardiaca e il III arco di sinistra, mentre la punta del cuore appare sollevata.

La dilatazione dell'*atrio sinistro*, in proiezione postero-anteriore, induce una salienza del II arco di sinistra nella sua parte inferiore, dando luogo anche, specie nei casi più gravi, a un'immagine a doppio contorno dell'arco inferiore destro (fig. 19, *A*). In proiezione OAD compare posteriormente e un poco in alto una salienza che spinge indietro l'esofago baritato (fig. 19, *C*).

La dilatazione dell'*atrio destro* comporta essenzialmente un allargamento, in proiezione postero-anteriore, della parte inferiore del margine destro dell'ombra cardiaca.

I reperti radiografici sopra descritti possono variamente combinarsi in caso di impegno associato delle diverse cavità cardiache, definendosi così i quadri delle varie forme della patologia cardiaca speciale. L'allargamento dell'ombra cardiaca può essere massivo e arrivare fino al quadro del cosiddetto *cor bovinum*. Nelle gravi cardiomiopatie dilatative (v. MIOCARDIOPATIE) si può avere un aumento di volume di tutte e quattro le cavità, con un aspetto radiografico di grosso cuore triangolare ipocinetico, che può essere difficile distinguere da quello di una pericardite essudativa.

L'ingrandimento complessivo dell'ombra cardiaca può essere a grandi linee valutato determinando l'indice cardiotoracico, cioè il rapporto tra i diametri trasversi del cuore e del torace, il cui valore è patologico se superiore a 0,5. Una valutazione più accurata delle dimensioni del cuore può basarsi sulla misurazione degli emidiametri trasversi, destro e sinistro, e del diametro longitudinale (v. CUORE, *semeiotica radiologica*, IV, 1703).

Le *tecniche angiografiche* permettono di determinare le dimensioni delle camere cardiache e quindi di stabilire approssimativamente il loro volume (figg. 21 e 22), assimilando la conformazione geometrica del ventricolo sinistro a quella di un ellissoide di rivoluzione intorno all'asse maggiore. La ventricolografia selettiva con esame radiologico monoplano o biplano consente di misurare i diametri cardiaci trasversali e longitudinali e da questi calcolare i volumi telediastolico e telesistolico. La differenza fra questi valori (gettata sistolica), divisa per il volume diastolico, dà la frazione di eiezione sistolica, che normalmente si aggira fra 0,56 e 0,78. È inoltre possibile misurare, in punti definiti dell'immagine angiografica, lo spessore della parete cardiaca, dal quale si può risalire al calcolo della massa di m. ventricolare. Se a questa valutazione si associa la determinazione della pressione intracavitaria e della portata, si può attuare un più completo esame della funzione della pompa cardiaca. In particolare, le caratteristiche di distensibilità della cavità esaminata possono essere dedotte dall'analisi simultanea della curva pressoria intraventricolare in diastole e dal volume ventricolare ricavato dall'angiografia.

V. anche: CATETERISMO CARDIACO E CARDIOANGIOGRAFIA, III, 1189.

Fig. 22. Ventricolografia sinistra in proiezione OAD, in sistole (*a sinistra*) e in diastole (*a destra*), in un caso di cardiomiopatia dilatativa congestizia. Si osserva una notevole dilatazione della cavità ventricolare, che assume un aspetto arrotondato. Alla modesta escursione volumetrica sisto-diastolica corrisponde una ridotta frazione di eiezione.

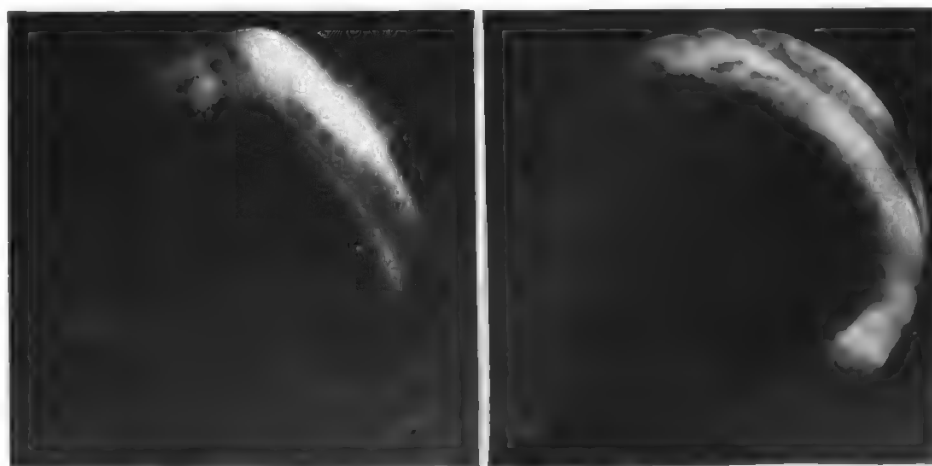
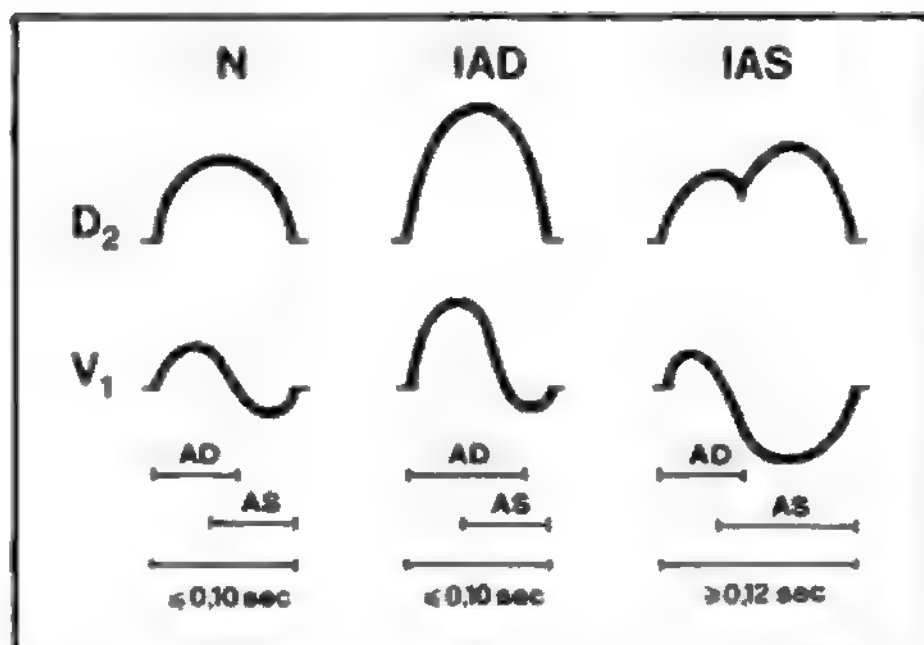



Fig. 23. Rappresentazione schematica dell'onda P dell'ECG riferita alle derivazioni D_2 e V_1, in condizioni normali (N), nell'impegno atriale destro (IAD) e nell'impegno atriale sinistro (IAS). AD) Attivazione dell'atrio destro; AS) attivazione dell'atrio sinistro.

Elettrocardiografia

L'ipertrofia del m. induce un aumento dell'ampiezza e un prolungamento della durata delle forze elettriche dovute all'attivazione delle diverse camere cardiache.

L'*attivazione elettrica atriale*, che ha normalmente una durata di 0,10 sec, procede verso il basso e a sinistra, dapprima verso l'avanti e successivamente indietro. Nell'ECG la prima parte dell'onda P è dovuta all'attivazione dell'atrio destro; successivamente si ha la sovrapposizione del potenziale elettrico dei due atri, mentre l'ultima parte dell'atriogramma rappresenta la sola attivazione atriale sinistra. Come mostra lo schema riportato nella fig. 23, l'impegno anatomofunzionale di una delle cavità atriali viene identificato, nell'ECG, sulla base delle differenti caratteristiche morfologiche dell'onda P.

L'*impegno atriale destro* si traduce in un aumento di voltaggio della P (> 0,25 mV), con deviazione dell'asse elettrico verso destra, ma senza un aumento della durata complessiva dell'atriogramma, poiché viene interessata solo la prima componente. L'accentuazione dei vettori destri diretti in avanti può indurre la presenza nelle derivazioni precordiali destre di onde P appuntite e positive.

L'*impegno dell'atrio sinistro* comporta un aumento di voltaggio e di durata dei vettori di attivazione atriale sinistra, che si inscrivono nella seconda parte dell'atriogramma. Ne consegue un aumento della durata dell'onda P (> 0,12 sec), che può altresì presentare un aspetto bifasico, per disgiunzione delle due componenti. A questo proposito occorre considerare che, nell'ipertrofia del m. atriale, alle accentuate forze vettoriali atriali sinistre si può associare un ritardo di conduzione interatriale. L'asse della P tende a deviare verso sinistra e soprattutto all'indietro, con accentuazione nella derivazione V_1 del complesso bifasico, con ampia e lenta deflessione negativa terminale (indice di Morris). L'*ipertrofia biatriale* può comportare l'associazione dei reperti sopra descritti.

Già nell'ECG normale, il *complesso rapido ventricolare* presenta una predominanza delle forze ventricolari sinistre sulle simultanee forze ventricolari destre.

L'ipertrofia del *ventricolo sinistro*, anche se iniziale e moderata, è in grado di accentuare ulteriormente le forze elettriche orientate a sinistra e indietro. Numerosi studi hanno dimostrato che nell'ipertrofia ventricolare sinistra esiste una buona correlazione tra i dati elettrocardiografici e quelli anatomici, cosicché è stato possibile codificare alcuni criteri elettrocardiografici significativi di ingrandimento ventricolare sinistro (tab. II). Tali criteri sono in primo luogo basati sull'aumento dei potenziali riferibili all'attivazione del ventricolo sinistro. La deviazione assiale del complesso QRS sul piano frontale non riveste invece valore discriminante, specie per la possibile coesistenza di un blocco fascicolare della conduzione intraventricolare sinistra, che può consigliare differenti criteri di valutazione dell'ipertrofia. È comunque frequente osservare una deviazione assiale verso sinistra del QRS, prevalente nei quadri di sovraccarico di pressione, mentre un orientamento verticale dell'asse elettrico medio del QRS è di più facile riscontro nel sovraccarico di volume, quale si osserva, ad es., nei vizi mitroaortici dei soggetti giovani. Potendo escludere la presenza di un blocco di

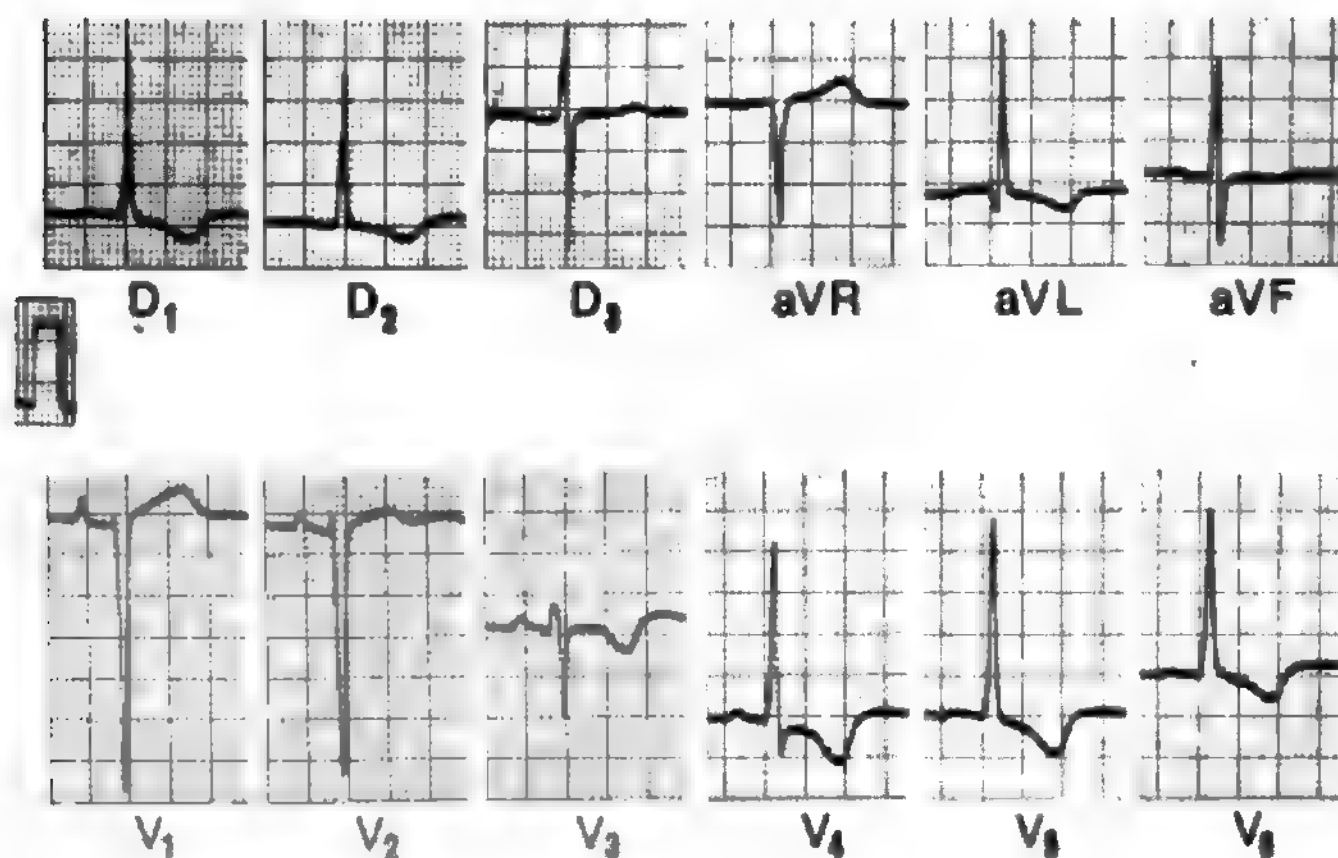



Fig. 24. Quadro elettrocardiografico di ipertrofia ventricolare sinistra da sovraccarico sistolico. (Per la spiegazione, v. testo).

TAB. II. PARAMETRI ELETTROCARDIOGRAFICI IMPIEGATI NELLA DIAGNOSI DELL'IPERTROFIA DEI VENTRICOLI CARDIACI

Ipertrofia ventricolare sinistra	Ipertrofia ventricolare destra
	$\hat{A}QRS > +90°$
R in $V_{5\text{-}6} > 26$ mm	R in $V_1 > 7$ mm
R in aVL > 12 mm	R/S in $V_1 > 1$
R in D_1, D_2, D_3, aVF > 20 mm	R/S in $V_{5\text{-}6} < 1$
Indice di White-Bock: $(R_{D1} + S_{D3}) - (q_{D1} + R_{D3}) > 17$ mm	Indice di White-Bock: $(r_{D1} + q_{D3}) - (S_{D1} + R_{D3}) < -14$ mm
Indice di Sokolow-Lyon: $S_{V1} + R_{V5\text{-}6} > 35$ mm	Indice di Sokolow-Lyon: $R_{V1} + S_{V5\text{-}6} > 10{,}5$ mm
Deflessione intrinsecoide in $V_{5\text{-}6} > 0{,}05$ sec	Deflessione intrinsecoide in $V_1 > 0{,}03$ sec

branca sinistra, che ostacola nettamente il riconoscimento elettrocardiografico dell'ipertrofia ventricolare sinistra, acquista valore, inoltre, il riscontro di un aumento della durata del QRS. In particolare, l'aumento della massa del m. ventricolare sinistro può indurre un ritardo di iscrizione del massimo potenziale raggiunto dall'onda R, che, nelle derivazioni precordiali sinistre, è svelato dal ritardo della deflessione intrinsecoide (tab. II).

Cabrera e Gaxiola hanno dimostrato che l'ipertrofia ventricolare sinistra può determinare due diversi quadri elettrocardiografici, rispettivamente attribuibili a sovraccarico sistolico e a sovraccarico diastolico.

Il *sovraccarico sistolico* (pressorio), nel suo aspetto classico, comporta una diminuzione di voltaggio dei primi vettori settali diretti in avanti e un'accentuazione dell'onda R nelle derivazioni precordiali sinistre, associata a un'onda T negativa, abitualmente asimmetrica, il cui asse elettrico medio si oppone a quello del QRS (fig. 24). Questa morfologia suggerisce la presenza di un blocco incompleto della branca sinistra da ipertrofia e/o fibrosi settale. Il *sovraccarico diastolico* (volumetrico) è caratterizzato dall'accentuazione delle forze elettriche iniziali dirette in avanti e a destra, seguite da ampi vettori diretti a sinistra e indietro (fig. 25); gli assi elettrici medi del QRS e della T non si oppongono. Nei casi più gravi di sovraccarico diastolico, tuttavia, i primi vettori orientati in avanti si possono ridurre, come nel sovraccarico sistolico, e l'onda T può divenire negativa.

In realtà, i differenti caratteri sopra descritti hanno valore indicativo, ma non consentono una netta separazione tra le due condizioni emodinamiche di sovraccarico ventricolare sinistro (volumetrico o pressorio), osservandosi in pratica un'indubbia sovrapposizione dei rispettivi reperti elettrocardiografici.

Sono stati effettuati numerosissimi studi sui criteri elettrocardiografici di valutazione dell'*ipertrofia ventricolare destra*, definiti come diretti o indiretti, principali o secondari, etc.; ma nel complesso la sensibilità e la specificità di tali criteri risultano insoddisfacenti. La massa del m. ventricolare destro può infatti aumentare del 60-100% senza indurre segni elettrocardiografici di ipertrofia, come risulta da studi basati sul riscontro autoptico. Nella pratica clinica, inoltre, intervengono importanti fattori di variabilità, che influenzano i diversi parametri elettrocardiografici proposti come indici di ipertrofia ventricolare destra. Così, ad es., essa è più evidente nel giovane, a parità di altre condizioni, poiché l'impegno cardiaco si realizza in un ambiente toracico sostanzialmente normale; l'ECG può essere anche influenzato da variabili extracardiache dipendenti dai tessuti attorno al cuore (malattie polmonari, deformità della gabbia toracica, etc.); infine, nella cardiopatia in esame, all'ipertrofia ventricolare destra possono essere associate varie altre componenti, come, ad es., un'ipertrofia ventricolare sinistra. L'ipertrofia ventricolare destra (tab. II) modifica la posizione elettrica del cuore, cosicché l'asse elettrico medio del QRS si orienta verso destra sul piano frontale; nel contempo può indurre un aumento delle forze vettoriali dirette a destra e in avanti, mentre le onde T si negativizzano nelle precordiali destre.

Anche in caso di ipertrofia ventricolare destra si possono osservare quadri elettrocardiografici diversi a seconda del tipo di sovraccarico a cui il ventricolo è sottoposto. Il *sovraccarico pressorio* è caratterizzato da un

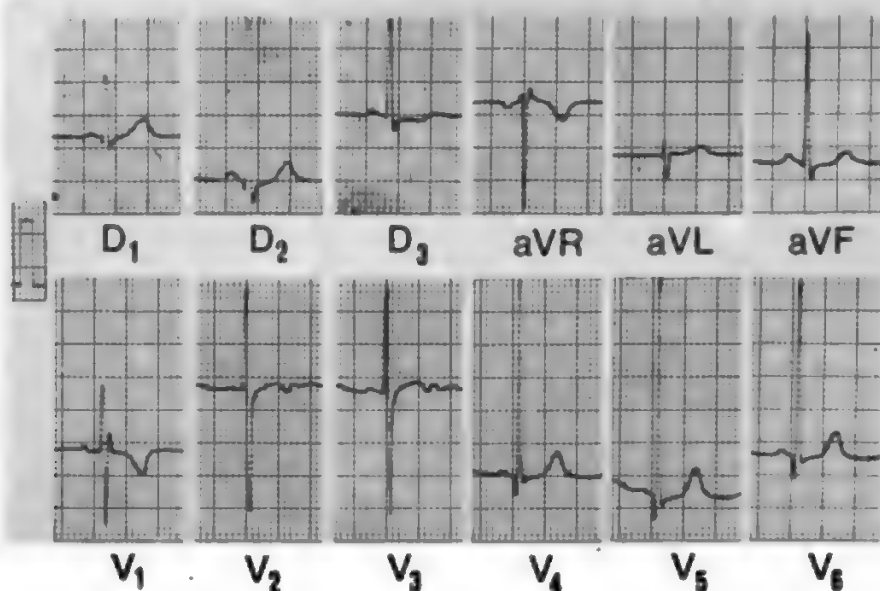



Fig. 25. Quadro elettrocardiografico tipico di ipertrofia ventricolare sinistra da sovraccarico diastolico, in un caso di insufficienza valvolare aortica. Alte onde R e nette onde Q nelle precordiali sinistre, associate a un'onda T positiva. (Per la spiegazione, v. testo).

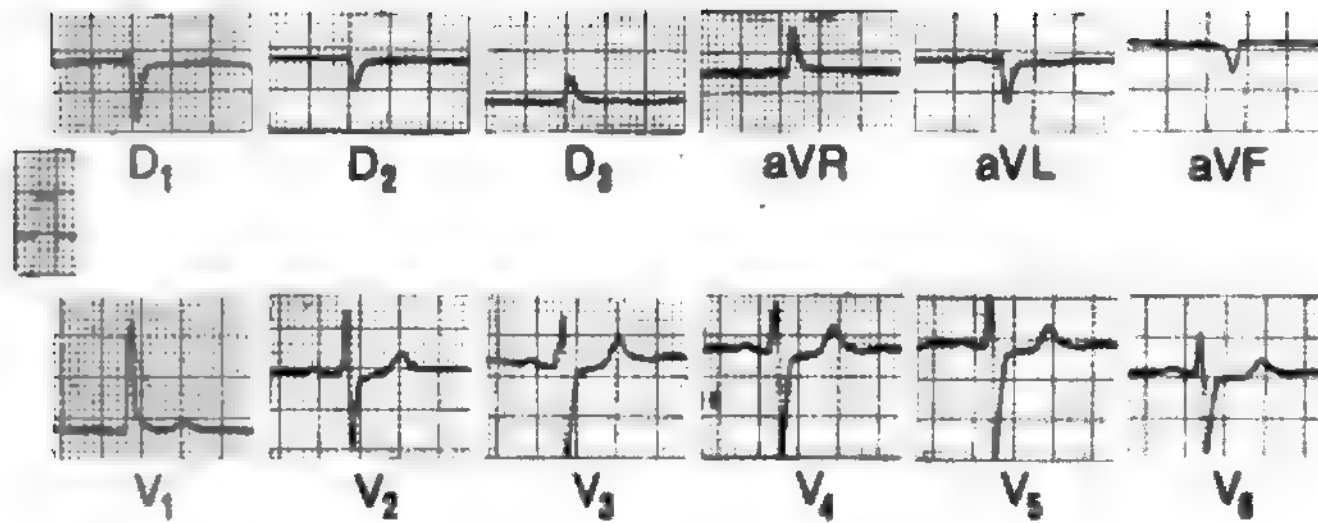



Fig. 26. Quadro elettrocardiografico di sovraccarico pressorio del ventricolo destro, in un caso di stenosi valvolare polmonare serrata. (Per la spiegazione, v. testo).

aumento, di varia entità, del voltaggio della R nelle precordiali di destra, fino ai casi estremi con ampi voltaggi positivi in V_1 (fig. 26) o aspetti tipo qR. Nei casi tipici queste forze vettoriali destre possono presentare una stretta correlazione con i valori della pressione ventricolare o, in caso di stenosi polmonare, con il gradiente tensivo transvalvolare. Il *sovraccarico volumetrico*, che si verifica, ad es., in caso di pervietà del setto interatriale, è caratterizzato da un aspetto polifasico del complesso ventricolare, che presenta in V_1 un aspetto rSR' (con R' superiore a 5 mm) e onda T negativa (fig. 27). Queste forme decisamente orientate a destra e in avanti, talvolta anche indietro, riproducono il quadro tipico del blocco incompleto della branca destra del fascio di His; in questi casi è difficile distinguere un ritardo di conduzione puro da una conduzione ritardata nell'ambito di un'ampia e dilatata massa ventricolare destra.

In caso di *ipertrofia biventricolare*, le accentuate forze elettriche che originano dall'attivazione dei due ventricoli presentano sostanzialmente un opposto orientamento spaziale, e tale addizione più o meno simultanea può risultare in una mutua cancellazione, che può rendere apparentemente normale il risultante quadro elettrocardiografico. Ne consegue che, per l'ipertrofia biventricolare, non possono essere stabiliti criteri diagnostici realmente significativi, anche se in molti casi sono presenti ampie forze elettriche, indicative di un coesistente ingrandimento di entrambe le sezioni cardiache. Ad es., nella pervietà del setto interventricolare, al prevalere dei vettori orientati a sinistra, si può associare, nell'ambito del complesso ventricolare, un'accentuazione delle forze destroposte iniziali o anche terminali, cosicché le derivazioni precordiali possono evidenziare complessi bifasici diffusi, che suggeriscono chiaramente l'impegno biventricolare.

Ecocardiografia

L'ecocardiografia è divenuta nell'ultimo decennio un fondamentale strumento diagnostico in vari quadri di patologia cardiovascolare.

Le figg. 28, 29 e 30 riportano alcuni tracciati ecocardiografici monodimensionali registrati in alcuni casi di ipertrofia cardiaca, e rispettivamente in un caso di cardiomiopatia ipertrofica subaortica ostruttiva (v. MIOCARDIOPATIE), in un caso di cardiopatia ipertensiva (v. IPERTENSIONE ARTERIOSA) e in un caso di cuore d'atleta (v. SPORT, MEDICINA DELLO).

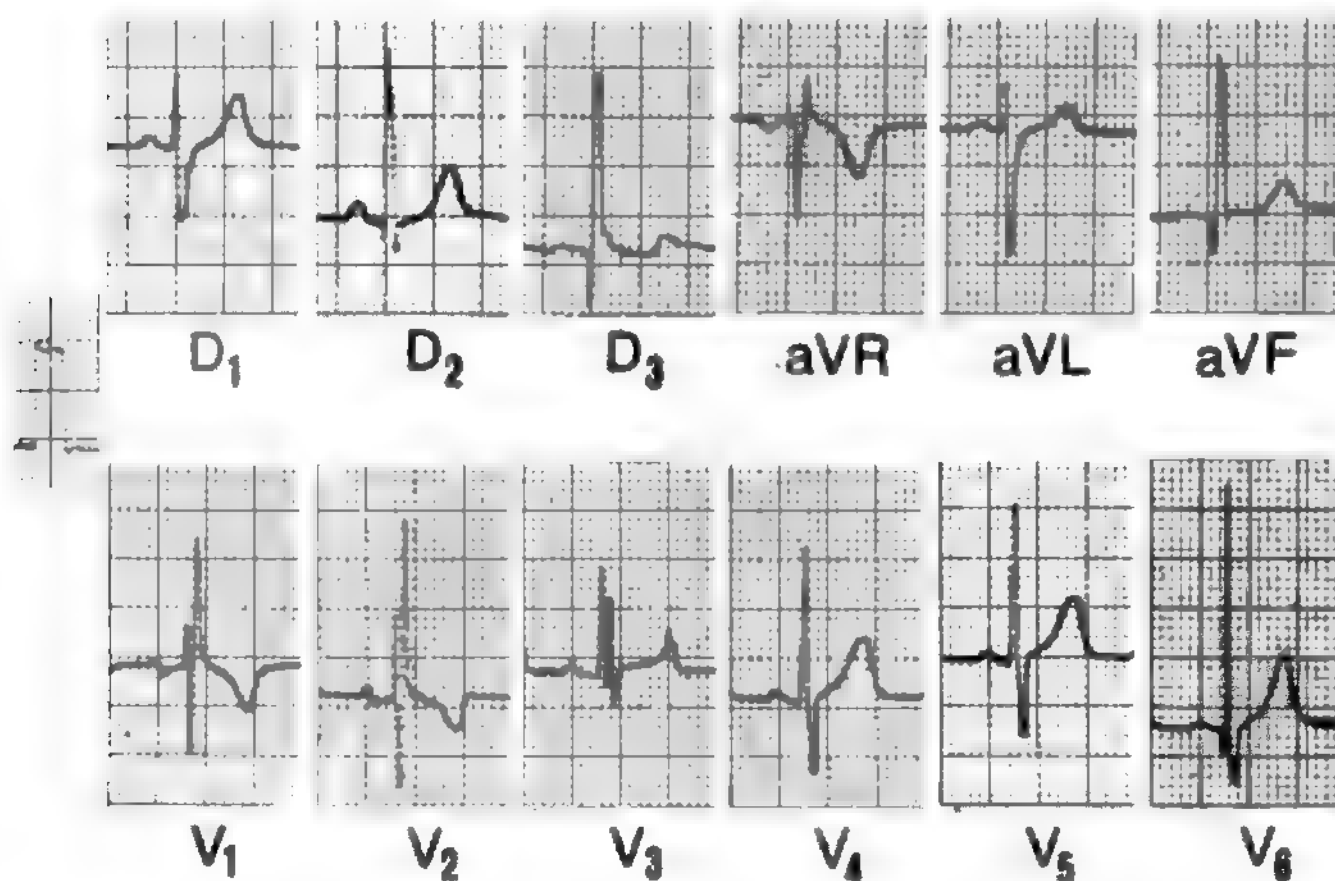



Fig. 27. Quadro elettrocardiografico di un giovane paziente con difetto settale interatriale. Si osserva un blocco di branca destra incompleto, interpretabile come sovraccarico volumetrico del ventricolo destro. (Per la spiegazione, v. testo).

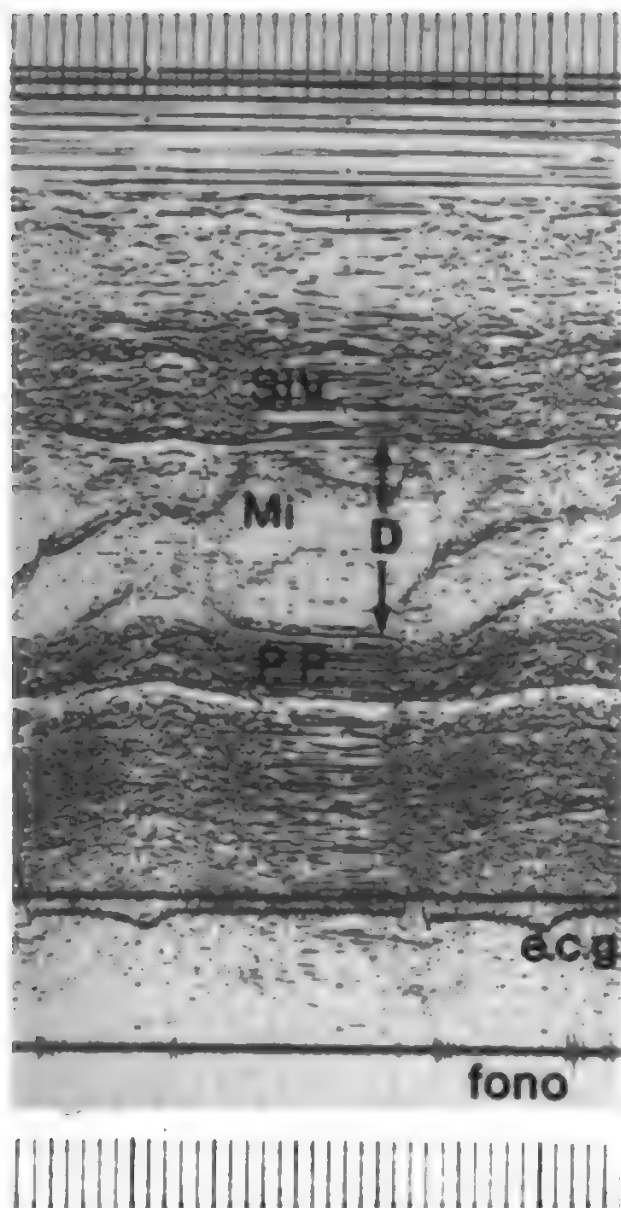



Fig. 28. Esame ecocardiografico monodimensionale, in un caso di cardiomiopatia ipertrofica subaortica ostruttiva. Marcato aumento dello spessore del setto interventricolare (SiV), con rapporti di asimmetria rispetto alla parete posteriore (P.P.). La cavità ventricolare sinistra è esplorata a livello della valvola mitrale (Mi) e presenta un diametro (D) ridotto.

Sono stati recentemente precisati i criteri da adottare nella valutazione ecocardiografica del *volume*, dello *spessore* e della *cinetica* delle cavità cardiache. I dati che si ottengono attenendosi a tali criteri sembrano ben correlati con quelli rilevabili con altri metodi più indaginosi o rischiosi, come l'angiocardiografia o la tecnica di diluizione dei coloranti e corrispondono a quelli forniti dalla misurazione anatomica diretta.

Sono state standardizzate le metodiche di misurazione ecocardiografica dei diametri telesistolico e telediastolico del ventricolo sinistro: quest'ultima misurazione si effettua tra la cuspide posteriore dell'eco del setto e l'eco riflessa dall'endocardio della parete posteriore in un'area appena sotto la valvola mitrale e in sincronia con l'apice della R dell'ECG. Il volume della cavità ventricolare può essere ricavato, in un modo analogo a quello impiegato in angiografia, dal valore del diametro ventricolare secondo le formule seguenti:

$$VTD = DTD^3 \quad (1)$$

$$VTS = DTS^3 \quad (2)$$

dove VTD e VTS sono i volumi ventricolari, rispettivamente telediastolico e telesistolico, mentre DTD e DTS sono i diametri del ventricolo sinistro anch'essi misurati alla fine della diastole e, rispettivamente, della sistole. In base alle misure di questi due diametri è possibile ricavare, mediante semplici formule, la gettata sistolica (GS):

$$GS = VTD - VTS$$

e la frazione di eiezione (FE):

$$FE = \frac{GS}{VTD}$$

Crescendo il tempo di eiezione (TE) del ventricolo sinistro, è anche possibile calcolare la velocità di accorciamento circonferenziale delle fibre (VCF):

$$VCF = \frac{DTD - DTS}{TE \times DTD}$$

Non bisogna tuttavia dimenticare che una tecnica che,

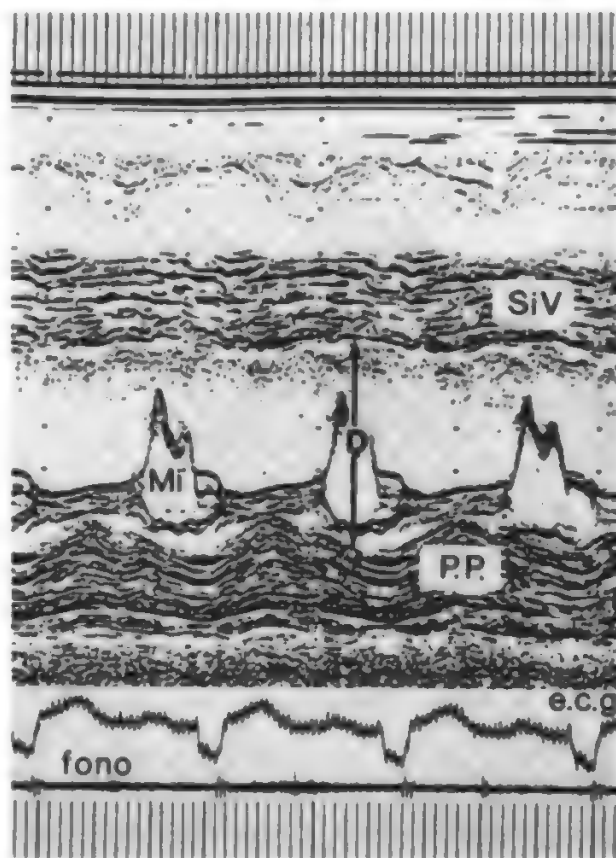



Fig. 29. Esame ecocardiografico monodimensionale in un caso di cardiopatia ipertensiva, con aumento di spessore del setto interventricolare (SiV) e della parete posteriore del ventricolo sinistro (P.P.). La cavità ventricolare sinistra è esplorata a livello della valvola mitrale (Mi) e presenta un'iniziale dilatazione, indicata da un lieve aumento del diametro (D).

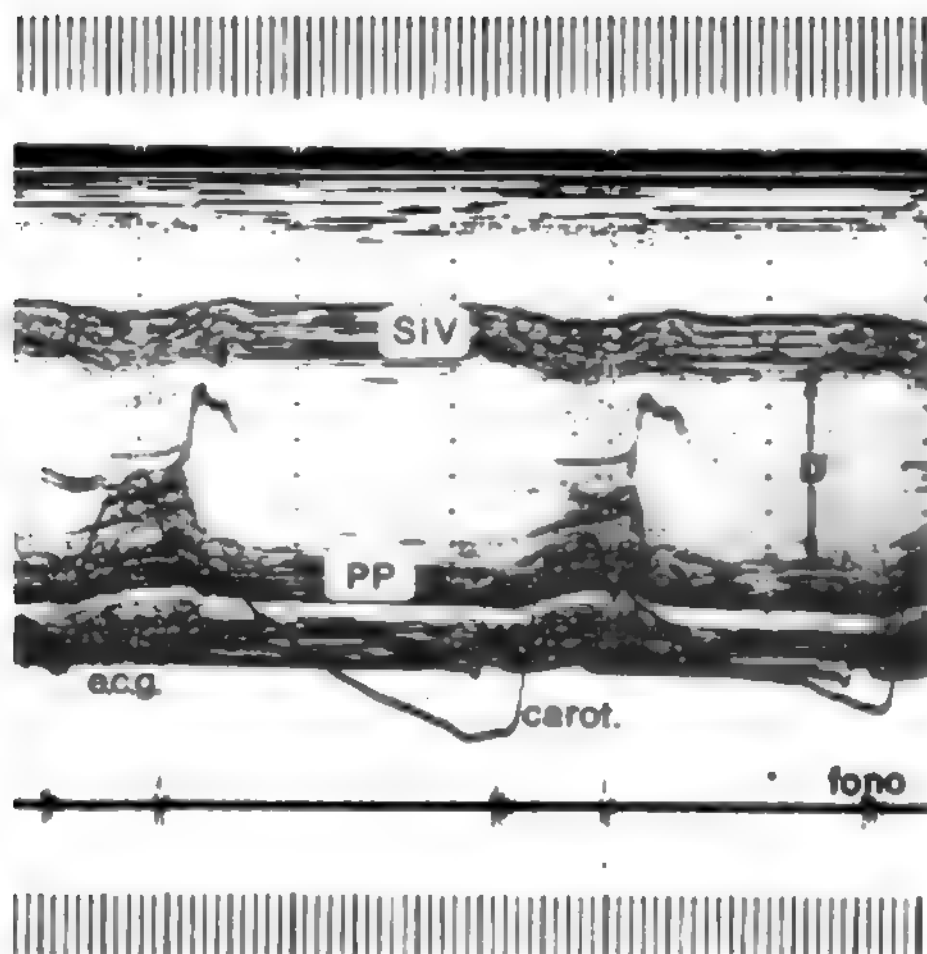



Fig. 30. Esame ecocardiografico monodimensionale del ventricolo sinistro del cuore di un atleta. Aumento dello spessore del setto interventricolare (SiV), della parete posteriore (PP) e del diametro telediastolico (D) del ventricolo sinistro. (Per la spiegazione, v. testo).

per calcolare il volume di un oggetto tridimensionale, utilizza misure di diametro effettuate su un singolo piano è soggetta a molte possibilità di errore. Queste sono abbastanza ridotte quando si esamina un cuore normale o comunque con conformazione e cinetica cavitaria regolari. Quando invece ci si trova in presenza di settori miocardici con dissinergia parietale, la misurazione e il calcolo dei parametri possono facilmente dare risultati inesatti. Il volume ventricolare sinistro può essere, ad es., sovrastimato in presenza di un ventricolo dilatato, che assume una forma globosa, uniformando le lunghezze dei vari diametri; invece, perché siano applicabili le formule (1) e (2) è necessario che ciascuno dei due diametri minori della cavità ventricolare sia approssimativamente uguale alla metà del diametro maggiore (asse longitudinale).

Lo spessore della parete ventricolare sinistra viene misurato, con l'ecocardiografia, in modo sufficientemente esatto, come dimostrano le correlazioni riscontrate con le misurazioni anatomiche dirette. Lo spessore ecografico della parete posteriore del ventricolo sinistro è un indice attendibile di ipertrofia ed è stato utilizzato per il calcolo della massa del m. ventricolare. Un analogo significato presenta la misurazione dello spessore del setto interventricolare. Il confronto fra gli spessori delle due pareti consente di distinguere una situazione di ipertrofia concentrica, nella quale lo spessore del setto è circa uguale a quello della parete posteriore, da una cardiomiopatia o miocardiopatia ipertrofica, nella quale il rapporto fra lo spessore del setto e quello della parete ventricolare posteriore è superiore a 1,3-1,5 (v. MIOCARDIOPATIE, *miocardiopatia ipertrofica idiopatica*).

Anche la cinetica delle pareti è un parametro importante per giudicare la funzione ventricolare. Dai dati che misurano la cinetica parietale si può inoltre misurare la VCF, in modo analogo a quello impiegato in cineventricolografia. Si è così in grado di valutare le prestazioni ventricolari in condizioni di ipertrofia e dilatazione del cuore, anche se, in pratica, questo parametro è un indice della funzione complessiva della pompa cardiaca piuttosto che una specifica misura della contrattilità intrinseca.

La metodica ecografica consente di ottenere la dimensione della *cavità atriale sinistra*, misurata in telesistole tra la parete posteriore dell'aorta e l'endocardio atriale posteriore, sia in valore assoluto, sia in valori relativi alle dimensioni della radice aortica.

Per mezzo dell'ecocardiografia è anche possibile determinare il diametro telediastolico interno del *ventricolo destro*, misurando, in coincidenza con l'apice dell'onda R dell'ECG, lo spazio compreso tra le eco posteriori del m. anteriore e le eco anteriori del setto interventricolare. In base a questa misurazione e a quella dello spessore del m. anteriore, si può dimostrare l'eventuale presenza di una dilatazione e/o di un'ipertrofia del ventricolo destro.

Negli ultimi tempi si è largamente diffusa la metodica ecografica bidimensionale che, rispetto a quella monodimensionale, fornisce dati più strettamente correlati con quelli ricavabili dall'angiografia; inoltre le misurazioni sono eseguibili su piani di sezione simili a quelli dell'immagine radiologica e leggibili con metodo analogo.

Fra i vari dati ricavabili dall'esame ecocardiografico (come, del resto, anche dall'angiografia), il rapporto fra raggio della cavità e spessore della parete (R/S) è di grande utilità nella valutazione diagnostica e prognostica delle cardiopatie che comportano ipertrofia e dilatazione del m.

Nel bambino normale in crescita, è mantenuta una costante relazione armonica tra pressione sistolica del ventricolo sinistro e rapporto R/S; nell'atleta allenato, nella donna gravida, e in molti pazienti con cardiopatia valvolare compensata la massa ventricolare aumenta in misura proporzionale al sovraccarico funzionale del cuore, attuandosi così una forma fisiologica di ipertrofia cardiaca (v. sopra: *fisiopatologia*). In questi casi il rapporto R/S è inversamente proporzionale alla pressione sistolica del ventricolo sinistro (P), secondo l'equazione di Ford:

$$\frac{R}{S} = \frac{1}{0{,}0027 \cdot P}.$$

Sulla base di questi concetti l'ipertrofia del m. può essere considerata «appropriata» (cioè con stress parietale normale) quando all'aumento della pressione ventricolare sinistra si accompagna una proporzionale diminuzione del rapporto R/S, come si può osservare nella stenosi valvolare aortica ben compensata. Un altro classico esempio è costituito dal cuore d'atleta (fig. 30), che presenta un normale rapporto R/S senza anomalie della funzionalità ventricolare valutabili dai parametri di contrattilità e velocità dell'accorciamento circonferenziale delle fibre. La ipertrofia del m. è in questo caso fisiologica, anche se si riscontrano a volte ritmo di galoppo e anomalie elettrocardiografiche.

Quando il rapporto R/S è basso in presenza di una normale pressione intracavitaria, quindi con basso valore di stress parietale, si può parlare di *ipertrofia inappropriata* (eccessiva); un esempio è rappresentato dalla cardiomiopatia o miocardiopatia ipertrofica (v. MIOCARDIOPATIE, *miocardiopatia ipertrofica idiopatica*), specie se è assente il quadro di ostruzione (muscolare) subaortica, con piccole cavità e pareti notevolmente ispessite, specie il setto, in modo asimmetrico.

Nella cardiomiopatia o miocardiopatia congestizia, nella quale si ha una dilatazione delle cavità cardiache (v. MIOCARDIOPATIE, *miocardiopatia dilatativa idiopatica*), il

rapporto R/S aumenta in presenza di valori pressori normali; questo implica un grado di *ipertrofia inadeguata* (insufficiente), con ventricolo ipocinetico e diminuzione della frazione di eiezione.

Considerazioni prognostiche e terapeutiche

Anche per la valutazione prognostica dell'ipertrofia e della dilatazione del m. si rinvia all'esame dei singoli capitoli relativi ai diversi quadri di patologia cardiaca.

Da un punto di vista generale, è utile ricordare che studi sperimentali e rilievi clinici dimostrano la possibile reversibilità del processo di ipertrofia cardiaca, anche quando sia stato raggiunto un danno stabile della funzione contrattile. La completezza o la parzialità di tale regressione dipendono dal grado dell'ipertrofia, dalla durata dello stimolo ipertrofizzante e dall'età del soggetto.

È stata già puntualizzata l'importanza dello sviluppo «armonico» dell'ipertrofia, che permette di realizzare un adeguato meccanismo di compenso. Diversi studi dimostrano che la normalità del rapporto fra pressione cavitaria e quozienti R/S ha un valore prognostico fondamentale, sia per quanto concerne l'evoluzione spontanea del quadro morboso, sia per quanto concerne l'esito degli interventi chirurgici attuati per correggere le valvulopatie aortica e mitralica.

Per quanto concerne la terapia medica dell'ipertrofia e della dilatazione del m., si rinvia ai capitoli che trattano le singole miocardiopatie (v.) e la terapia dello scompenso di cuore (v. CUORE, IV, 1871).

Bibliografia

Abbasi A. S., MacAlpin R. N. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1973, **289**, 118.
Alpert N. R., *Cardiac Hypertrophy*, 1971, Academic Press, New York.
Anversa P., Vitali-Mazza L., Visioli O., Marchetti G., *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1971, **3**, 213.
Anversa P., Loud A. V. *et al.*, *Lab. Invest.*, 1978, **38**, 597.
Anversa P., Olivetti G. *et al.*, *Lab. Invest.*, 1979, **40**, 341.
Arai S., Machida A., Tohoku., *J. Exp. Med.*, 1972, **188**, 361.
Astorri E., Bini L., Chizzola A., Visioli O. *et al.*, *Riv. Anat. Patol. Oncol.*, 1967, **32**, 1.
Astorri E., Chizzola A., Visioli O. *et al.*, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1971, **2**, 99.
Astorri E., Bolognesi R. *et al.*, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1977, **9**, 763.
Astorri E., *G. Ital. Cardiol.*, 1980, **10**, 1055.
Astorri E., La Canna G., Costa P., *Minerva Cardioangiol.*, 1981, **29**, 1.
Bishop S. P., Drummond J. L., *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1979, **11**, 423.
Bradfield J. W. B., Gillian Beck, Vecht R. J., *Br. Heart J.*, 1977, **39**, 806.
Brodie B. R., McLaurin L. P., Grossman W., *Am. J. Cardiol.*, 1976, **37**, 864.
Cabrera E., Gaxiola A., *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 1959, **2**, 219.
Cabrera E., Gaxiola A., *Am. Heart J.*, 1960, **60**, 296.
Caldarera C. M., Guarnieri C. *et al.*, *Early Biochemical Events of Myocardial Hypertrophy. 3e Réun. Sect. Eur. Int. Soc. for Heart Research, 13-15 Sept., Dijon*, p. 125.
Caldarera C. M., Casti A. *et al.*, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1971, **3**, 121.
Chizzola A., Astorri E., Fietta M., Visioli O., *Sett. Med.*, 1966, **54**, 1.
Chou T., Helm R. A., Kaplan S., *Vettorcardiografia clinica*, 1977, Piccin, Padova, capp. 6, 7, 12.
Cohen J., Shah P. M., *Circ. Res.*, 1974, **34-35**, Suppl. II.
Cucchini F., Di Donato M. *et al.*, *G. Ital. Cardiol.*, 1977, **7**, 174.
De Maria A. N., Bommer W. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1980, **46**, 1097.
De Maria A. N., Bommer W. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1980, **46**, 1224.
Devereux R., Reichek N., *Circulation*, 1977, **55**, 613.
Dodge H. T., Hay R. E., Sandler H., *Am. Heart J.*, 1962, **64**, 503.
Feigenbaum H., Popp R. L. *et al.*, *Arch. Intern. Med.*, 1972, **129**, 461.
Feigenbaum H., *Circulation*, 1975, **51**, 1.
Feigenbaum H., *Echocardiography*, 1976, 2 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Forfuin N. J., Hood W. P. *et al.*, *Circulation*, 1971, **44**, 575.
Gaasch W. H., *Am. J. Cardiol.*, 1979, **43**, 1189.
Gault J. H., Covell J. W. *et al.*, *Circ. Res.*, 1970, **42**, 773.
Hatt P. Y., *Notions actuelles sur l'hypertrophie cardiaque*, in *Rencontre biologique*, 1977, Expansion Scientifique, Paris.
Hatt P. Y., *L'hypertrophie cardiaque à l'echelle cellulaire, 3e Réun. Sect. Eur. Int. Soc. for Heart Research, 13-15 Sept., 1979, Dijon*, p. 109.
Kawamura K., Hashii C., Imamura K., *Jpn. Circ. J.*, 1976, **40**, 1119.
Laks M. M., Morady F., Swan H. J. C., *Circ. Res.*, 1969, **24**, 705.
Legato M. J., *The Myocardial Cell for the Clinical Cardiologist*, 1973, Futura, New York, Chapt. VI, pp. 93-126.
Linzbach A. J., *Am. J. Cardiol.*, 1960, **5**, 370.
Linzbach A. J., *Verh. Dtsch. Pathol.*, 1967, **51**, 124.
Lipman B. S., Massie E., *Elettrocardiografia clinica*, 1969, Piccin, Padova.
Massie E., Walsh T. J., *Clinical Vectorcardiography and Electrocardiography*, 1960, Year Book, Chicago.
McFarland T. M., Alan M. *et al.*, *Circulation*, 1978, **57**, 1140.
Meerson F. Z., *Circ. Res.*, 1969, **25**, Suppl. II.
Meerson F. Z., Breger A. M., *Basic Res. Cardiol.*, 1977, **72**, 288.
Morady F., Laks M. M., Parmely W. W., *Am. J. Physiol.*, 1973, **225**, 1257.
Roberts J. T., Wearn J. T., Boten J., *Am. Heart J.*, 1941, **21**, 617.
Stack R., Kissio J., *Am. J. Cardiol.*, 1980, **46**, 1117.
Swinghedauw B., *Protein and Nucleic Acid Metabolism in the Cardiac Overloading, 3e Réun. Sect. Eur. Int. Soc. for Heart Research, 13-15 Sept., 1979, Dijon*, p. 140.
Teicholz L. E., Kreulen T., Herman M. V., Gorlin R., *Am. J. Cardiol.*, 1976, **37**, 7.
Troy B. L., Pombo J., Rackley C. E., *Circulation*, 1972, **45**, 602.
Visioli O., *Problemi fisiopatologici, aspetti strutturali ed implicazioni metaboliche dell'ipertrofia ventricolare*, in *Cardiopatie reumatiche ed insufficienza coronarica*, 1970, Piccin, Padova, p. 161.
Visioli O., Malagnino G. *et al.*, *Br. Heart J.*, 1971, **33**, 32.
Visioli O., *Cardiol. Oggi*, 1975, **2**, 387.
Visioli O., Astorri E., *Cardiomiopatie e miocarditi*, in *Trattato di patologia medica*, 1981, Piccin, Padova, p. 2043.
Wikman-Coffelt J., Parmley W. W., Mason D. T., *Circ. Res.*, 1979, **45**, 697.
Wyatt H. L., Meerbaum S., Hang M. K. *et al.*, *Am. Heart J.*, 1980, **100**, 821.
Zak R., *Am. J. Cardiol.*, 1973, **31**, 211.
Zak R., Rabinowitz M., *Ann. Rev. Physiol.*, 1979, **41**, 539.

ETTORE ASTORRI E ODOARDO VISIOLI

MIOCARDIOPATIE

F. *myocardioppooathies.* - I. *cardiomyopathies.* - T. *Herzmuskelentzündungen.* - S. *miocardiopatías.*

SOMMARIO

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Sotto la denominazione comune di *miocardiopatie* sono comprese le manifestazioni morbose nelle quali una compromissione morfologica e funzionale esclusivamente o principalmente a carico del miocardio costituisce il fattore primario e determinante dei sintomi, dell'evoluzione e della prognosi.

I criteri in base ai quali vengono aggregati sotto la denominazione comune di m. quadri clinici diversi, di varia gravità e con base morfologica disparata sono:

a) l'esistenza di una compromissione sia anatomica, sia funzionale del miocardio;

b) l'essere tale compromissione prevalente e/o precedente rispetto ad altre eventuali alterazioni dell'apparato cardiovascolare.

Sul piano delle manifestazioni sintomatologiche e della documentazione diagnostica le m. si presentano con una compromissione:

a) della funzione di pompa del cuore (contrattilità e/o distensibilità);

b) della eccitabilità e del dromotropismo del sistema specifico di conduzione.

Tali compromissioni non sono conseguenti, peraltro, a lesioni coronariche o ad aumento del carico pressorio o volumetrico del cuore (valvulopatie, malformazioni congenite, malattie del pericardio, ipertensione arteriosa sistemica o polmonare).

Pur entro un inquadramento comune, è fondamentale sul piano diagnostico, prognostico e terapeutico la distinzione tra:

a) *m. idiopatiche* o *primitive*;

b) *m. secondarie.*

In molte classificazioni, soprattutto di lingua inglese, il termine di m. (o *cardiomiopatia*) viene riservato esclusivamente alle forme da causa non conosciuta; in altre classificazioni, come nella presente, il termine di m. viene esteso alle forme secondarie, con eventuale indicazione aggettivale della base etiopatogenetica, quando questa sia nota.

Esiste poi un ampio gruppo di *manifestazioni a carico del miocardio nel quadro generale di una malattia sistemica, di una tesaurismosi, di una malattia metabolica o endocrina,* nelle quali il coinvolgimento cardiaco (non sempre esclusivamente miocardico) non è centrale né sempre prevalente nel contesto clinico. Queste forme, alle quali verrà fatto riferimento alla fine di questa trattazione, non assumono una distinta dignità nosografica e pertanto vanno solo considerate come aspetti anatomoclinici o clinicofunzionali della corrispondente malattia generale.

Una compromissione miocardica, infine, è la norma nel corso di ogni manifestazione patologica a carico dell'apparato cardiovascolare, nel quadro delle *singole cardiopatie* (congenite, valvolari, ischemica, ipertensiva, polmonare, pericardica, etc.). Comprensibilmente, questo tipo di danno miocardico non rientra nell'ambito delle m.

È invece possibile e non eccezionale la *coesistenza* o la *sovrapposizione,* nello stesso soggetto, di una m., primitiva o secondaria, e di un'altra cardiopatia (ad es. una malformazione congenita, un'endocardite infettiva o una cardiopatia ischemica). Questa evenienza può porre difficili problemi di diagnosi differenziale.

Le *m. primitive* vengono suddivise (Goodwin, 1970), in base a criteri anatomici e funzionali, in tre gruppi principali (di cui diamo nella fig. 1 una rappresentazione schematica degli aspetti anatomici): *a) dilatativa idiopatica* (o *congestizia*); *b) ipertrofica idiopatica* (*forme ostruttive,* più frequenti, e *forme non ostruttive*); *c) restrittive* od *obliterative.*

Sono in effetti manifestazioni di lesione miocardica profondamente diverse le une dalle altre dal punto di vista strutturale, clinicodiagnostico, prognostico e terapeutico, il cui raggruppamento classificativo è peraltro giustificato dalla mancanza di un fattore etiologico conosciuto.

È ben chiaro tuttavia che una classificazione che adotti il termine di m. «primitiva idiopatica» non può che avere un valore transitorio, in attesa di un miglioramento delle conoscenze relative all'etiopatogenesi di queste forme.

Le forme di riscontro più frequente sono la m. dilatativa congestizia e la m. ipertrofica idiopatica.

Le *m. secondarie* sono costituite dalle *miocarditi infettive,* le quali possono essere determinate da batteri, virus, miceti, protozoi, etc., e dalle *miocarditi non infettive* determinate da sostanze chimiche, da farmaci, da fattori immunoallergici, e da agenti fisici (ad es., colpo di calore, scariche elettriche ad alto voltaggio, radiazioni ionizzanti).

Tra le *m. secondarie* dobbiamo infine inserire sia le forme dovute a malattie sistemiche (le cosiddette *m. infiltrative* da amiloidosi, emocromatosi, sarcoidosi), sia le forme determinate da tesaurismosi (ad es., glicogenosi, mucopolisaccaridosi) e da malattie metaboliche (ad es., beri-beri, kwashiorkor, obesità, pellagra, etc.), sia quelle determinate da malattie endocrine (ad es., ipertiroidismo, diabete mellito, feocromocitoma, etc.).

MIOCARDIOPATIA DILATATIVA IDIOPATICA

Definizione

Con la denominazione di *m. dilatativa idiopatica* (o *m. congestizia idiopatica*; *congestive cardiomyopathy* degli AA. di lingua inglese) vengono indicati i casi di malattia del muscolo cardiaco da causa sconosciuta che sono caratterizzati da dilatazione e da ridotta contrattilità delle cavità cardiache e che si manifestano clinicamente con il quadro dello scompenso congestizio.

È stata data recentemente la preferenza al termine di m. «dilatativa» in alternativa a quello di m. «conge-

dilatativa ipertrofica restrittiva

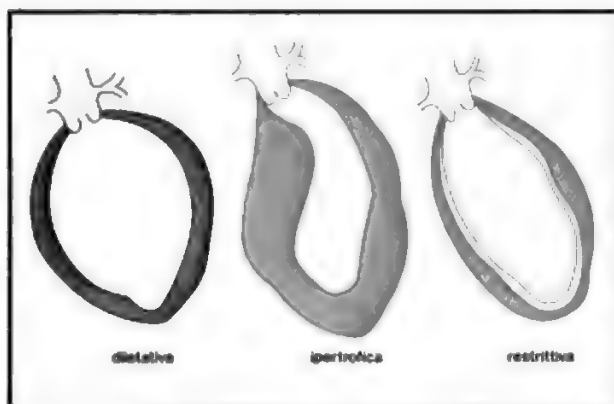



Fig. 1. Schema degli aspetti anatomici del ventricolo sinistro nelle m. idiopatiche o primitive. La valvola indicata è la semilunare aortica.

stizia» perché la dilatazione delle cavità cardiache, e in particolare del ventricolo sinistro, costituisce, in questi malati, l'alterazione più costante e precoce, mentre l'insufficienza cardiaca non è necessariamente presente già dall'inizio della malattia, anche se, nell'evoluzione successiva, il suo rilievo, insieme a quello di cardiomegalia e di alterazioni elettrocardiografiche, è pressocché costante.

È probabile che sotto la denominazione di m. dilatativa idiopatica si comprendano manifestazioni anatomocliniche diverse, aventi in comune solo il quadro finale. Per definizione, però, le forme ad etiologia nota vengono tenute separate e identificate come malattie del miocardio (o m.) secondarie: il termine di m. primitiva è destinato quindi ad essere abbandonato quando potranno essere identificate la causa o le cause di questi quadri morbosi.

Epidemiologia

La m. dilatativa idiopatica risulta ubiquitaria, anche se la sua identificazione non è sempre chiara sia per incertezze sui criteri di diagnosi, sia per l'adozione di denominazioni diverse. Per queste stesse ragioni è difficile stabilire con attendibilità la prevalenza della malattia nella popolazione generale: in uno studio condotto su un campione di popolazione stabile di Malmö risultava, nel 1978, un'incidenza complessiva (fra casi di varia gravità clinica e riscontri autoptici) di 5 casi per anno ogni 100.000 abitanti, ai quali verosimilmente era da aggiungere un numero non identificato di casi oligo- o asintomatici. Come termine di confronto, è utile conoscere che nello stesso campione di popolazione l'incidenza dell'infarto miocardico risultava di circa 200 casi per anno ogni 100.000 abitanti. Nell'Africa centrale questa forma di m. costituisce il 40% o più di tutte le cardiopatie, malgrado l'alta incidenza di valvulopatie reumatiche e infettive.

La malattia si presenta (o perlomeno viene osservata) più spesso nel sesso maschile, con un rapporto di circa 4:1 rispetto a quello femminile. A differenza della m. ipertrofica, la m. dilatativa solo in rari casi si presenta con carattere di familiarità, e l'eventuale modalità di trasmissione ereditaria non è chiara.

L'età nella quale la diagnosi viene formulata è estremamente variabile: da quella neonatale ai 65 anni, con un massimo nella quarta e nella quinta decade.

Etiopatogenesi

Le cause della m. dilatativa idiopatica sono per ora ignote. Probabilmente diversi agenti etiologici possono compromettere diffusamente il miocardio e portare ad un quadro clinicofunzionale di insufficienza contrattile cronica. Al momento del riconoscimento diagnostico ci si trova però di fronte ad un quadro anatomoclinico aspecifico, che non permette di ricostruire alcun rapporto etiologico.

Tra i fattori che sono stati sospettati di essere in rapporto etiologico con questa forma morbosa sono: le infezioni virali, la malattia reumatica, l'ipertensione arteriosa sistemica, l'alcol, la gravidanza, il puerperio, alcune alterazioni di ordine immunologico.

Il rilievo di livelli pressori superiori alla norma in alcuni pazienti con m. dilatativa ha fatto sorgere il problema dei rapporti reciproci tra *ipertensione arteriosa* e insorgenza o decorso delle lesioni miocardiche. In alcuni casi l'aumento spiccato delle resistenze vasali periferiche (e il conseguente innalzamento, moderato, della pressione arteriosa, che si verifica malgrado una riduzione della portata cardiaca) è dovuto a insufficienza ventricolare sinistra e verosimilmente ad aumentata liberazione di catecolamine. In questi casi, il trattamento dello scompenso cardiaco con diuretici è sufficiente per riportare alla norma il livello della pressione arteriosa. In altri casi, che presentano le alterazioni tipiche della cardiovasculopatia ipertensiva di lunga durata, l'innalzamento del livello pressorio può ugualmente essere di grado modesto (per un'ipertensione «decapitata») ma, anziché diminuire, aumenta ulteriormente in seguito alla correzione dello scompenso. Non è possibile però individuare in quali pazienti l'ipertensione arteriosa possa avere svolto un ruolo di concausa nel precipitare il quadro dello scompenso, agendo su un miocardio danneggiato da altri fattori non identificati.

In assenza di un fattore etiologico preciso è comprensibile che vengano imputate *pregresse infezioni virali*, essendo nota l'esistenza di un preciso rapporto tra infezioni virali e lesioni miocardiche infiammatorie.

Diversi argomenti depongono a favore dell'ipotesi che la causa della m. dilatativa idiopatica consista in una *remota lesione miocardica infiammatoria*: la frequenza delle miocarditi acute nell'infanzia, con successiva possibile evoluzione in danno anatomico aspecifico; il riscontro di virus nel miocardio di soggetti deceduti con diagnosi di m. dilatativa; la documentazione, in alcuni studi, di un titolo elevato di anticorpi anti-virus Coxsackie B in un'alta percentuale di miocardiopatici; il riscontro, nell'anamnesi del 10-20% dei casi, di una manifestazione infettiva severa di tipo «influenzale» nelle 2-8 settimane precedenti l'inizio della sintomatologia, ovvero di un precedente episodio di malattia reumatica (possibile causa di una miocardite o di un'alterata risposta immunologica a livello miocardico), senza lesioni valvolari. La coincidenza di questi elementi non rappresenta però la documentazione di un rapporto causale. Secondo la spiegazione più accettata, l'infezione rivelerebbe un'insufficienza cardiaca dovuta a una m. primitiva non ancora giunta a una fase sintomatica, o che sarebbe altrimenti rimasta sconosciuta.

Le stesse argomentazioni valgono anche per il supposto ruolo causale dell'*abuso di alcol*. Benché la realtà di una m. alcolica sia correntemente riconosciuta, è verosimile che l'alcol debba essere considerato, anziché come agente etiologico, come fattore aggravante che deprime ulteriormente la contrattilità miocardica.

In conclusione, la m. dilatativa si considera attualmente come il risultato di fattori etiologici sconosciuti. Le infezioni, l'alcol, il puerperio, l'ipertensione arteriosa, sono da ritenere possibili fattori di rischio: ma non è stato chiarito se questi elementi semplicemente rivelino l'insufficienza cardiaca in una m. già presente, se la aggravino o se addirittura possano rivestire un ruolo etiologico.

Anatomia patologica

All'*esame autoptico* dei casi di m. dilatativa l'elemento preminente è rappresentato da una spiccata dilatazione delle cavità cardiache, in particolare dei ventricoli (fig. 2). Le pareti ventricolari sono ispessite, ma in misura inadeguata rispetto al grado di dilatazione delle cavità, nel cui interno è frequente il riscontro di trombi. Gli apparati valvolari e le coronarie di norma sono indenni.

All'*esame istologico* del materiale autoptico o bioptico non si riscontrano alterazioni tipiche utili ai fini diagnostici: si osservano soltanto estese aree di fibrosi interstiziale e perivascolare, ipertrofia cellulare e aspetti dege-

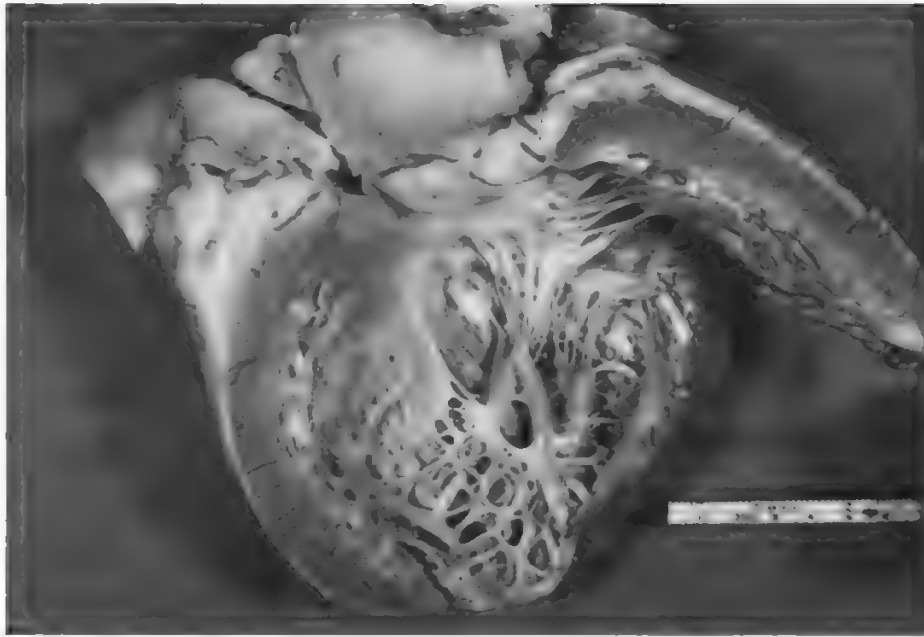



Fig. 2. M. dilatativa idiopatica. Preparato anatomopatologico del ventricolo sinistro: ipertrofia e dilatazione del ventricolo; apparati valvolari aortico e mitralico indenni; alcuni piccoli trombi murali sono visibili all'apice del ventricolo. Il paziente, di 20 anni, era stato asintomatico fino a 1 anno prima del decesso.

nerativi cellulari. Possono aversi, ma in misura limitata, piccole aree di necrosi e infiltrati cellulari.

Anche al *microscopio elettronico* non sono stati identificati reperti specifici: i mitocondri delle fibrocellule muscolari cardiache si presentano spesso anormali, rigonfi, con perdita delle creste.

La *biopsia endomiocardica*, pertanto, può avere significato non tanto per stabilire positivamente la diagnosi di m. dilatativa quanto per escludere altre forme di lesione miocardica quali miocarditi, fibrosi endomiocardica e malattie infiltrative del miocardio. In alcuni pazienti che risultano ancora normali all'indagine emodinamica l'esame bioptico ha permesso di osservare alterazioni dell'interstizio e delle fibrocellule muscolari indicative di una m. non infiammatoria né infiltrativa (e quindi verosimilmente idiopatica) in fase ancora iniziale.

Quadro clinico ed esami strumentali

Nella maggioranza dei casi *la diagnosi viene posta in fase ormai avanzata*, quando i pazienti presentano i sintomi dello scompenso cardiaco di tipo sinistro o congestizio.

Meno spesso i sintomi d'esordio sono costituiti da manifestazioni aritmiche: fibrillazione atriale, extrasistoli frequenti o ripetitive o multifocali, tachicardia ventricolare. Anche le precordialgie possono essere presenti (nel 10% ca. dei casi) e creare incertezze diagnostiche nei confronti di una cardiopatia ischemica.

Talora la sintomatologia compare o si aggrava a seguito di un'infezione virale o di un abuso di bevande alcoliche.

La diagnosi *in fase ancora asintomatica* può venire sospettata e poi confermata: *a*) in seguito al rilievo ascoltatorio di un soffio sistolico da rigurgito mitralico in un soggetto senza anamnesi di cardiopatia ischemica o reumatica o di endocardite infettiva; *b*) per il rilievo casuale di alterazioni elettrocardiografiche, come, ad es., un blocco di branca sinistra; *c*) per il rilievo di un ingrandimento delle dimensioni dell'ombra cardiaca in un radiogramma del torace; *d*) in seguito a episodi tromboembolici sistemici. Quando questi pazienti con forme lievi o in fase precoce vengono esaminati dal punto di vista emodinamico, rivelano anch'essi una compromissione della contrattilità ventricolare sinistra, anche se di grado molto più lieve di quello dei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica.

I *sintomi e i segni clinici* sono quelli, aspecifici, dello scompenso, prevalentemente sinistro, con dispnea di vario grado (per sforzi intensi, modesti o già a riposo) o dispnea parossistica notturna, ortopnea, tosse prevalentemente secca, astenia e adinamia profonde, vertigini o episodi sincopali, cardiopalmo. Nelle fasi avanzate il paziente presenta i segni dello scompenso congestizio, con giugulari turgide, edemi declivi e stasi epatica.

Sono frequenti *fenomeni embolici*, sia polmonari sia sistemici, conseguenti al formarsi di trombi murali nelle cavità ventricolari dilatate e ipocinetiche o, in alcuni casi, nell'atrio sinistro. Più della metà delle embolie sistemiche si presentano entro il primo anno dall'inizio della sintomatologia clinica.

Il *polso arterioso* si presenta piccolo, con riduzione della pressione differenziale; nei casi più gravi si può avere polso alternante. Le estremità si presentano fredde, con cianosi periferica. È quasi costante il rilievo di una frequenza cardiaca elevata, con aritmia totale da fibrillazione atriale nei casi più gravi. La comparsa di fibrillazione atriale comporta costantemente un peggioramento del quadro clinico e della prognosi.

All'*ascoltazione cardiaca*, uno dei reperti più frequenti, anche in fase asintomatica, è la presenza di un galoppo protodiastolico o presistolico o, nei casi con tachicardia, di un galoppo di sommazione. Nei casi di blocco di branca sinistra o di insufficienza cardiaca grave si può apprezzare uno sdoppiamento paradosso del II tono. La presenza di un soffio olosistolico o in crescendo documenta la presenza di un rigurgito mitralico (o tricuspidale) che in genere si associa a una dilatazione cardiaca evidente. Si tratta di un rigurgito mitralico (fig. 3) che si accompagna al rilievo, palpatorio e radioscopico, di un ventricolo sinistro relativamente ipocinetico. Nelle fasi iniziali il soffio da rigurgito si riduce o scompare con il riposo e in seguito ad un'appropriata terapia dello scompenso.

Fig. 3. Meccanismo del rigurgito mitralico nella m. dilatativa idiopatica. In condizioni normali (*A*), la cavità ventricolare mantiene, anche durante la sistole, una configurazione ovoidale con allineamento dei muscoli papillari lungo l'asse longitudinale del ventricolo e disposizione verticale del lembo anteriore mitralico. Nella m. dilatativa idiopatica (*B*), l'apparato valvolare mitralico assume invece una posizione eccentrica, i muscoli papillari risultano tra loro allontanati come conseguenza della dilatazione ventricolare e, anziché essere allineati lungo l'asse longitudinale, tendono a convergere; i lembi valvolari, che normalmente si giustappongono per ca. il 50% della loro superficie, raggiungono tutt'al più un contatto limitato.

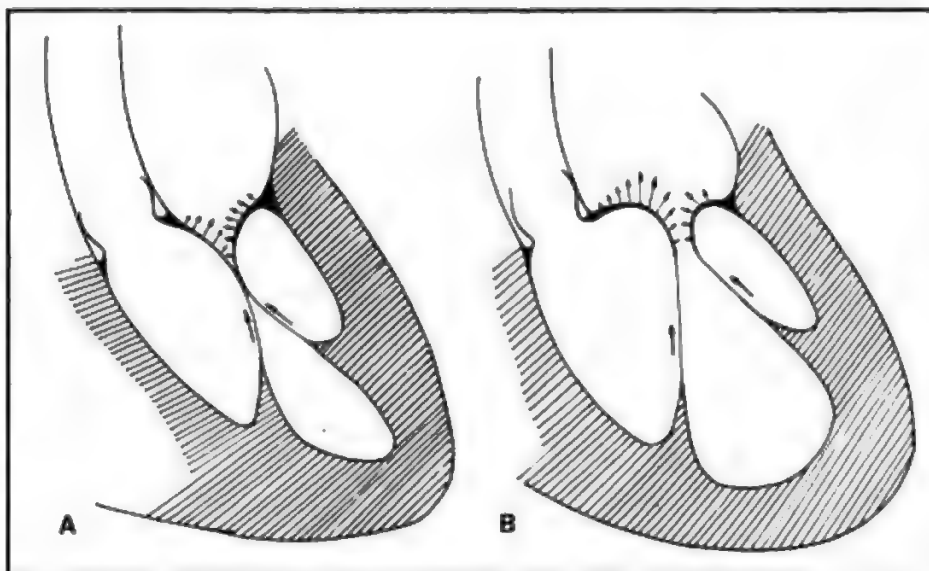
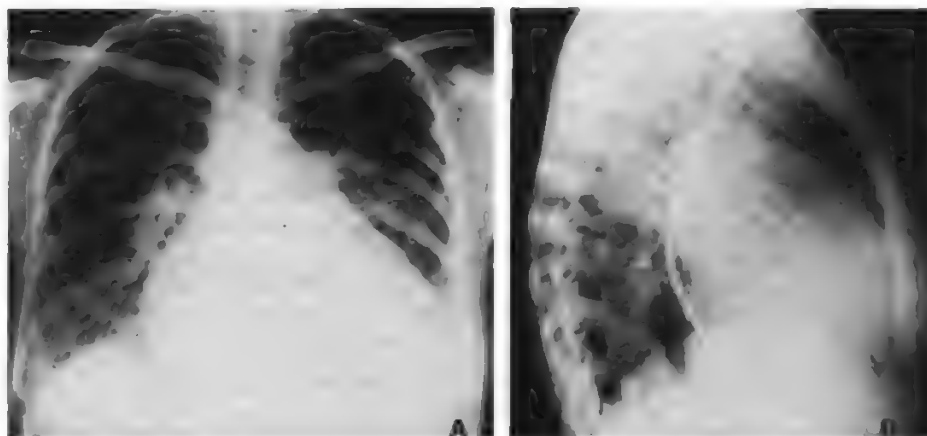



Fig. 4. Radiografia del torace, in proiezione posteroanteriore (*A*) e laterale (*B*), di una paziente di 30 anni affetta da m. dilatativa idiopatica. Cardiomegalia spiccata per dilatazione di tutte le cavità cardiache; edema polmonare interstiziale cronico e congestione venosa polmonare.

Nella storia naturale della m. dilatativa la progressiva compromissione della contrattilità ventricolare viene per qualche tempo compensata da un aumento delle dimensioni ventricolari sinistre, sia telesistoliche che telediastoliche, mentre la gittata cardiaca e la pressione di riempimento si mantengono ancora normali. Questo adattamento cardiodinamico comporta l'assenza di una chiara sintomatologia da insufficienza cardiaca fino a quando la dilatazione ventricolare non abbia raggiunto un grado considerevole.

L'*esame radiologico* permette il rilievo caratteristico e quasi costante di un aumento, talora considerevole, delle dimensioni cardiache (fig. 4). In rapporto con il livello della pressione atriale sinistra si possono associare: ridistribuzione del circolo venoso polmonare, edema interstiziale, edema alveolare. Quando lo scompenso interessa anche il cuore destro si ha dilatazione della cava superiore e si possono avere versamenti o della grande cavità pleurica o interlobari.

In alcuni casi di m. dilatativa idiopatica è stata osservata una marcata dilatazione del ventricolo destro, senza interessamento del ventricolo sinistro. In questi pazienti un frequente sintomo d'esordio è costituito da episodi di tachicardia ventricolare.

L'*elettrocardiogramma* è quasi costantemente alterato (tab. I). Anche nei casi asintomatici l'ECG può risultare alterato per aritmie o per difetti della conduzione, come l'emiblocco anteriore sinistro o il blocco di branca (fig. 5). Il rilievo di tachicardia sinusale (fig. 6) o di aritmie, particolarmente di tachicardia ventricolare o di fibrillazione atriale (fig. 7), di extrasistoli ventricolari polifocali e ripetitive (fig. 8), può costituire l'occasione per una diagnosi precoce. Altri dati elettrocardiografici sono l'ipertrofia ventricolare sinistra, le alterazioni della ripolarizzazione, con appiattimento della T o sottoslivellamento dell'S-T, le alterazioni della diffusione dello stimolo, con onda Q da pseudonecrosi (fig. 5).

L'*esame policardiografico* conferma la compromissione della contrattilità ventricolare con: accorciamento del tempo di espulsione ventricolare sinistra (LVET), allungamento del periodo preeiettivo (PEP) e conseguente aumento patologico del rapporto PEP/LVET.

L'*ecocardiografia* è particolarmente utile nel documentare l'aumento considerevole delle dimensioni della cavità ventricolare sinistra con ridotta contrattilità delle pareti (fig. 9), il cui spessore può apparire normale o aumentato. Risultano tipicamente aumentati sia il volume telediastolico sia quello telesistolico, con riduzione più o meno marcata della frazione di eiezione e della frazione di accorciamento (fig. 10).

TAB. I. MANIFESTAZIONI CLINICHE ED ELETTROCARDIOGRAFICHE DELLA MIOCARDIOPATIA DILATATIVA IDIOPATICA*

(da Fuster *et al.*, 1981).

	All'esordio (%)	Nell'evoluzione (%)
Cardiomegalia[1]	87	89
Alterazioni dell'ECG	80	87
Ritardo nella conduzione ventricolare sinistra[2]	36	51
Fibrillazione o *flutter* atriali	19	23
Ritardo nella conduzione intraatriale[3]	17	25
Ipertrofia ventricolare sinistra[4]	14	7
Blocco A-V di 1° grado[5]	11	39
Scompenso cardiocircolatorio	73	96
Embolie sistemiche	4	18

* Manifestazioni cliniche ed elettrocardiografiche di presentazione e nel successivo decorso clinico in 104 pazienti osservati alla Mayo Clinic (Rochester, Minn., U.S.A.) e controllati per almeno 6 anni o fino al decesso, se avvenuto prima di 6 anni.
[1] Rapporto cardiotoracico > 0,50.
[2] Durata di QRS > 0,08 sec.
[3] Durata di P > 0,10 sec.
[4] S in V_1 o V_2 + R in V_5 o V_6 > 40 mm.
[5] Intervallo P-R > 0,19 sec.

L'apparato valvolare mitralico, non alterato strutturalmente, appare immerso nell'ampio spazio ventricolare, con movimento precoce di chiusura del lembo anteriore in conseguenza dell'aumento della pressione di riempimento nel ventricolo sinistro. Anche le dimensioni atriali sinistre e il rapporto tra diametro atriale e diametro aortico risultano spesso aumentati.

Nei casi giunti a una fase avanzata di scompenso e soprattutto nei casi con interessamento solo del cuore destro la cavità ventricolare destra risulta dilatata.

La *ventricolografia radioisotopica* documenta, al pari dell'ecocardiografia, un aumento sia del volume telediastolico sia di quello telesistolico, una riduzione della frazione di eiezione e talora un movimento paradosso del setto interventricolare (fig. 11). La *scintigrafia* miocardica con ^{201}Tl può documentare deficit distrettuali di captazione del tracciante.

I *rilievi emodinamici* e *angiografici* sono quelli tipici dello scompenso, sinistro o congestizio. Come limite tra normale e patologico viene comunemente accettata una pressione di riempimento ventricolare sinistro di 12 mmHg a riposo e di 16 mmHg durante uno sforzo submassimale, con un indice cardiaco e un indice sistolico inferiori rispettivamente a 2,8 l/min per m² di superficie corporea e a 30 ml/battito per m² di superficie corporea. La riduzione della portata cardiaca può raggiungere gradi estremi nei casi più severi. Nei casi in fase avanzata di scompenso, anche le pressioni destre sono aumentate, ma sempre in misura minore rispetto alla pressione di riempimento delle cavità sinistre: questo rilievo permette di escludere il sospetto diagnostico di pericardite costrittiva.

Alla *ventricolografia sinistra* i volumi telesistolico e telediastolico sono tipicamente aumentati (fig. 12), talora

TAB. II. FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA MIOCARDIOPATIA DILATATIVA IDIOPATICA

Contrattilità miocardica ridotta
Frazione di eiezione diminuita
Gittata cardiaca ridotta
Residuo post-sistolico aumentato
Pressione di riempimento aumentata
Dilatazione ventricolare
Portata cardiaca ridotta
Fibrillazione atriale
Ipertensione venosa polmonare
Ipertensione venosa sistemica
Insufficienza cardiaca congestizia
Morte improvvisa
Embolie
Dispnea
Edema polmonare cronico

aVR I aVL

V1 T/2 V2 T/2 V3 T/2 V4 T/2 V5 T/2 V6 T/2

II aVF III

Fig. 5. ECG di un paziente affetto da m. dilatativa idiopatica: blocco di branca sinistra completo; estrema deviazione assiale sinistra; ipertrofia biventricolare e aspetti a tipo necrosi anterolaterale.

in misura notevole, sempre con riduzione della gittata sistolica e con riduzione diffusa della contrattilità, come può venir documentato dal calcolo computerizzato della contrattilità della parete ventricolare (fig. 13), e non limitata a singoli segmenti, come si osserva invece nella cardiopatia coronarica. In questo caso la ventricolografia conferma il rigurgito mitralico e la dilatazione atriale sinistra. In alcuni casi un difetto di riempimento della cavità ventricolare sinistra rivela la presenza di trombi parietali.

La *coronarografia selettiva* documenta un quadro normale o comunque ostruzioni inferiori al 50% del lume coronarico: questo rilievo è determinante per distinguere la m. dilatativa da una cardiopatia ischemica cronica, particolarmente nei pazienti che presentano manifestazioni elettrocardiografiche o scintigrafiche di necrosi miocardica.

Diagnosi differenziale

La diagnosi di m. dilatativa idiopatica può venire formulata in base a elementi positivi, a condizione che vengano soddisfatti alcuni criteri negativi di esclusione.

Gli *elementi diagnostici positivi* sono quelli che documentano un danno miocardico e una compromissione della funzione di pompa del cuore e in particolare la presenza di due o più delle seguenti manifestazioni:

a) sintomi e segni clinici di insufficienza cardiaca sinistra o destra o totale;

b) documentazione radiografica di cardiomegalia e in particolare un rapporto cardiotoracico superiore a 0,50;

aVR I aVL

V_1 T/2 V_2 T/2 V_3 T/2 V_4 T/2 V_5 T/2 V_6 T/2

II aVF III

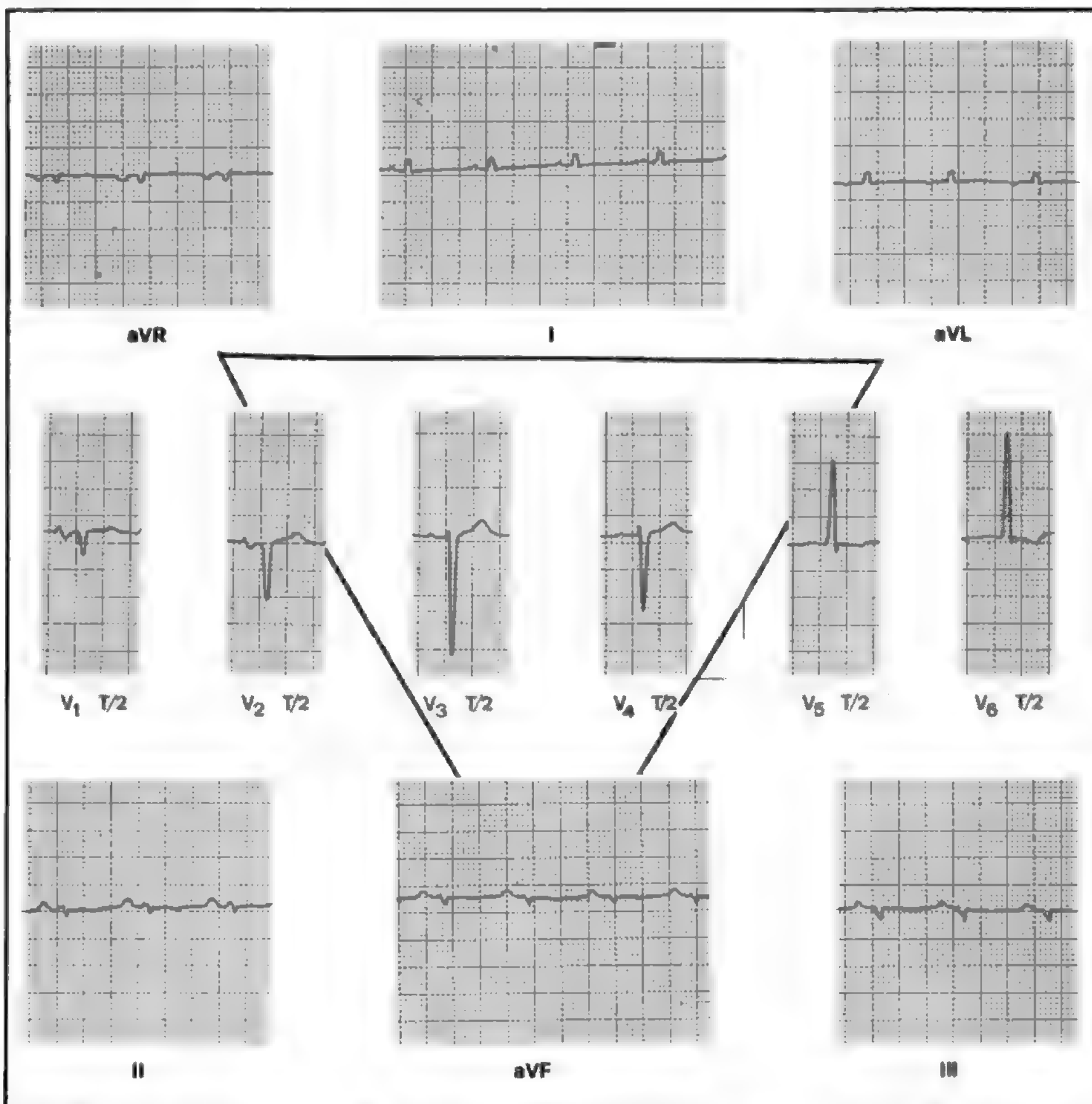



Fig. 6. ECG di un paziente di 22 anni affetto da m. dilatativa idiopatica. Tachicardia sinusale. Bassi potenziali nelle derivazioni periferiche. Ipertrofia ventricolare sinistra con scarsa progressione dell'onda r da V_1 a V_4.

c) alterazioni elettrocardiografiche rappresentate da blocco atrioventricolare di primo grado, ritardo nella conduzione intra-atriale, *flutter* e fibrillazione atriali, ritardo nella conduzione intra-ventricolare, ipertrofia ventricolare sinistra;

d) episodi embolici sistemici.

I *criteri negativi* riguardano invece l'esclusione di altre lesioni cardiache (ischemiche, valvolari, ipertensive, malattie del pericardio, cuore polmonare) e di altre malattie riconoscibili (diabete insulinodipendente, malattie sistemiche che possano interessare il miocardio).

Nei casi nei quali si associa un rigurgito mitralico, la valutazione diagnostico-differenziale va fatta principalmente nei confronti degli esiti di una endocardite (reumatica o infettiva), di un prolasso valvolare mitralico e di un'insufficienza mitralica da causa ischemica.

In molti casi la diagnosi di m. dilatativa primitiva può essere formulata semplicemente in base a criteri clinici e con mezzi diagnostici non invasivi, una volta che sia possibile escludere altre alterazioni cardiache e lesioni in altri organi o apparati. Nei confronti della cardiopatia ischemica la diagnosi può venire precisata solo in base al risultato di una coronarografia selettiva.

Decorso clinico e prognosi

Anche se la storia naturale della m. dilatativa idiopatica, non è ancora ben definita, la gravità della prognosi risulta evidente da tutte le indagini finora pubblicate.

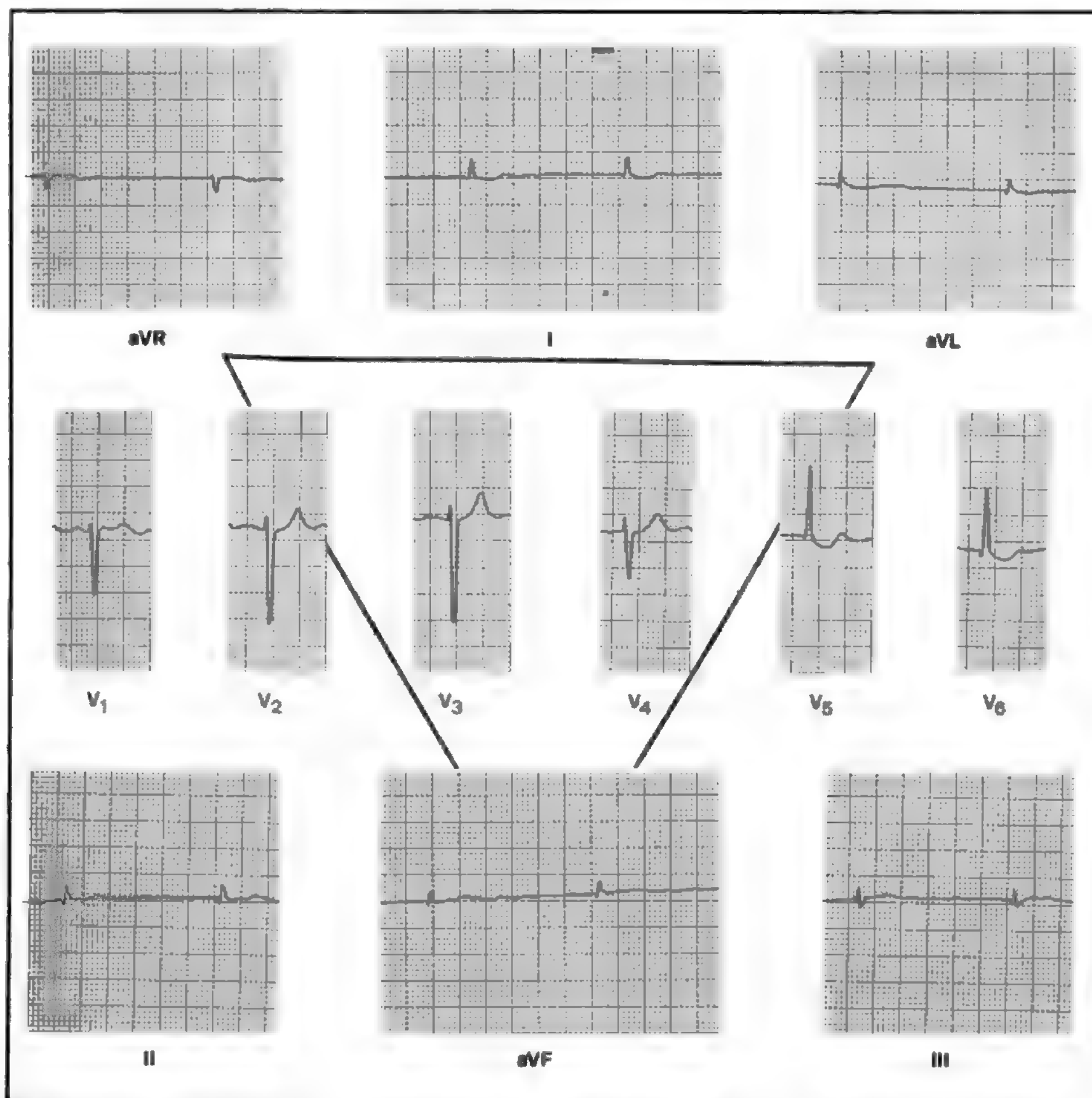



Fig. 7. Donna di 70 anni affetta da m. dilatativa idiopatica. ECG: fibrillazione atriale con bassa frequenza ventricolare; bassi potenziali nelle derivazioni periferiche; alterazioni diffuse aspecifiche del tratto ST e dell'onda T.

La sintomatologia e i rilievi obiettivi di insufficienza cardiaca presentano nella maggioranza dei pazienti un progressivo, rapido peggioramento, spesso in coincidenza con la comparsa di un'aritmia totale da fibrillazione atriale o di complicanze tromboemboliche. La morte improvvisa si può presentare in ogni fase della storia naturale della m. dilatativa idiopatica; le complicanze emboliche sono più frequenti in seguito alla comparsa di fibrillazione atriale (tab. II).

Mentre la maggioranza dei pazienti presentano una rapida evoluzione mortale (fig. 14), in alcuni si può avere una stabilizzazione e anche qualche segno di miglioramento della dispnea, della tolleranza allo sforzo e delle manifestazioni da stasi epatica, portale e renale.

La *mortalità* è ca. del 50% dei casi a 2 anni e del 77% a 6 anni dal primo riconoscimento della malattia (fig. 15).

Quanto più gravi risultano le condizioni cliniche ed emodinamiche al momento della diagnosi, tanto peggiore è la prognosi a distanza. Tra i fattori che aggravano la prognosi sono: l'età avanzata (la mortalità a 6 anni è del 97% nei pazienti che al momento della diagnosi avevano più di 55 anni), il grado della cardiomegalia, un basso indice cardiaco e un'alta pressione di riempimento ventricolare sinistro.

Terapia

I provvedimenti terapeutici di cui attualmente si dispone sono generalmente insoddisfacenti, in parte per la natura

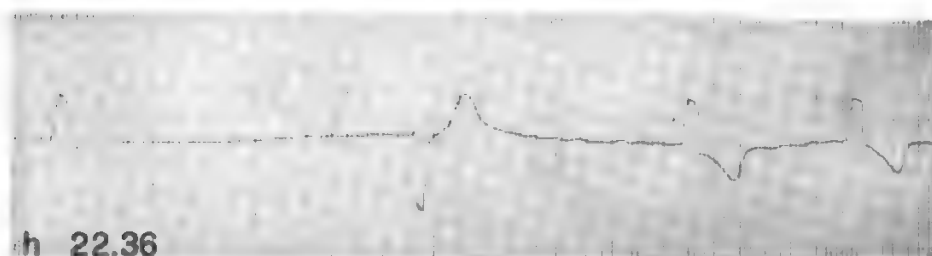
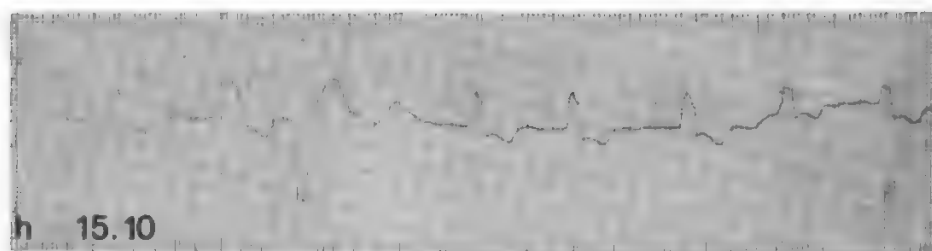



Fig. 8. Donna di 49 anni affetta da m. dilatativa idiopatica. Fibrillazione atriale in condizioni basali. La registrazione dell'ECG in continuo per 24 h con sistema Holter rivela la presenza di extrasistoli ventricolari polifocali e ripetitive e una fase di asistolia da blocco nodale con battito di scappamento ventricolare, durante il sonno.

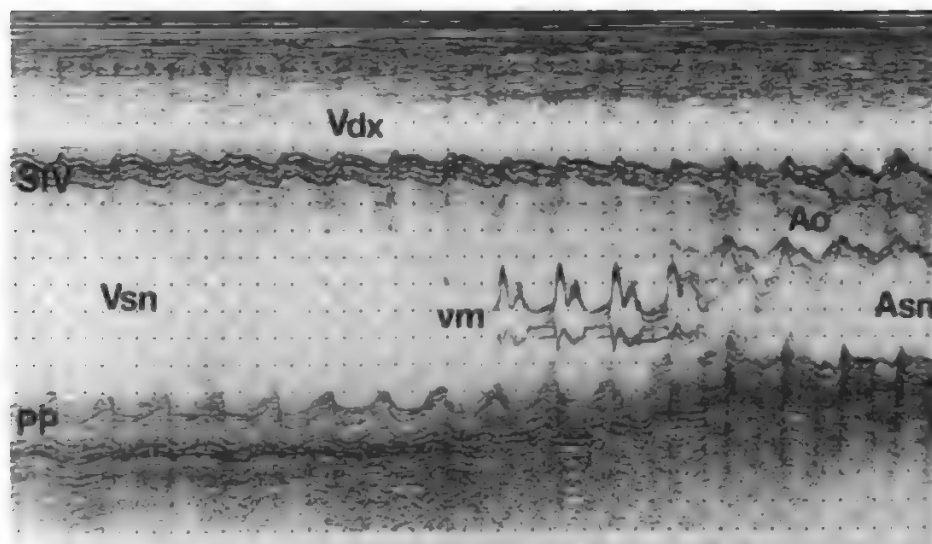
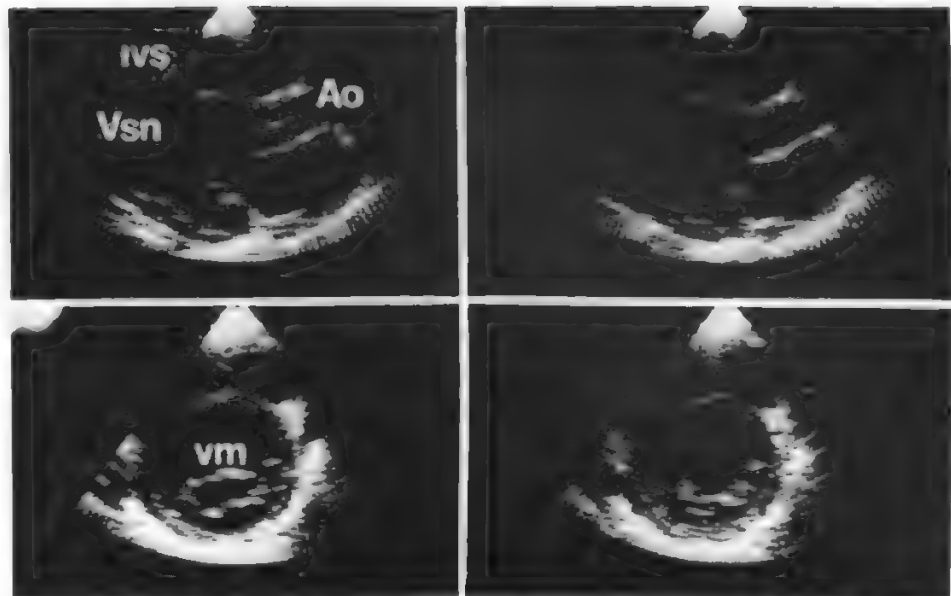



Fig. 9. Ecocardiogramma di m. dilatativa idiopatica. Scansione dalla punta alla base: la cavità ventricolare sinistra (Vsn) è notevolmente dilatata, con riduzione dei movimenti del setto interventricolare (SIV) e della parete posteriore (PP). Anche l'atrio sinistro (Asn) e il ventricolo destro (Vdx) sono dilatati. Ao) Valvola aortica; vm) valvola mitrale.

stessa della malattia in parte per la fase di evoluzione clinica ormai avanzata in cui i provvedimenti stessi vengono adottati.

Non essendo possibile una terapia etiologica, le misure igieniche e medicamentose si identificano in larga parte con quelle generali dello scompenso cardiocircolatorio.

Un importante provvedimento è costituito dalla *riduzione dell'attività fisica*: il riposo prolungato a letto permette di ottenere, in alcuni casi, una significativa riduzione del volume cardiaco e forse un miglioramento della prognosi. Mentre nei casi ancora in fase iniziale la riduzione dell'attività fisica non deve essere totale, nei casi più gravi si rende indispensabile il riposo fisico completo a letto o meglio in poltrona, con un intelligente supporto fisioterapico al fine di limitare l'atrofia muscolare, la osteoporosi e la patologia degenerativa articolare. Una

Fig. 10. Ecocardiogramma bidimensionale di m. dilatativa idiopatica (stesso caso della fig. 9). *In alto:* sezione longitudinale; *in basso:* sezione trasversale del ventricolo sinistro. *A sinistra:* in diastole; *a destra:* in sistole. Escursioni sisto-diastoliche estremamente ridotte delle pareti ventricolari; apparati valvolari mitralico e aortico indenni; posizione di semi-chiusura della mitrale in diastole. Vsn) Cavità ventricolare sinistra; ivs) setto interventricolare; Ao) valvola aortica; vm) valvola mitrale.

ripresa dell'attività fisica porta però quasi ineluttabilmente a una ricostituzione della dilatazione cardiaca e alla ricomparsa dei sintomi da congestione polmonare e viscerale.

Un altro provvedimento di ordine igienico, da adottare in tutti i casi, è la *sospensione completa delle bevande alcoliche*, in considerazione anche dei non precisi limiti tra m. dilatativa idiopatica e m. alcolica. Altre misure di ordine igienico-preventivo sono costituite dall'eliminazione di eventuali processi infettivi focali, nonché dal pronto trattamento antibiotico e dalla profilassi vaccinica delle infezioni respiratorie.

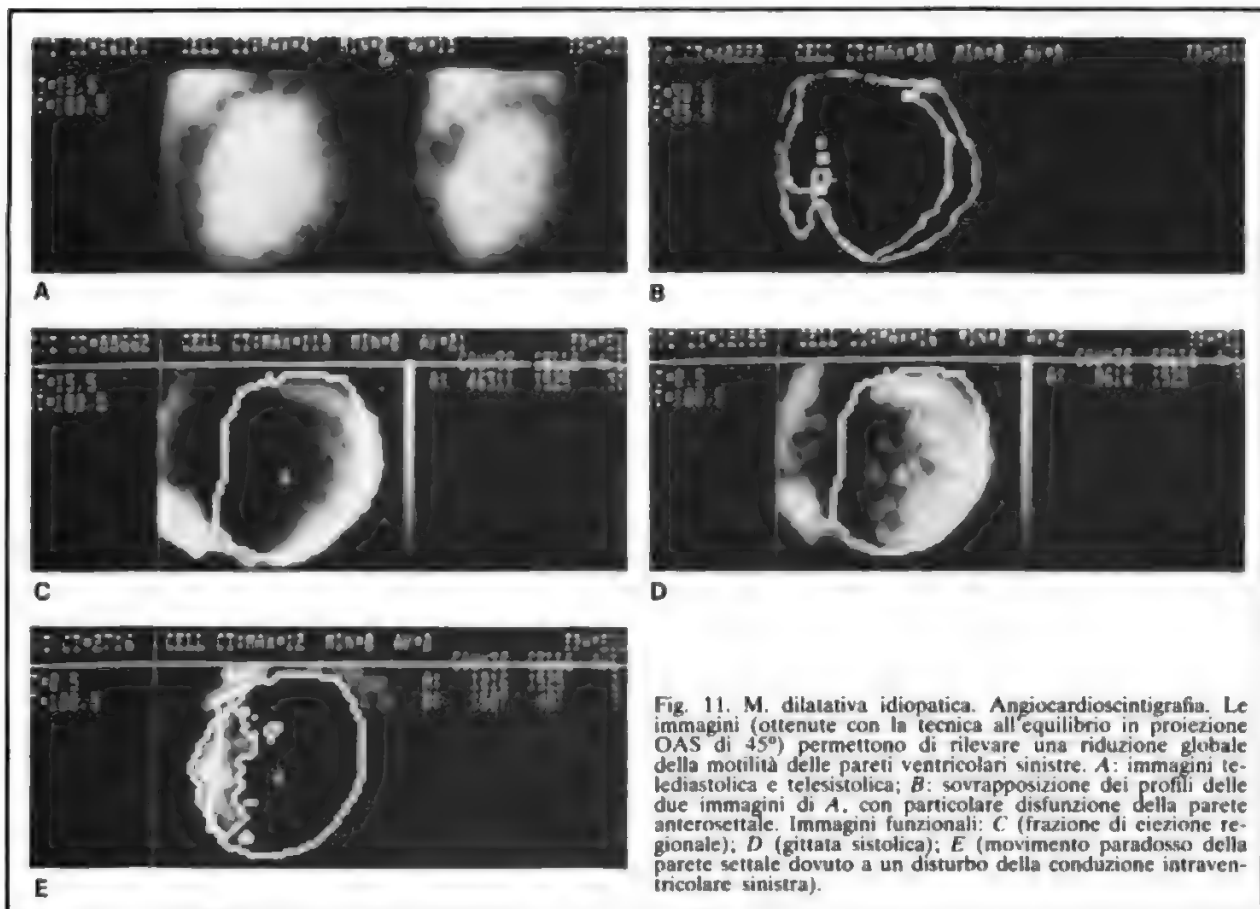



Fig. 11. M. dilatativa idiopatica. Angiocardioscintigrafia. Le immagini (ottenute con la tecnica all'equilibrio in proiezione OAS di 45°) permettono di rilevare una riduzione globale della motilità delle pareti ventricolari sinistre. *A*: immagini telediastolica e telesistolica; *B*: sovrapposizione dei profili delle due immagini di *A*, con particolare disfunzione della parete anterosettale. Immagini funzionali: *C* (frazione di eiezione regionale); *D* (gittata sistolica); *E* (movimento paradosso della parete settale dovuto a un disturbo della conduzione intraventricolare sinistra).

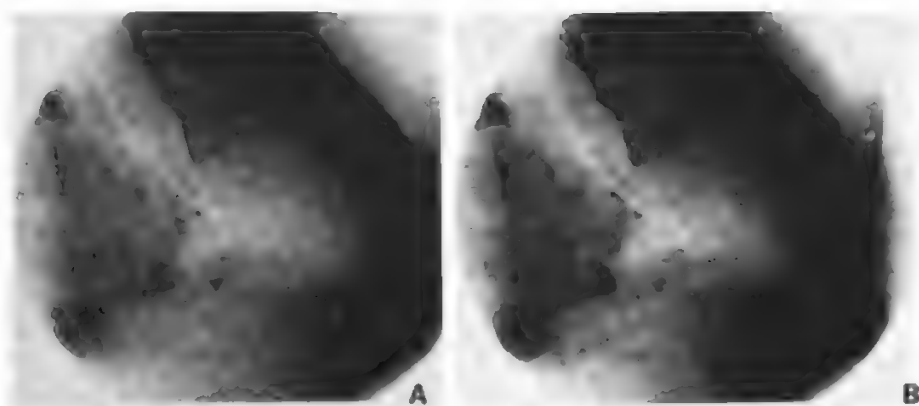



Fig. 12. Ventricolografia sinistra in proiezione OAD, di un paziente di 57 anni affetto da m. dilatativa idiopatica. Aumento spiccato del volume ventricolare sinistro sia in fase diastolica (*A*) sia in fase sistolica (*B*); ridottissime escursioni sisto-diastoliche della parete ventricolare.

La dilatazione delle cavità cardiache e la bassa portata circolatoria rendono necessario, a meno che non esistano controindicazioni specifiche, un efficace e ben controllato *trattamento ipocoagulante* antiprotrombinico, indipendentemente dalla presenza o meno di fibrillazione atriale. È documentato che il trattamento ipocoagulante riduce nettamente il rischio di complicanze emboliche.

Il *trattamento medicamentoso* classico dello scompenso congestizio risulta spesso deludente. Fra i diuretici, la scelta va orientata preferibilmente verso quelli attivi a livello della branca ascendente dell'ansa tubulare renale, come furosemide, ac. etacrinico, bumetanide. In molti casi si rendono necessarie dosi elevate e ripetute nella giornata; una possibile e dannosa deplezione potassica dovrà sempre essere prevenuta associando un antialdosteronico, soprattutto nei pazienti con stasi epatica severa.

L'azione inotropa positiva dei glicosidi digitalici risulta meno efficace di quanto si osserva in altre cardiopatie in fase di scompenso congestizio. La posologia della digossina deve essere adattata al singolo paziente con cautela,

Fig. 13. Ventricolografia sinistra dello stesso paziente della fig. 12. Calcolo computerizzato della contrattilità della parete. Si noti: aumento del volume telediastolico (386 ml) e del volume telesistolico (244 ml); riduzione della frazione di eiezione (37%); riduzione uniforme della contrattilità ventricolare.

Fig. 14. Decorso clinico (classi funzionali N.Y.H.A.) di un paziente di 40 anni, affetto da m. dilatativa idiopatica, con evoluzione in progressivo peggioramento fino al decesso. DPN) Dispnea parossistica notturna; FAembolie) passaggio a fibrillazione atriale seguito da embolie sistemiche; SCC) insufficienza cardiocircolatoria; IM) rilievo ascoltatorio da rigurgito mitralico; ✝) decesso.

in considerazione della facilità con cui si osservano manifestazioni tossiche dovute a una eventuale deplezione potassica o a un'alterata farmacocinetica del glicoside. Nelle fasi di peggioramento acuto delle condizioni emodinamiche può risultare efficace l'impiego della dopamina o della dobutamina per infusione venosa, associando eventualmente anche farmaci vasodilatatori.

Un progresso sostanziale nel trattamento sintomatico delle m. dilatative è venuto dall'impiego di *farmaci vasodilatatori*: per via parenterale nelle fasi di aggravamento dello scompenso o *per os* nel trattamento cronico. La base fisiopatologica per l'impiego dei vasodilatatori arteriolari deriva dalla dimostrazione che, a parità di volume ventricolare telediastolico, esiste un rapporto inverso tra impedenza all'eiezione ventricolare da una parte e gittata cardiaca dall'altra: a una riduzione del postcarico corrisponde perciò un proporzionale aumento della gittata sistolica. Il trattamento con vasodilatatori può dunque essere considerato un mezzo terapeutico efficace da inserire nel protocollo terapeutico delle m. dilatative che non rispondono in modo soddisfacente alla terapia tradizionale. I farmaci la cui azione è stata documentata in tal senso sono: i nitroderivati, l'idralazina, la prazosina, e, più recentemente, gli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina, come il captopril. Rimane ancora da stabilire

Fig. 15. Curva di sopravvivenza nel tempo dei pazienti con m. dilatativa idiopatica (*linea continua*) confrontata con la curva di sopravvivenza prevista per soggetti normali di uguale età e sesso (*linea tratteggiata*). Le cifre fra parentesi si riferiscono al numero di pazienti viventi per ciascun anno di osservazione. (*Da Fuster et al., modificata*).

se il trattamento mediante vasodilatatori possa avere un riflesso favorevole non solo sulla sintomatologia soggettiva e obiettiva dello scompenso acuto o cronico di circolo, come è già stato sufficientemente documentato, ma anche sulla prognosi a distanza della m. dilatativa idiopatica.

Ulteriori progressi nella terapia sintomatica dello scompenso congestizio potranno venire dalla possibilità di associare, ai vasodilatatori, farmaci dotati di azione inotropa positiva più spiccata di quella della digitale (quali il prenalterolo, l'amrinone e altri).

In alcuni casi diagnosticati come m. dilatativa idiopatica, nei quali tuttavia era verosimilmente presente una componente infiammatoria, è stato osservato un miglioramento delle condizioni soggettive e dei disturbi del ritmo con l'impiego di corticosteroidi, somministrati in più cicli successivi.

Risultati positivi, per quanto riguarda sia la sintomatologia sia la sopravvivenza, sono stati ottenuti, in limitate casistiche, anche con l'impiego di beta-bloccanti. Prima che il trattamento con beta-bloccanti possa venire codificato si ritiene ancora necessaria una sperimentazione terapeutica controllata, essendo comune esperienza che la depressione del tono beta-1-adrenergico peggiora l'insufficienza cardiaca.

Anche nella scelta dei farmaci per il trattamento di aritmie sintomatiche o pericolose deve essere posta attenzione ad evitare dannose depressioni della contrattilità miocardica.

La presenza di un rigurgito mitralico, anche se rilevante, non rappresenta nelle m. dilatative un'indicazione per l'impianto di una protesi valvolare. L'alterazione fisiopatologica che condiziona, in misura determinante, la prognosi di questi pazienti consiste infatti nel deficit della contrattilità ventricolare, che persisterebbe, immodificato o aggravato, anche dopo l'eventuale atto chirurgico.

Al di là dei provvedimenti di ordine igienico e medicamentoso rimane per ora, per le m. dilatative idiopatiche, solo la prospettiva ancora problematica del trapianto cardiaco.

MIOCARDIOPATIA IPERTROFICA IDIOPATICA

Definizione

La *m. ipertrofica idiopatica* consiste, dal punto di vista morfologico, in un'ipertrofia delle pareti ventricolari cardiache, non secondaria a lesioni cardiovascolari o a sovraccarico emodinamico, con dimensioni ridotte o normali della cavità ventricolare.

In passato, sono state adottate denominazioni diverse che ponevano in evidenza particolarmente l'asimmetria dell'ipertrofia ventricolare, con interessamento prevalente del setto, e la frequente ostruzione dinamica all'efflusso ventricolare sinistro o biventricolare: ipertrofia settale asimmetrica; stenosi subaortica muscolare; stenosi subaortica ipertrofica familiare; cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (*hypertrophic obstructive cardiomyopathy*: HOCM); stenosi subaortica ipertrofica idiopatica (*idiopathic hypertrophic subaortic stenosis*: IHSS). Alcuni aspetti della malattia evidenziati nelle varie definizioni (familiarità, asimmetria dell'ipertrofia, ostruzione all'efflusso ventricolare) sono frequenti ma non costanti, sicché l'impiego alternativo delle varie denominazioni ha spesso creato confusione.

La malattia può presentarsi in casi isolati, ma più spesso risulta ereditaria, determinata geneticamente come carattere autosomico dominante con alto grado di penetranza ma con vario grado di espressività.

Un'asimmetria nell'ipertrofia ventricolare, con interessamento prevalente del setto, non è patognomonica della m. ipertrofica idiopatica (ha una specificità del 90%), essendo stata osservata, oltreché nella vita fetale, anche in tutta una serie di cardiopatie congenite o acquisite (tab. III).

Epidemiologia

La distribuzione geografica della m. ipertrofica idiopatica è verosimilmente ubiquitaria, con la sola eccezione finora conosciuta dell'Africa orientale e, verosimilmente, dell'Africa occidentale dove, malgrado la vasta esperienza di m. in generale, non è stato osservato nessun caso di m. ipertrofica idiopatica in soggetti africani.

Non si conosce la reale prevalenza della malattia: è stato calcolato che la diagnosi di m. ipertrofica idiopatica corrisponde all'1% dei pazienti portatori di cardiopatia organica.

Non risulta una diversa distribuzione tra i sessi, ma è stato osservato che nelle femmine la sintomatologia è più spesso particolarmente severa e si presenta in media in età più precoce.

È di notevole rilevanza la familiarità, che appare evidente soprattutto per le forme sintomatiche e ad evoluzione più grave. La distribuzione familiare della malattia è stata documentata mediante l'ecocardiografia, che ha permesso di formulare la diagnosi in casi del tutto asintomatici. La m. ipertrofica idiopatica è stata osservata in associazione con altre malformazioni congenite quali: la sindrome di Noonan, la lentiginosi, l'atassia di Friedreich, la neurofibromatosi di von Recklinghausen.

TAB. III. CONDIZIONI NELLE QUALI È STATA OSSERVATA UNA «IPERTROFIA ASIMMETRICA» DEL SETTO INTERVENTRICOLARE

Feti normali e neonati normali nei primi giorni di vita
Varie cardiopatie congenite con ostruzione all'efflusso ventricolare destro o sinistro
Malattie neuromuscolari
Cardiopatia ipertensiva
Cardiopatia ischemica cronica
Valvulopatia aortica
Stenosi polmonare
Ipertensione arteriosa polmonare
Pazienti sottoposti a emodialisi periodica
Miocardiopatia ipertrofica idiopatica

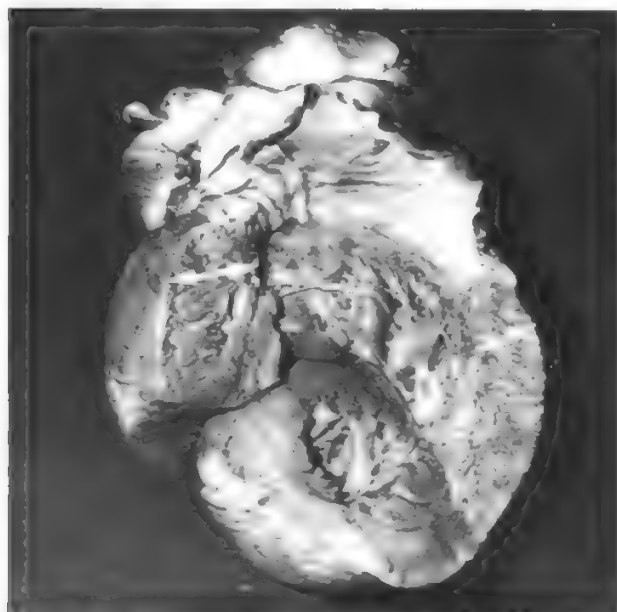
Vi sono anche numerosi casi, senza familiarità, alcuni dei quali potrebbero essere espressione di nuove mutazioni.

Anatomia patologica

L'alterazione morfologica tipica della m. ipertrofica idiopatica consiste in un aumento della massa miocardica per ispessimento asimmetrico delle pareti ventricolari, quasi sempre con interessamento prevalente del setto interventricolare nella sua parte basale (fig. 16). L'ipertrofia interessa anche i muscoli papillari e la parete libera del ventricolo sinistro, ma in grado minore e in modo più uniforme. Ne risulta complessivamente, nella quasi totalità dei casi, una tipica riduzione del volume della cavità ventricolare che è soprattutto evidente in fase sistolica, con ostruzione dinamica del tratto di efflusso del ventricolo.

In una minoranza di casi, l'ipertrofia della parete ventricolare è meno grossolanamente asimmetrica, con interessamento esteso della parete libera del ventricolo e riduzione del volume della cavità ventricolare, ma senza ostruzione del tratto di efflusso. Solo in pochi casi la cavità ventricolare può apparire dilatata, ma pur sempre in grado lieve o moderato. Eccezionalmente l'ipertrofia settale può determinare una riduzione esclusiva o prevalente della cavità ventricolare destra o della regione apicale.

La parete libera del ventricolo sinistro si presenta anch'essa ipertrofica, ma con aspetti diversi a seconda della presenza o meno di ostruzione: mentre nei *casi senza ostruzione* all'efflusso ventricolare lo spessore della parete che sta sotto la valvola mitrale si mantiene normale, nelle *forme con ostruzione* l'ipertrofia è più uniforme e interessa anche la parte sottovalvolare della parete libera, dimostrandosi quindi secondaria all'ostacolato svuotamento ventricolare.

La spiccata ipertrofia delle pareti senza dilatazione della cavità ventricolare è in accordo con il tipico comportamento emodinamico della malattia, caratterizzato da una compromissione non della contrattilità ma della distensibilità ventricolare.

Nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro l'endocardio si può presentare ispessito e fibroso per una «lesione da contatto» risultante dal trauma provocato dall'apposizione in fase sistolica del lembo anteriore della mitrale.

Gli atri si presentano dilatati, con ipertrofia della parete, verosimilmente come conseguenza della resistenza al riempimento ventricolare e del rigurgito mitralico.

La *struttura istologica* del miocardio appare disorganizzata, con disposizione irregolare dei sarcomeri, che formano talora dei piccoli vortici, o con diramazioni disposte a formare giunzioni con diverse cellule adiacenti. La disorganizzazione delle fibre miocardiche, cui si associa una fibrosi plessiforme dello spazio intercellulare, benché, a differenza di quanto dapprima ipotizzato, non sia assolutamente specifica della m. ipertrofica idiopatica, è caratteristica e costante in questa cardiopatia e risulta significativamente maggiore che nelle altre condizioni, normali o patologiche, in cui è stata osservata. Nelle zone con disposizione disordinata delle fibrocellule muscolari, queste si presentano più corte e soprattutto più larghe delle cellule normali o di quelle da ipertrofia secondaria.

Al *microscopio elettronico* le bande Z appaiono più spesse che di norma e la disorganizzazione della disposizione spaziale risulta a carico anche delle miofibrille e dei miofilamenti.

Fig. 16. Preparato anatomopatologico del ventricolo sinistro in un caso di m. ipertrofica idiopatica con ostruzione. Ipertrofia asimmetrica della parete, con spessore maggiore del setto (*freccia a sinistra*) in corrispondenza del tratto di efflusso rispetto alla parete posteriore (*freccia a destra*); cavità ventricolare di dimensioni ridotte.

Etiopatogenesi

Mentre è accertata la frequente *trasmissione genetica*, ancora non è stato identificato il meccanismo che porta alle alterazioni strutturali caratteristiche della m. ipertrofica idiopatica, cioè alla disorganizzazione delle fibrocellule muscolari e alla spiccata ipertrofia della porzione settale della parete ventricolare sinistra.

Varie ipotesi sono state proposte per spiegare la disorganizzazione nella distribuzione spaziale delle fibrocellule muscolari, elemento che viene unanimemente considerato anche come causa dell'ipertrofia asimmetrica della parete ventricolare. Esse sono:

a) una disorganizzazione nella struttura del miocardio embrionale dovuta a un eccesso di stimoli adrenergici (ai quali esso è particolarmente sensibile), conseguente a una abnorme concentrazione di catecolamine circolanti o a una maggiore sensibilità o densità dei siti recettoriali;

b) un difetto nella regressione del maggiore spessore del setto quale si realizza normalmente in fase embrionale e fetale: l'interferenza sul processo di regressione deriverebbe dalla contrazione di tipo isometrico sviluppata dalle fibrocellule che, anziché essere allineate parallelamente, risultano distribuite in modo disorganizzato;

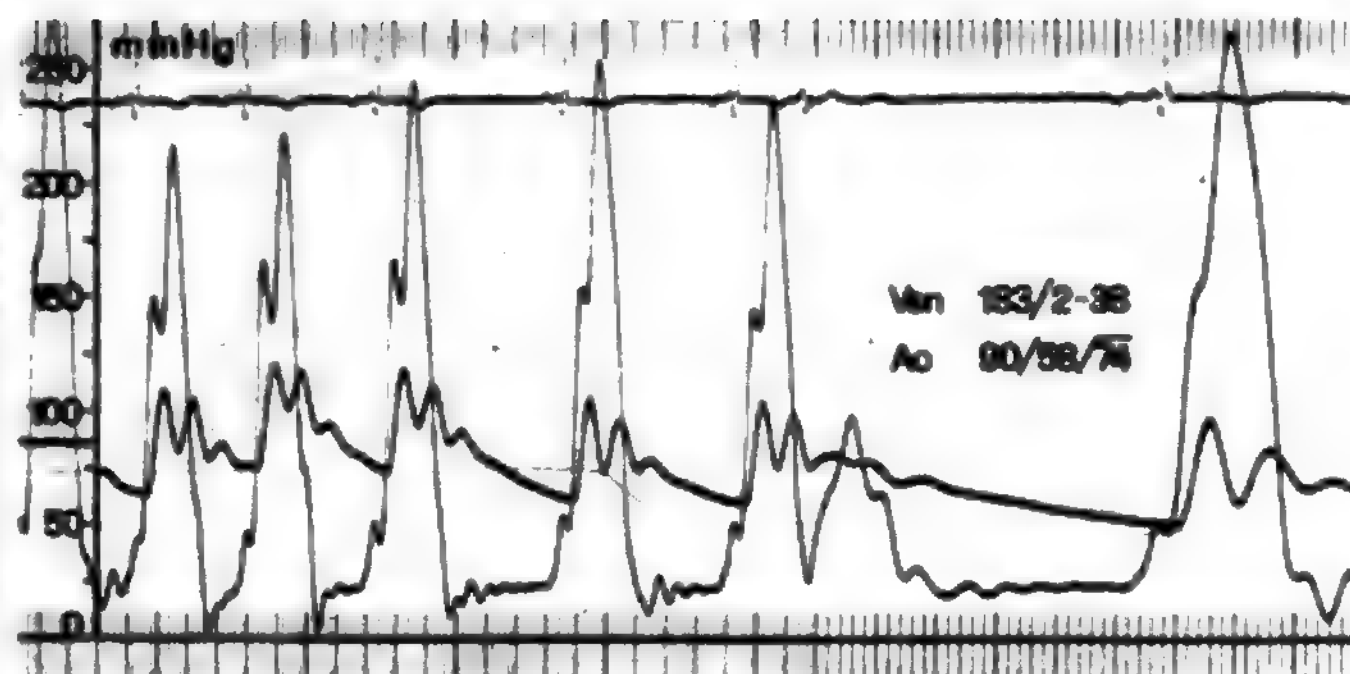
c) un asincronismo nella contrazione ventricolare dovuto ad anomalie dell'eccitazione ventricolare;

d) un eccesso di tensione di tipo isometrico della parete ventricolare dovuto ad un difetto nella configurazione spaziale del setto o ad anomalie di conformazione dello scheletro fibroso del cuore.

Nessuna di queste ipotesi regge, però, a una documentata valutazione critica: la sola conclusione attualmente possibile è che la disorganizzazione strutturale del miocardio può rappresentare uno sbocco comune al quale possono concorrere processi fisiopatologici diversi.

Fisiopatologia

Le caratteristiche funzionali, emodinamiche e cardiodinamiche, proprie della m. ipertrofica idiopatica sono strettamente legate a quelle di ordine morfologico e strutturale.

Fig. 17. M. ipertrofica idiopatica con ostruzione. Rilievo contemporaneo della pressione in aorta (Ao) e ventricolo sinistro (Vsn). Spiccato gradiente pressorio sistolico tra ventricolo e aorta; elevata pressione ventricolare diastolica e, particolarmente, telediastolica. Effetto Brockenbrough: mentre nel soggetto normale la pressione arteriosa differenziale e la gittata sistolica del battito post-extrasistolico sono più ampie di quelle dei battiti normali, nella m. ipertrofica con ostruzione la pressione arteriosa differenziale si mantiene immodificata o si riduce. Questo comportamento viene spiegato da una accentuazione della ostruzione dinamica dovuta alla maggiore forza di contrazione miocardica nel battito post-extrasistolico.

L'*aspetto ostruttivo* della m. ipertrofica idiopatica è stato il primo rilievo documentato sul piano funzionale, tanto da condizionare, inizialmente, l'identificazione e la stessa denominazione della forma morbosa: (*idiopathic hypertrophic subaortic stenosis*; *hypertrophic obstructive cardiomyopathy*). L'ostruzione dinamica subaortica non costituisce però una caratteristica costante della malattia, e la distinzione fra *forme ostruttive* e *forme non ostruttive* è spesso sfumata. Alcuni pazienti non sviluppano mai ostruzione sistolica all'efflusso ventricolare sinistro, altri manifestano un'ostruzione solo in seguito a provocazione funzionale, in altri l'ostruzione si mantiene stabile e in rari casi si presenta solo in una fase dell'evoluzione clinica, per poi ridursi o scomparire.

La caratteristica alterazione cardiodinamica comune a tutti i pazienti con m. ipertrofica idiopatica, con o senza ostruzione all'efflusso, consiste nell'ostacolo alla distensione e conseguentemente al riempimento ventricolare, cioè in una *riduzione della compliance ventricolare*, dovuta alla diminuzione del volume della cavità ventricolare e alla grossolana e irregolare ipertrofia del setto, dei muscoli papillari e della parete libera. La riduzione della *compliance* ventricolare comporta un innalzamento, spesso notevole, della pressione di riempimento ventricolare per tutto il periodo diastolico, già in condizioni di riposo, ma soprattutto durante sforzo.

Nelle *forme di tipo ostruttivo* si viene a determinare in fase sistolica un gradiente pressorio tra cavità ventricolare da una parte e tratto di efflusso ventricolare e aorta dall'altra (fig. 17). Alla creazione dell'ostacolo allo svuotamento ventricolare contribuiscono l'ipertrofia della parte basale del setto e uno spostamento, in fase sistolica, del lembo anteriore della mitrale verso il setto stesso. Questo movimento è provocato, in via anatomica, dal difettoso allineamento delle corde tendinee e del muscolo papillare anteriore rispetto al setto e, in via funzionale, dall'«effetto Venturi», conseguente all'elevata velocità di espulsione del sangue nell'aorta in fase protosistolica.

L'ostruzione dinamica allo svuotamento ventricolare e gli effetti emodinamici conseguenti risultano più evidenti in fase mesosistolica e vengono accentuati da tutte le condizioni funzionali che aumentano la contrattilità miocardica o che riducono il riempimento ventricolare o il postcarico aortico (cfr. tab. IV).

Al pari dell'ostacolo all'efflusso ventricolare, anche la riduzione della *compliance* ventricolare è un fenomeno non statico ma, almeno in parte, dinamico, com'è dimostrato dall'aumento della pressione di riempimento ventricolare in conseguenza di stimoli adrenergici.

Il *rigurgito ventricolo-atriale* (fig. 18) che si viene a creare in seguito allo spostamento verso il setto del lembo mitralico anteriore può essere di vario grado ma determina in ogni caso nell'atrio sinistro e nel circolo polmonare un aumento di volume e di pressione che spiega la sintomatologia, accessionale o continua, da congestione polmonare.

Nella m. ipertrofica idiopatica *la contrattilità e lo svuotamento dei ventricoli si mantengono normali, o addirittura risultano superiori alla norma,* con gittata cardiaca normale a riposo. Questo comportamento, al quale corrisponde nell'indagine contrastografica l'immagine di una cavità ventricolare di dimensioni inferiori alla norma in telesistole, è peculiare della malattia. La riduzione della distensibilità diastolica ventricolare e l'eventuale aumento dell'ostruzione in seguito a stimoli adrenergici spiegano la

TAB. IV. MIOCARDIOPATIA IPERTROFICA IDIOPATICA: CONDIZIONI CHE MODIFICANO IL GRADO DI STENOSI ALL'EFFLUSSO VENTRICOLARE E L'INTENSITÀ DEL SOFFIO E LORO MECCANISMO FISIOPATOLOGICO

	Contrattilità	Precarico	Postcarico
Aumento del gradiente e del soffio:			
ortostatismo	—	↓	—
manovra di Valsalva (fase di contropressione)	—	↓	↓
sforzo	↑	↑	↑
tachicardia	↑	↓	—
battito post-extrasistolico	↑	↑	—
isoproterenolo	↑	↓	↓
digitale	↑	↓	—
nitroglicerina	—	↓	↓
ipovolemia	↑	↓	↓
Diminuzione del gradiente e del soffio:			
manovra di Valsalva (fase del rimbalzo pressorio)	—	↑	↑
manovra di Müller	—	↑	↑
squatting	—	↑	↑
sforzo isometrico (*handgrip*)	—	—	↑
stimolo alfa-adrenergico	—	—	↑
angiotensina	—	—	↑
beta-bloccanti	↓	↑	—
anestesia generale	↓	—	—

limitata capacità di adattamento di questi pazienti allo sforzo.

Sintomatologia clinica

La m. ipertrofica idiopatica è una malattia che *riguarda tutte le età*: può venire osservata clinicamente o riscontrata all'esame autoptico in neonati come in ottuagenari.

La prevalenza di *casi asintomatici*, alcuni dei quali destinati a rimanere sempre tali, non è per ora valutabile con sufficiente approssimazione, ma è certo nettamente superiore a quella riportata nelle casistiche finora pubblicate (13-30%) e potrà essere meglio apprezzata con un sistematico esame clinico e strumentale dei familiari dei casi sintomatici e mediante indagini epidemiologiche nelle scuole e negli ambienti di lavoro.

La *fase sintomatica* inizia di solito in età ancora giovanile; nella metà dei pazienti al di sotto dei 30 anni e nel 14% dei casi prima dei 10 anni di età; solo in un terzo dei casi la fase sintomatica si rende evidente dopo i 60 anni.

Il quadro clinico è estremamente vario per gravità: si va dal soggetto completamente asintomatico, nel quale la diagnosi viene formulata solo in seguito a un esame ecocardiografico, al soggetto con sintomatologia invalidante, al caso rivelato da una morte improvvisa. L'importanza di identificare anche i casi oligo- o asintomatici è sottolineata dall'osservazione che la prognosi individuale e il rischio di morte improvvisa non sono legati in modo apprezzabile al grado di limitazione funzionale determinato dalla malattia.

Il sintomo più frequente (63% dei casi) è la *dispnea*, in genere da sforzo e solo in pochi casi, particolarmente gravi, presente anche a riposo, con ortopnea obbligata.

I fattori responsabili dell'aumento patologico della pressione di riempimento ventricolare sinistra, della pressione atriale sinistra e di quella polmonare (e conseguentemente della dispnea) sono: la ridotta distensibilità delle pareti ventricolari, importante soprattutto di fronte all'aumentato ritorno venoso provocato dallo sforzo; la bassa velocità del riempimento diastolico ventricolare, che rende emodinamicamente dannosa, anziché utile, la tachicardia da sforzo; l'aumento del grado di ostruzione dinamica e la riduzione della *compliance* ventricolare in seguito all'aumentato tono adrenergico durante sforzo; l'eventuale presenza e l'accentuazione del rigurgito mitralico, con trasmissione sistolica al circolo polmonare di un carico sia volumetrico sia pressorio.

La dispnea risulta quindi espressione del disordine emodinamico tipico della m. ipertrofica idiopatica ma non può, a rigore di termini, essere considerata come manifestazione d'insufficienza cardiaca intesa secondo la definizione convenzionale, dal momento che la contrattilità ventricolare è perfettamente conservata, tranne in rari casi giunti a una fase d'evoluzione molto avanzata.

Dal punto di vista diagnostico, può evocare il sospetto di m. ipertrofica idiopatica il rilievo, in un soggetto giovane, di un'evidente dispnea da sforzo che contrasti con la documentazione radiologica di dimensioni cardiache normali o non significativamente aumentate.

I limiti dell'adattamento emodinamico allo sforzo sono spesso avvertiti dai pazienti come *esauribilità muscolare* e *astenia*.

Un altro sintomo frequente (40% dei casi) e particolarmente significativo in funzione dell'età media dei soggetti, è rappresentato dai dolori retrosternali con i caratteri tipici dell'*angina pectoris*.

Questo sintomo è la risultante di uno squilibrio tra la portata coronarica in ossigeno e la massa miocardica ipertrofica. Solo in rari casi a tale squilibrio contribuisce un'ostruzione coronarica aterosclerotica, mentre nella grandissima maggioranza dei pazienti i vasi coronarici extramurali sono indenni e di ampio calibro.

Sono frequenti (27% dei casi) le *manifestazioni presincopali* o *sincopali*, spesso favorite dalla posizione ortostatica; più rari invece gli episodi sincopali da sforzo. Come nei pazienti con stenosi valvolare aortica, la sincope è la conseguenza di brevi episodi di asistolia o dell'incapacità di adeguare la portata cardiaca durante sforzo o in corso di aritmie. La presenza nell'anamnesi di episodi sincopali o pre-sincopali non costituisce però un fattore rilevante dal punto di vista prognostico.

Palpitazioni (non sempre dovute ad aritmie) e dispnea parossistica notturna sono manifestazioni cliniche meno frequenti.

Lo sforzo fisico tende ad accentuare tutti questi sintomi, che possono mantenersi immodificati per molti anni, pur costituendo per alcuni pazienti una situazione gravemente invalidante.

Solo in una percentuale limitata di casi si verifica una più o meno rapida progressione verso un franco scompenso congestizio, precipitato o accompagnato dalla comparsa di fibrillazione atriale.

Al momento del primo rilievo diagnostico la metà dei pazienti rientra nella classe II della classificazione N.Y.H.A. e il 15% ca. nelle classi III e IV: la compromissione fun-

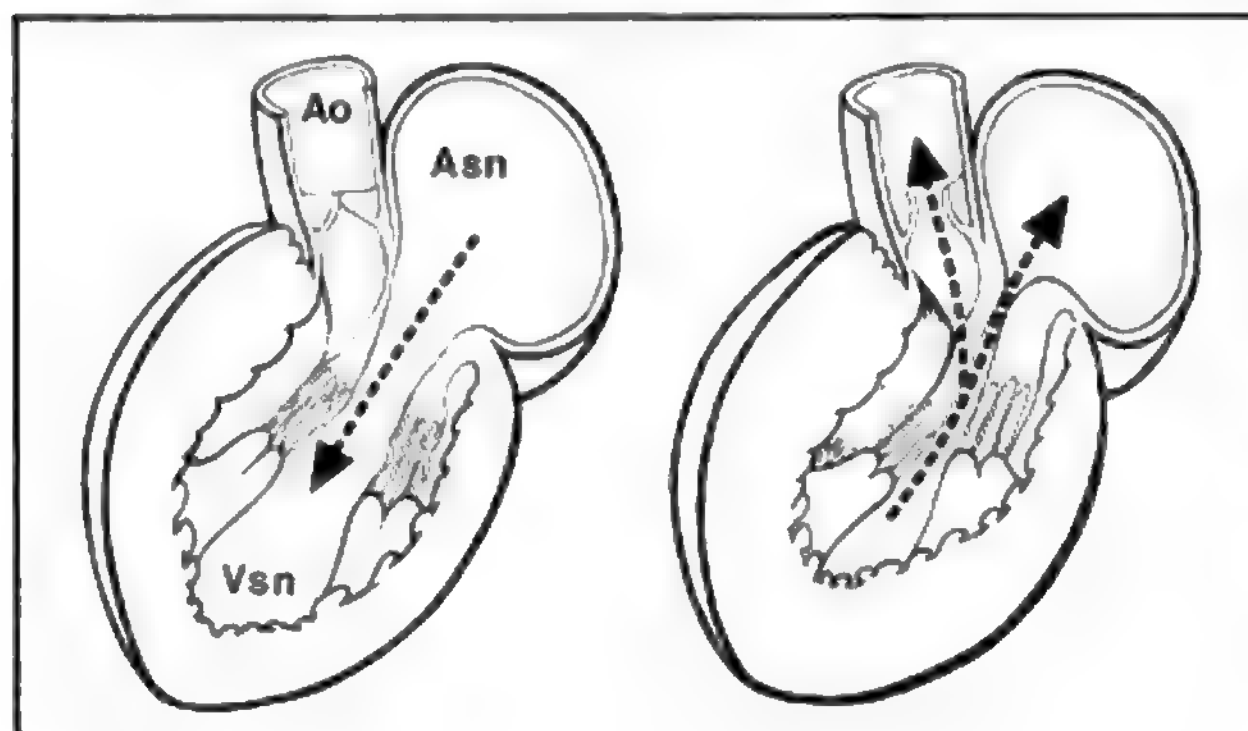



Fig. 18. Rappresentazione schematica del rigurgito mitralico nella m. ipertrofica con ostruzione. In fase sistolica (*a destra*) la parete posteriore si avvicina marcatamente al setto ipertrofico, mentre scarsa è la riduzione dell'asse longitudinale del ventricolo (Vsn). Il muscolo papillare anteriore risulta dislocato su di un asse relativamente obliquo rispetto a quello longitudinale del ventricolo e la trazione sulle corde tendinee provoca la riapertura parziale del lembo anteriore mitralico. Ao) Aorta; Asn) atrio sinistro.

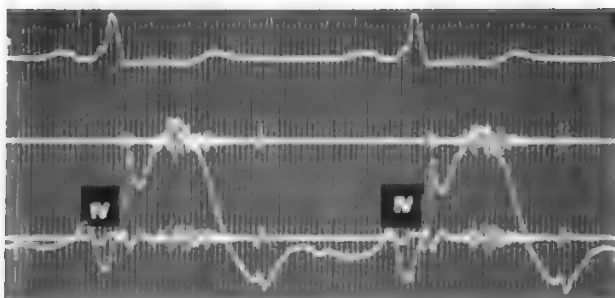



Fig. 19. Esame poligrafico di un caso di m. ipertrofica idiopatica. Apicocardiogramma con ampia onda *a* corrispondente, nel fonocardiogramma, a un forte tono presistolico (IV).

zionale risulta quindi precoce, più di quanto non avvenga per le forme più comuni di cardiopatia. Esiste un rapporto diretto fra grado di compromissione funzionale ed età dei pazienti, il che farebbe presumere, nei casi sintomatici, una progressione nel deterioramento clinicofunzionale.

L'*obiettività clinica* può essere limitata, nei pazienti con m. ipertrofica idiopatica senza ostruzione, al rilievo di un *impulso apicale iperdinamico*, di un *polso arterioso carotideo di tipo celere* e di un *IV tono* all'ascoltazione cardiaca.

In molti casi però la presenza di ostruzione dinamica all'efflusso ventricolare e di rigurgito mitralico è causa di una sintomatologia ben più evidente. L'impulso sistolico dell'apice risulta spesso preceduto da un impulso presistolico (fig. 19) corrispondente alla forte sistole atriale ed è palpabile un *fremito sistolico* all'apice e lungo la metà inferiore della margino-sternale sinistra. Può associarsi, anche in casi non particolarmente severi, un III tono. Nei casi con ostruzione più serrata il II tono può presentare uno sdoppiamento paradosso.

L'elemento ascoltatorio tipico è rappresentato, nei casi con ostruzione, da un *soffio sistolico* aspro, in crescendo-decrescendo, ad inizio spesso ritardato rispetto al I tono (fig. 20), d'intensità massima fra l'apice e la marginosternale, che può irradiarsi anche alla regione ascellare, alla parte inferiore dello sterno, ai focolai di ascoltazione della base. All'apice e alla regione ascellare il soffio è invece olosistolico, a tipo rigurgito. Il soffio è la risultante sia della turbolenza del flusso, determinata dalla stenosi dinamica sottovalvolare, sia della quota più o meno importante di rigurgito mitralico. L'intensità del soffio è strettamente correlata con il grado dell'ostruzione all'efflusso ventricolare: è di grado 4-5/6 in due terzi dei casi ed è palpabile, come fremito sistolico, in due quinti dei casi. Solo eccezionalmente è stato rilevato un fremito palpabile in assenza di un gradiente pressorio importante. A differenza di quello delle stenosi aortiche organiche, il soffio non s'irradia ai vasi del collo, non è preceduto da *click* e si accompagna a un polso carotideo che non è piccolo né tardo. Il polso carotideo presenta invece un brusco innalzamento in protosistole, una depressione in fase mesosistolica in coincidenza con il soffio da eiezione, e poi un ulteriore innalzamento. Questo tipico comportamento del polso carotideo è apprezzabile già clinicamente, ma può venire documentato con maggiore esattezza mediante un esame poligrafico (fig. 20).

In rari casi è presente un *rumore diastolico* a bassa frequenza, interpretato come rumore da aumentato flusso diastolico transmitralico conseguente a un rilevante rigurgito.

La presenza, l'intensità e la durata del soffio sistolico sono influenzate dai vari fattori che, interferendo in misura e con segno diverso sulla contrattilità, sul precarico o sul postcarico, modificano il grado di ostruzione all'efflusso ventricolare (tab. IV). L'ostruzione, e conseguentemente il soffio, possono essere assenti in condizioni di base, e rendersi invece evidenti in seguito a manovre di provocazione. Le variazioni funzionali dell'intensità del soffio sono utili ai fini diagnostici quando presenti, anche se non sono costanti.

Il soffio può anche presentare nel corso del tempo una riduzione d'intensità, fenomeno associato a un deterioramento delle condizioni di compenso e alla comparsa di fibrillazione atriale.

Diagnostica strumentale

L'*elettrocardiogramma* è sempre alterato nelle forme sintomatiche, benché non presenti alterazioni patognomoniche. La valutazione comparativa dell'ECG e del quadro clinico porta quasi costantemente ad avanzare il fondato sospetto di una m. ipertrofica. Un quadro elettrocardiografico normale si trova solo in un quarto dei pazienti asintomatici con forme non ostruttive.

Il rilievo più frequente consiste in alterazioni della ripolarizzazione di tipo ischemico, con sottoslivellamento del tratto ST (85% dei casi) e onde T negative, profonde e simmetriche (17% dei casi; figg. 21 e 22) e/o nei segni d'ipertrofia ventricolare sinistra (67% dei casi; figg. 21, 24, 25) o di spiccata deviazione assiale sinistra (23% dei casi). Nel 18-50% dei pazienti, secondo le varie casistiche, sono presenti onde Q patologiche, particolarmente profonde e ampie (rapporto Q/R maggiore di 0,25 e/o durata superiore a 0,04 sec), più spesso nelle derivazioni inferiori (II, III, aVF) e/o laterali (V_4-V_6) (figg. 21 e 23). Nei casi con distribuzione familiare, le onde Q patologiche sono state riscontrate in percentuale maggiore nei soggetti giovani rispetto alla totalità dei casi esaminati. In alcuni casi, col progredire degli anni, le onde Q possono scomparire e venire sostituite da alterazioni nella conduzione intraventricolare, soprattutto a carico della branca sinistra (fig. 24). Le onde Q patologiche della m. ipertrofica idiopatica sono state attribuite all'ipertrofia settale o alla fibrosi settale o a modificazioni nell'attivazione del setto.

Altri rilievi elettrocardiografici patologici relativamente

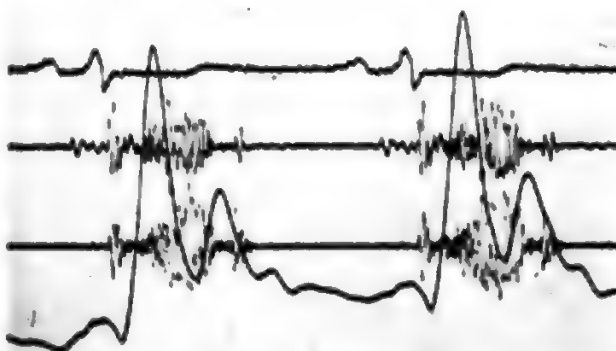



Fig. 20. Esame poligrafico di una donna di 26 anni affetta da m. ipertrofica idiopatica con ostruzione. Tipico soffio mesosistolico «a diamante» in crescendo-decrescendo in area mitralica (*traccia superiore*) e al 3° spazio parasternale sinistro (*traccia inferiore*). IV tono. Polso carotideo con onda di percussione rapida e depressione mesosistolica.

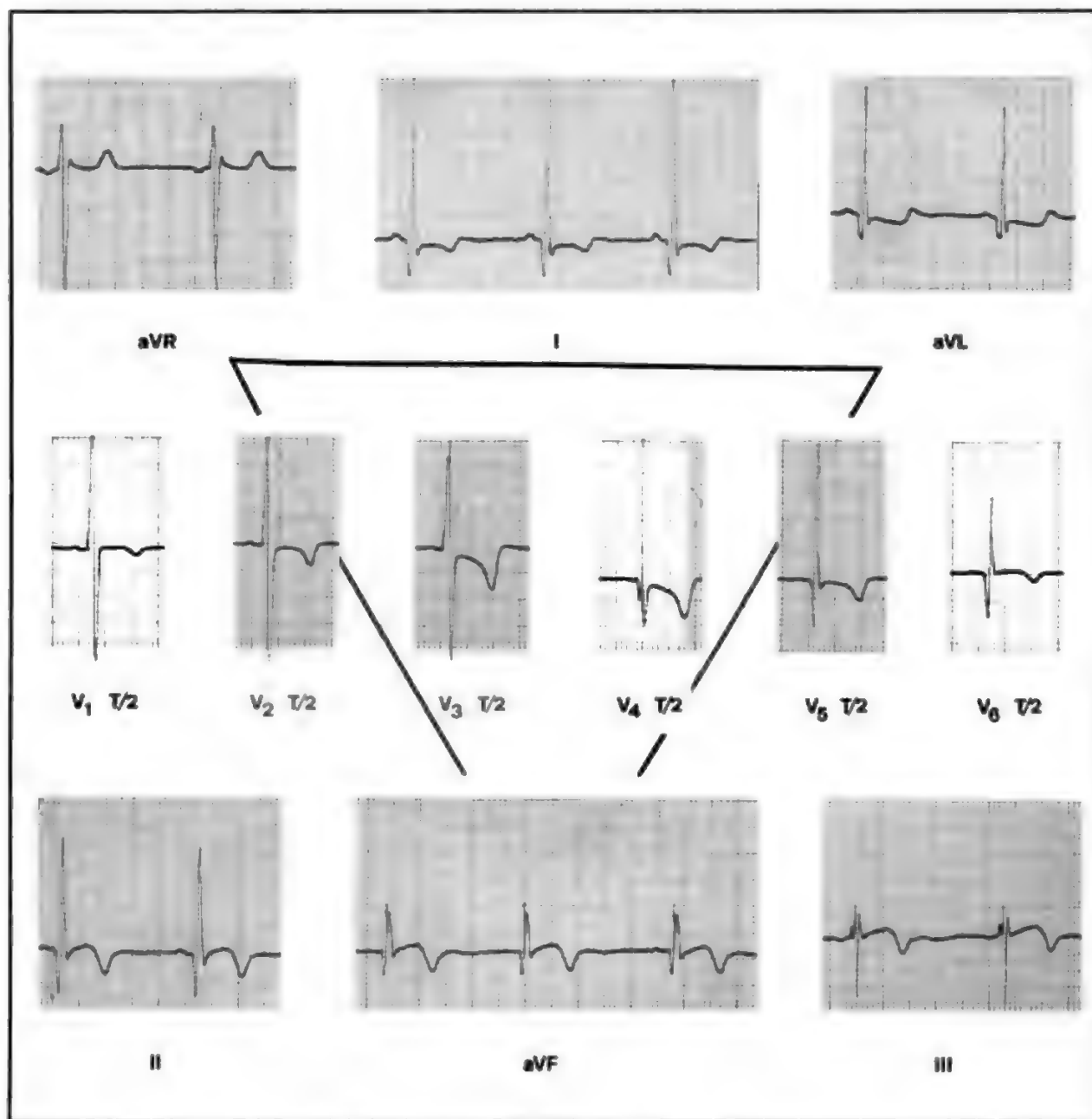



Fig. 21. Paziente di 21 anni affetto da m. ipertrofica idiopatica. ECG: marcata ipertrofia ventricolare sinistra con associati aspetti di pseudonecrosi posterolaterale e di «ischemia» subepicardica anteriore estesa e della parete diaframmatica.

frequenti sono un quadro di pre-eccitazione ventricolare (fig. 25), un PR corto seguito da onde R alte ma con normale durata del QRS, deviazione assiale sinistra del QRS, segni di dilatazione atriale sinistra.

I disturbi nella conduzione atrioventricolare sono invece estremamente rari.

La frequente comparsa di aritmie (tachicardia ventricolare) può venire documentata mediante la registrazione dell'ECG sia con il sistema Holter, sia durante sforzo, anche in soggetti asintomatici. Come già si è ricordato, la comparsa di fibrillazione atriale (5-10% dei casi) si accompagna a un importante peggioramento delle condizioni cliniche.

Utili elementi diagnostici possono essere forniti dalla vettorcardiografia (fig. 26).

All'*esame radiologico* non vi è alcun elemento che assuma valore diagnostico. Le dimensioni dell'ombra cardiaca possono essere normali o presentarsi nettamente aumentate (fig. 27). L'aumento delle dimensioni non è dovuto a dilatazione ventricolare ma alla spiccata ipertrofia delle pareti ventricolari. Nei casi con rigurgito mitralico emodinamicamente significativo l'atrio sinistro può rivelarsi nettamente ingrandito. Solo nei casi con notevole compromissione funzionale il quadro radiologico documenta una ridistribuzione del flusso polmonare.

A differenza di quanto si osserva nelle stenosi aortiche

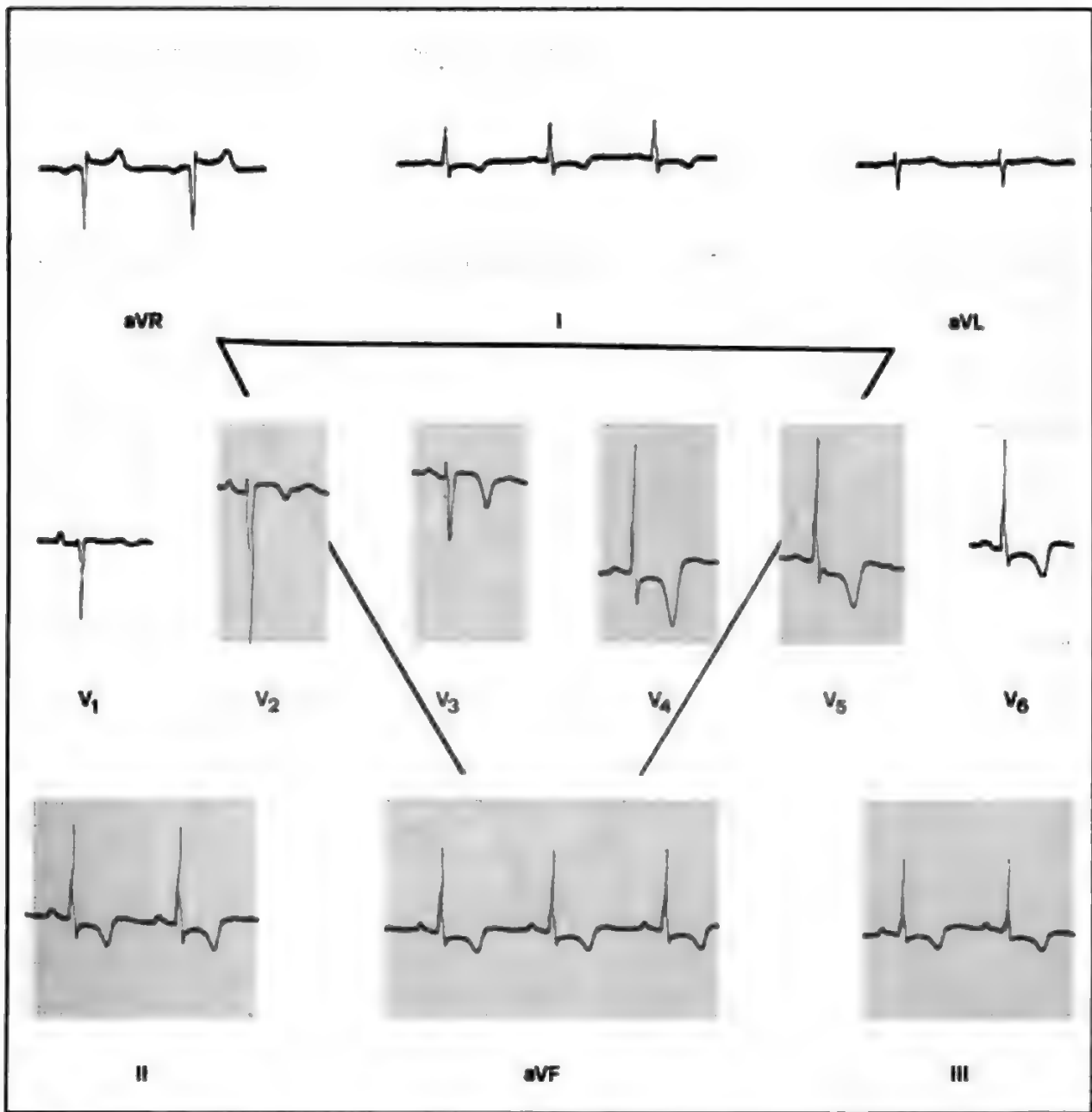



Fig. 22. M. ipertrofica non ostruttiva a localizzazione apicale, in donna di 36 anni. All'ECG è presente un quadro d'ipertrofia ventricolare sinistra moderata con marcata inversione delle onde T in V_3-V_6.

fisse, l'aorta ascendente non si presenta dilatata e non si osservano calcificazioni valvolari aortiche.

L'*indagine poligrafica* documenta tutti i rilievi semeiologici prima ricordati e i fenomeni che li determinano. L'esame del polso carotideo, ad es. (fig. 20), permette di precisare che il tempo di ascesa del carotidogramma è, non solo più breve che nella stenosi aortica valvolare, ma anche più breve del normale, mentre il tempo di eiezione totale è più lungo della norma. La registrazione fonocardiografica documenta l'assenza di un *click* da eiezione e l'andamento in crescendo-decrescendo od olosistolico del soffio, rispettivamente in regione parasternale sinistra e in regione ascellare.

L'esame poligrafico ha un valore diagnostico rilevante ma non è patognomonico. Ad es., un carotidogramma tipico, con tempo di ascesa accorciato e contorno bifido, può servire per confermare l'orientamento diagnostico verso una stenosi dinamica da m. ipertrofica ostruttiva ed escludere una stenosi aortica valvolare, mentre il rilievo di un tracciato normale non permette di escludere una diagnosi di m. ipertrofica. Inoltre, in molti casi senza ostruzione, mancano le alterazioni caratteristiche dell'apicocardiogramma e dello sfigmogramma carotideo e in alcune forme l'ostruzione può essere evocata, come già si è detto, solo da manovre di stimolazione. Infine, non vi è una correlazione fra i rilievi dell'indagine poligrafica e le caratteristiche emodinamiche evidenziate dal cateterismo cardiaco.

Le cosiddette prove di stimolazione, dirette a documentare le

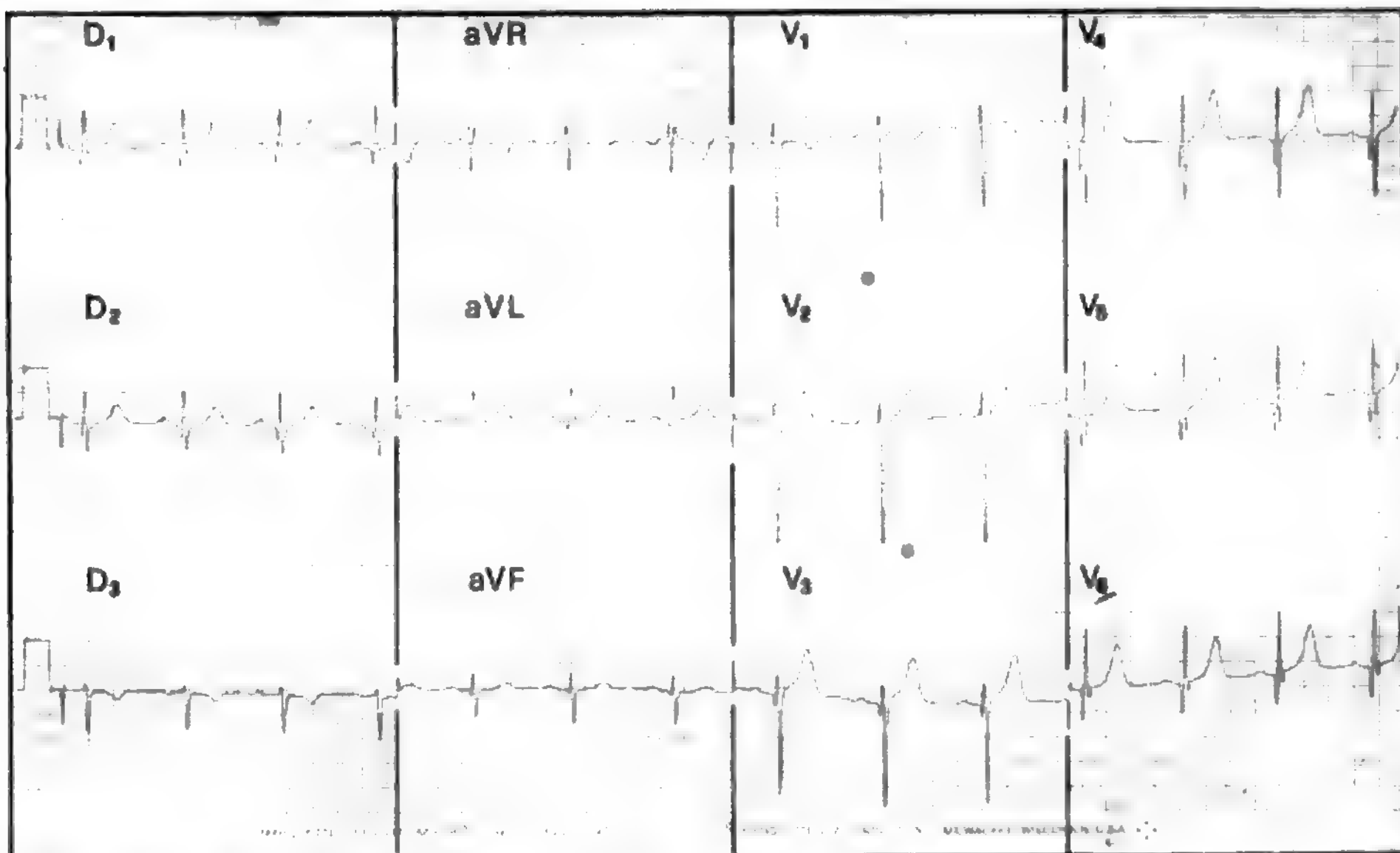



Fig. 23. M. ipertrofica non ostruttiva in uomo di 21 anni. ECG: aspetti a tipo necrosi anterolaterale. Si segnala, come dato relativamente specifico della m. ipertrofica idiopatica e dotato di valore diagnostico differenziale rispetto all'infarto miocardico, la discordanza fra «vettore Q» e «vettore T».

variazioni dell'ostruzione dinamica subaortica in seguito a variazioni del riempimento ventricolare o del postcarico o della contrattilità miocardica, possono facilmente fornire false positività, particolarmente in giovani con stato circolatorio ipercinetico o con valido allenamento fisico. Ma soprattutto, le prove di stimolazione e l'indagine poligrafica non hanno valore diagnostico nei confronti della m. ipertrofica idiopatica senza ostruzione all'efflusso.

Il sussidio diagnostico incruento più idoneo e attendibile per riconoscere i casi asintomatici e per avvalorare il sospetto diagnostico nei casi atipici o con sintomatologia sfumata è costituito dall'ecocardiografia, monodimensionale o bidimensionale.

L'*ecocardiogramma monodimensionale* può rivelare alterazioni anatomofunzionali (figg. 28 e 29):

a) ipertrofia ventricolare sinistra, principalmente a carico del setto interventricolare, con un rapporto tra spessore del setto interventricolare e spessore della parete posteriore ≥ 1,3;

b) cavità ventricolare sinistra di piccole dimensioni;

c) scarso ispessimento sistolico del setto (< 30%) con movimento della parete posteriore normale o aumentato;

d) restringimento del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro, delimitato dal setto interventricolare e dal lembo anteriore della mitrale, con apposizione dell'apparato valvolare mitralico alla parete settale. Il movimento in avanti del lembo mitralico, anche se non patognomonico, ha tuttavia un'alta specificità. Il grado di avvicinamento della mitrale al setto interventricolare e la durata dell'apposizione sono parametri che permettono di valutare il gradiente di pressione sistolico tra ventricolo e aorta;

e) ridotta velocità di chiusura in mesodiastole della valvola mitrale, conseguente alla riduzione della *compliance* ventricolare sinistra;

f) chiusura sistolica parziale o, più spesso, ondulazioni sistoliche delle semilunari aortiche, verosimilmente per un effetto Venturi provocato dall'ostruzione sottovalvolare.

L'*ecocardiogramma bidimensionale* offre delle immagini particolarmente suggestive dell'ipertrofia settale asimmetrica, del restringimento del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, della dislocazione anteriore dell'apparato valvolare mitralico e dell'apposizione sistolica al setto dello stesso apparato valvolare mitralico (fig. 30).

Le *tecniche radioisotopiche*, che permettono di determinare lo spessore relativo del setto e della parete libera del ventricolo sinistro, possono essere di particolare utilità diagnostica quando, per difficoltà di ordine tecnico, non sia possibile ottenere un quadro ecocardiografico soddisfacente.

Il *cateterismo cardiaco* dimostra, come elemento quasi costante, una pressione di riempimento ventricolare sinistra elevata già in condizioni basali o almeno durante sforzo, con indice di contrattilità ventricolare (dP/dt) normale o superiore alla norma. La pressione diastolica ventricolare sinistra risulta estremamente labile e subisce in questi pazienti ampie variazioni in conseguenza di modificazioni anche modeste del riempimento ventricolare o sotto stimolazione adrenergica (fig. 31).

In due terzi ca. dei pazienti il cateterismo del cuore sinistro documenta il caratteristico gradiente sistolico fra la pressione registrata al centro della cavità ventricolare sinistra e la zona sottovalvolare, dovuto a un'ostruzione a

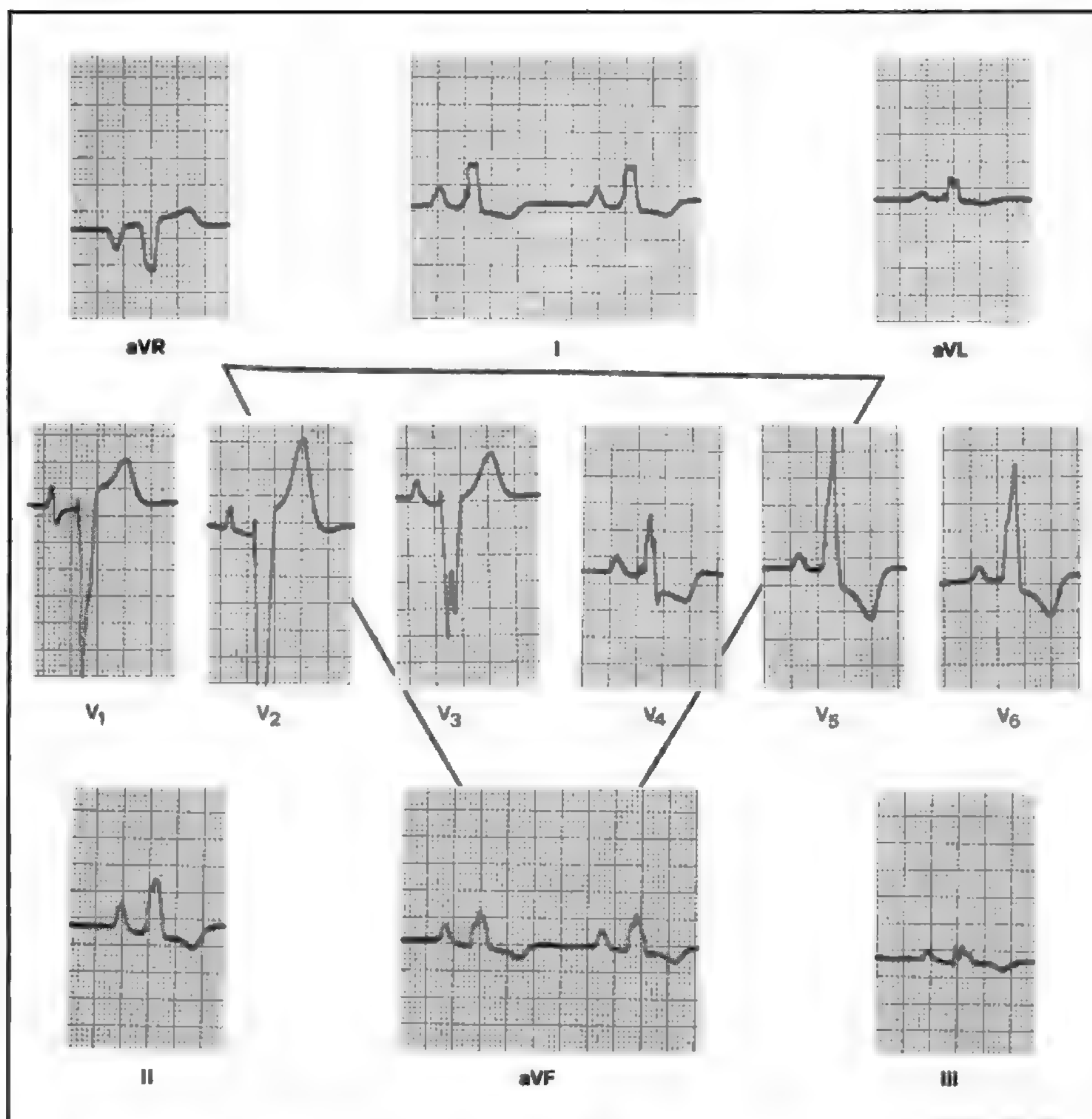



Fig. 24. Paziente di 15 anni affetto da m. ipertrofica idiopatica di tipo ostruttivo. L'ECG mostra: sovraccarico biatriale; blocco di branca sinistra completo e ipertrofia ventricolare sinistra. L'insorgenza del blocco di branca sinistra ha preceduto di un mese il decesso del paziente (morte improvvisa, verosimilmente per aritmia).

livello del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro (fig. 17). Vi possono essere, nel corso di uno stesso esame o fra un controllo e l'altro, variazioni anche notevoli nell'ampiezza del gradiente pressorio, provocate dai fattori di ordine funzionale già ricordati. Viene considerato significativo e diagnostico un gradiente di almeno 20 mmHg, ma nella maggioranza dei casi il gradiente è compreso tra 30 e 100 mmHg. In una parte dei pazienti, tuttavia, un gradiente pressorio non compare neppure in seguito a provocazione funzionale.

Dal punto di vista morfologico, la pressione ventricolare sinistra presenta, come elemento caratteristico, un innalzamento telediastolico dovuto all'energica contrazione atriale. Nei casi con importante ostruzione all'efflusso ventricolare è presente anche un rigurgito mitralico, documentato in atrio sinistro e in «capillare» polmonare da un'onda sistolica che può raggiungere un livello pressorio elevato nei casi con grave ostruzione.

Nel 15% ca. dei pazienti con ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro è documentabile un gradiente pressorio anche a livello del tratto d'efflusso ventricolare destro, provocato verosimilmente dalla contrazione muscolare dell'infundibolo.

Varie *manovre di provocazione* permettono di confer-

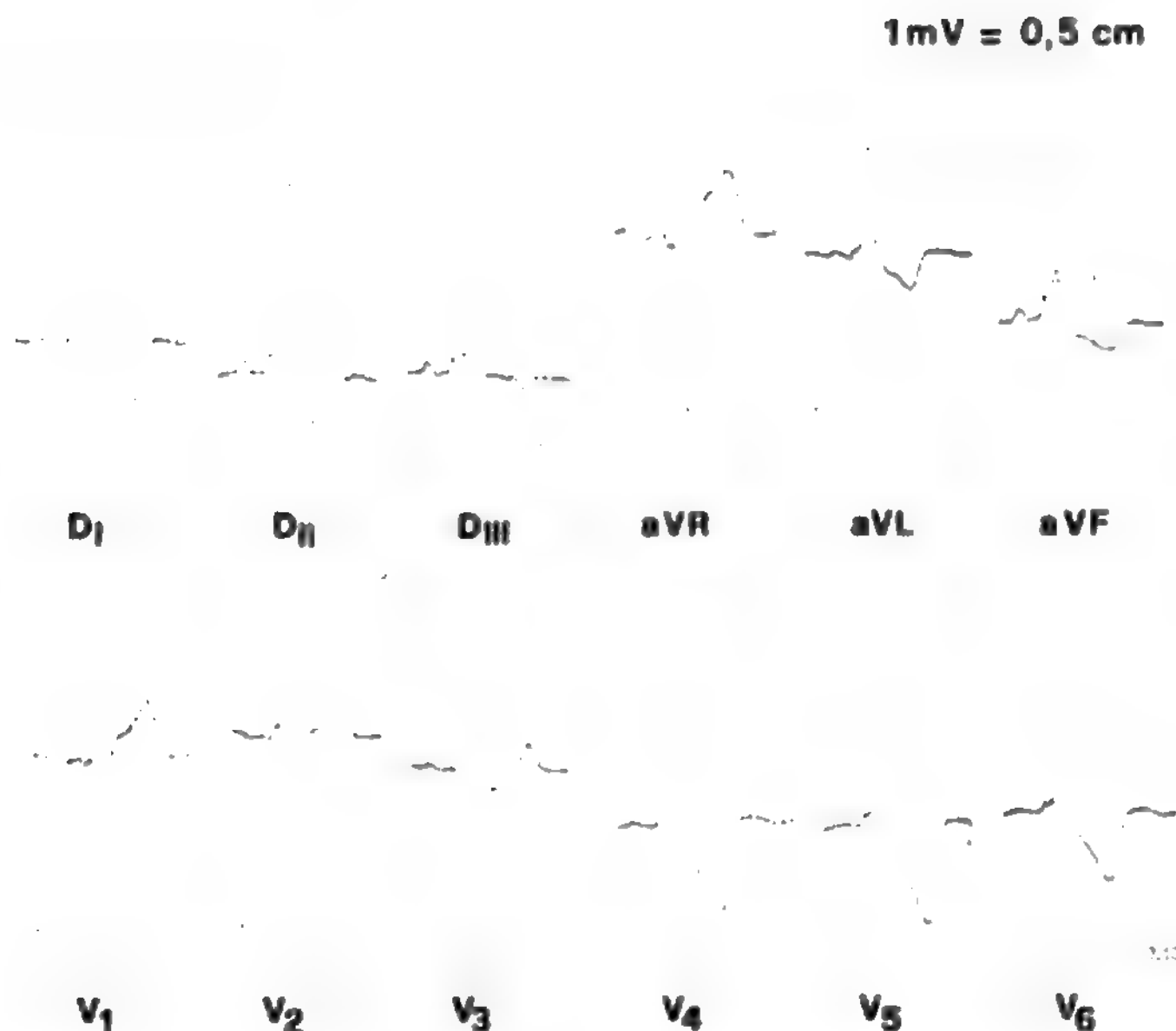



Fig. 25. ECG di un paziente di 49 anni affetto da m. ipertrofica di tipo non ostruttivo. Quadro di preeccitazione ventricolare con associati segni di ipertrofia del ventricolo sinistro deducibili nonostante la presenza della preeccitazione, dal grado marcato di aumento di voltaggio dei potenziali sinistri.

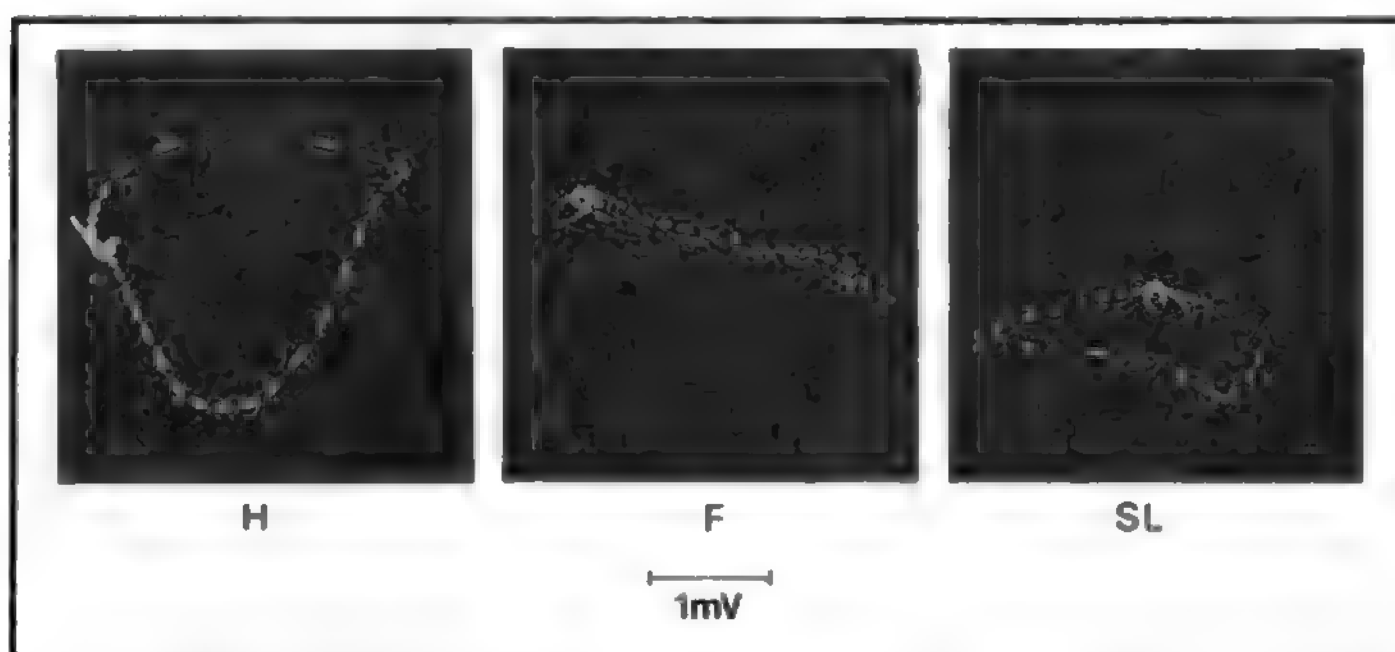



Fig. 26. M. ipertrofica idiopatica non ostruttiva. Vettorcardiogramma (VCG): marcata anteriorizzazione del QRS (più del 70% della superficie totale del QRS è anteriorizzata nel piano H). Il VCG è indicativo, inoltre, di severa ipertrofia ventricolare sinistra (voltaggio spaziale del QRS superiore a 5 mV). H = piano orizzontale; F = piano frontale; SL = piano sagittale sinistro.

mare la natura dinamica dell'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro: la mancanza di aumento o la diminuzione della pressione arteriosa differenziale nella sistole post-extrasistolica (effetto Brockenbrough: fig. 17), l'aumento del gradiente ventricolo-aortico durante la fase di contropressione nella manovra di Valsalva, durante infusione di isoproterenolo, in seguito a somministrazione di nitrito d'amile e in seguito alla tachicardia provocata da atropina e, al contrario, la riduzione o la temporanea scomparsa del gradiente trans-stenotico e del rigurgito mitralico in seguito all'infusione endovenosa di angiotensina e, infine, la diminuzione della pressione di riempimento ventricolare sinistra, a riposo e durante sforzo, in seguito alla somministrazione di un beta-bloccante.

In contrasto con la povertà di informazioni diagnostiche fornite dall'indagine radiologica convenzionale, la *ventricolografia* fornisce elementi essenziali per la diagnosi di m. ipertrofica idiopatica, indipendentemente dalla presenza o meno di ostruzione. In tutti i casi, infatti, è rilevabile un cospicuo ispessimento della parete ventricolare sinistra, a disposizione irregolare, con perdita della normale morfologia della cavità ventricolare (fig. 32). La protrusione del setto, associata all'irregolare ipertrofia della parete ventricolare libera e dei muscoli papillari, determina l'aspetto angiografico più caratteristico, costituito da una spiccata riduzione sistolica del volume della cavità ventricolare. In alcuni casi, nei quali l'ipertrofia è più evidente nella parte apicale, la cavità ventricolare si

Fig. 27. M. ipertrofica idiopatica in uomo di 29 anni. Radiografia del torace in proiezione posteroanteriore (*A*) e laterale (*B*). Aumento delle dimensioni cardiache, particolarmente del ventricolo sinistro. Segni modesti di congestione venosa polmonare.

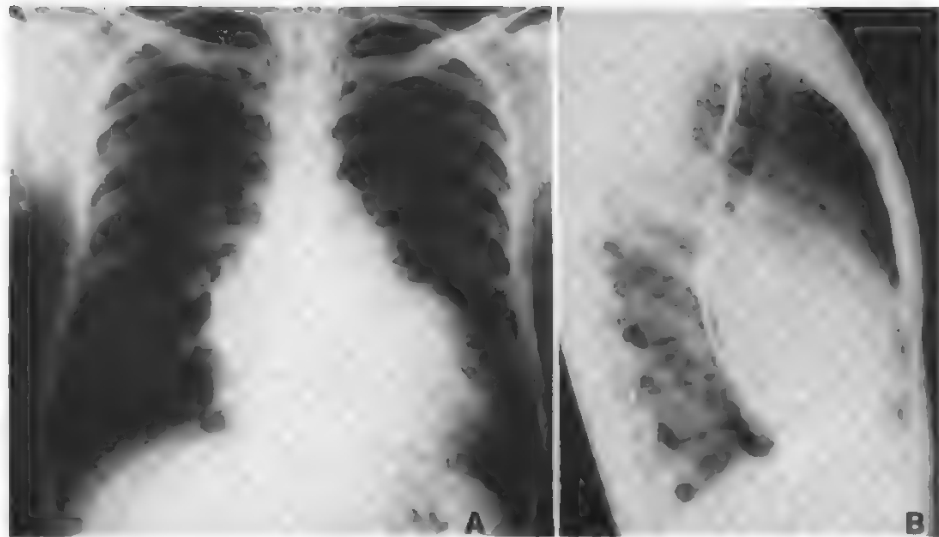
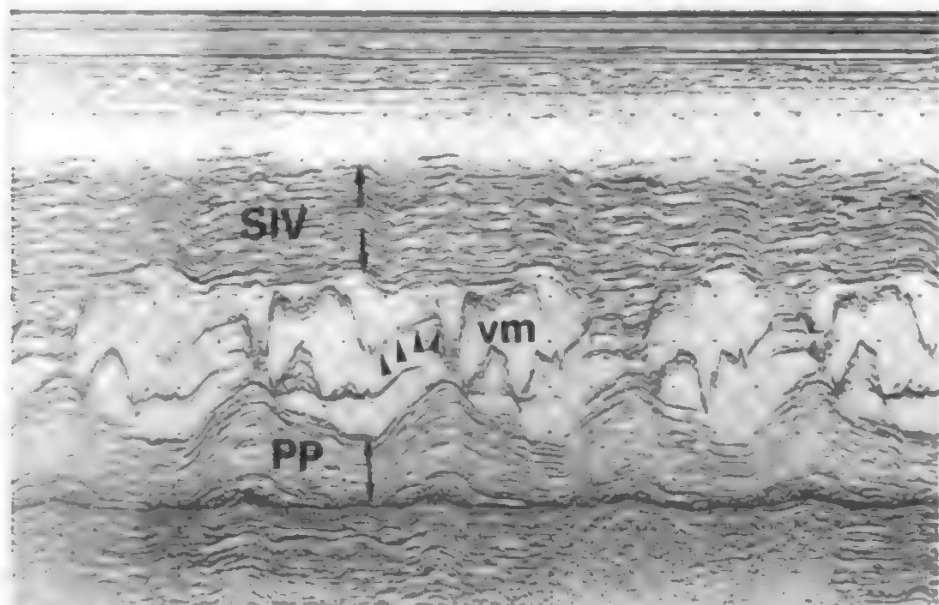



Fig. 28. Ecocardiogramma di m. ipertrofica idiopatica. Ipertrofia asimmetrica del setto (SIV) e della parete posteriore del ventricolo sinistro (PP) con rapporto SIV:PP = 1,7. Ridotte dimensioni della cavità ventricolare sinistra; ipocinesia del setto interventricolare; movimento di riapertura sistolica (*punte di frecce*) dell'apparato mitralico (vm); apposizione diastolica del lembo anteriore mitralico al setto interventricolare.

può presentare come una fessura o concamerata. L'ostruzione del tratto di efflusso e un rigurgito sistolico mitralico, dovuto al movimento di apposizione del lembo valvolare mitralico al setto, è un reperto costante nei pazienti con ostruzione. La ventricolografia destra può presentare, ma in grado minore, le stesse alterazioni descritte per il ventricolo sinistro.

Decorso clinico

Nella maggioranza dei pazienti il decorso clinico è caratterizzato fondamentalmente da una condizione di stabilità, sia nei casi asintomatici sia in quelli con manifestazioni soggettive od obiettive. Solo in un quarto ca. dei pazienti si osserva un aggravamento dei sintomi nel corso di 5-10 anni. Una *morte improvvisa,* può intervenire in qualsiasi fase d'evoluzione della m. ipertrofica idiopatica; l'evento non è in rapporto con la sintomatologia clinica e si verifica con maggiore frequenza nei soggetti giovani e nelle forme familiari. Quanto al suo meccanismo, si sospetta che in molti casi consista in aritmie ventricolari ripetitive che sono state documentate con frequenza alta (50% dei casi) mediante elettrocardiografia dinamica. È però da presumere che il meccanismo della morte improvvisa possa non essere lo stesso in tutti i casi.

La *mortalità annua* in generale è calcolata al 3,5% e risulta più elevata (5,9%) nel gruppo pediatrico.

La gravità della sintomatologia non è in rapporto con la presenza o la gravità dell'ostruzione, mentre è in rap-

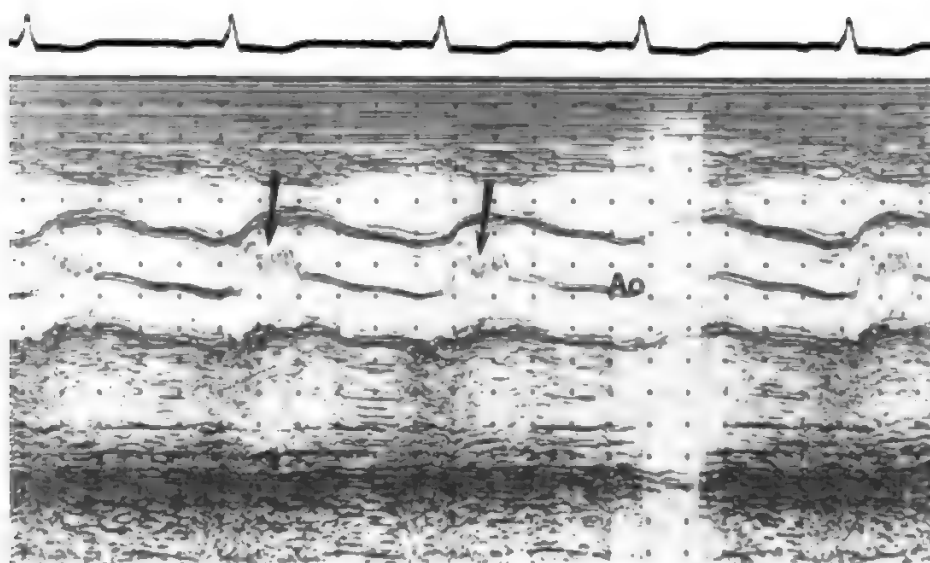



Fig. 29. Ecocardiogramma di m. ipertrofica idiopatica ostruttiva. Chiusura mesosistolica della valvola aortica (*frecce*) secondaria alla ostruzione dinamica del tratto di efflusso del ventricolo sinistro. Ao) Aorta.

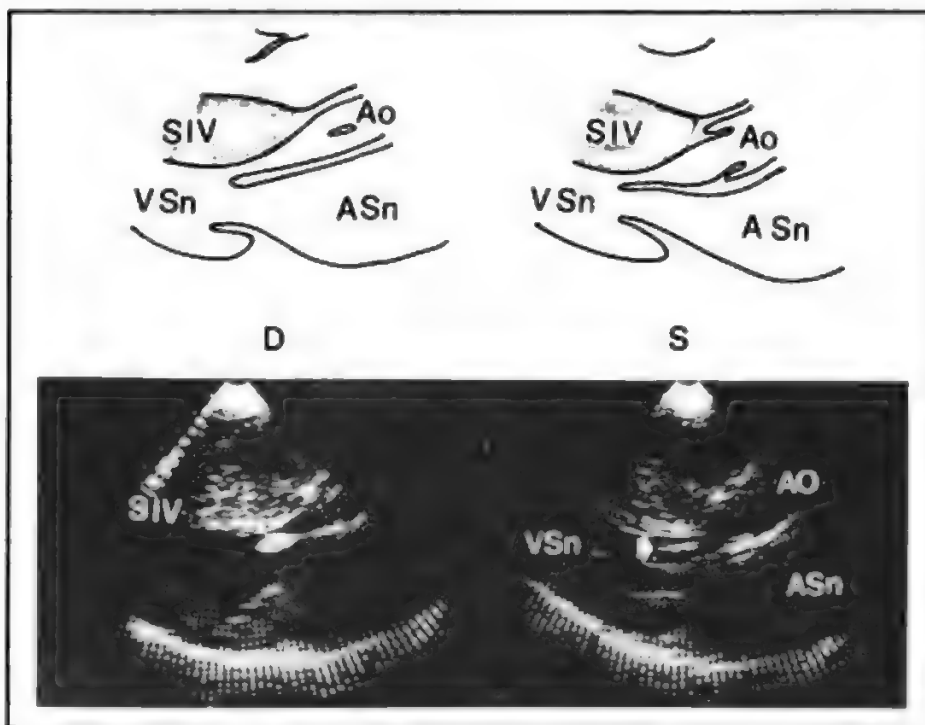



Fig. 30. Ecocardiogramma bidimensionale in sezione longitudinale in un caso di m. ipertrofica idiopatica. *A sinistra*: in diastole; *a destra*: in sistole. Ispessimento del lembo anteriore della mitrale; aspetto a vetro smerigliato del setto interventricolare (SIV); ispessimento endocardico del setto; riapertura sistolica della valvola mitrale (*freccia*). VSn) Cavità ventricolare sinistra; Ao) aorta; ASn) cavità atriale sinistra. (Stesso caso della fig. 29).

porto diretto con l'età dei pazienti. La *prognosi* sembra migliore per quei pazienti nei quali il decorso si presenta stabile e nei quali è modesta l'elevazione della pressione diastolica ventricolare sinistra. La comparsa di fibrillazione atriale comporta un netto peggioramento della sintomatologia e talora il passaggio a un quadro di scompenso congestizio. Nelle forme con ostruzione all'efflusso ventricolare si documenta, in questa fase, una riduzione del gradiente pressorio tra ventricolo e aorta e una progressiva diminuzione dell'intensità del soffio sistolico.

La gravidanza risulta in genere ben tollerata.

Fra le *complicazioni* che possono sovrapporsi al decorso sopra descritto, sono da ricordare: l'endocardite batterica, gli incidenti tromboembolici, sistemici o polmonari, quasi esclusivamente limitati a pazienti in fibrillazione atriale, le turbe della conduzione atrioventricolare e, come già ricordato, la morte improvvisa.

Terapia

È opportuno che a questi pazienti vengano sconsigliati gli sforzi fisici intensi, ai quali spesso sono legate le morti improvvise.

Come nelle valvulopatie, è indicata la profilassi anti-

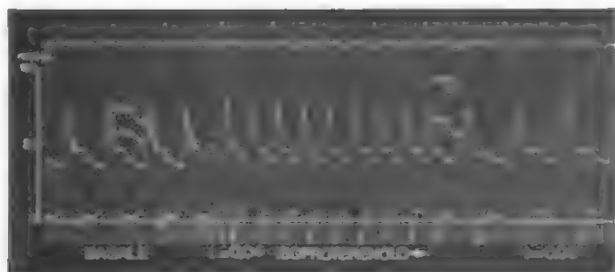



Fig. 31. M. ipertrofica idiopatica *con ostruzione dinamica.* Registrazione simultanea della pressione in ventricolo sinistro (VSn) e in aorta (Ao). Immediatamente dopo l'iniezione di 2 µg di isoproterenolo si viene a produrre un ampio gradiente di pressione tra ventricolo e aorta. (t = 0,04 e t = 0,02: diversa velocità di registrazione).

TAB. V. EFFICACIA DELLA TERAPIA BETA-BLOCCANTE SUI SINTOMI PIÙ FREQUENTI IN 39 PAZIENTI CON MIOCARDIOPATIA IPERTROFICA IDIOPATICA CONTROLLATI IN MEDIA PER 36 MESI

Dispnea	Angina
↓ 40%	↓ 57%
= 24%	= 21%
↑ 28%	↑ 22%
+ 8	
Cardiopalmo	**Lipotimie e/o sincopi**
↓ 54%	↓ 80%
= 46%	= 20%

↓ diminuito; ↑ aggravato; = immodificato; + deceduti

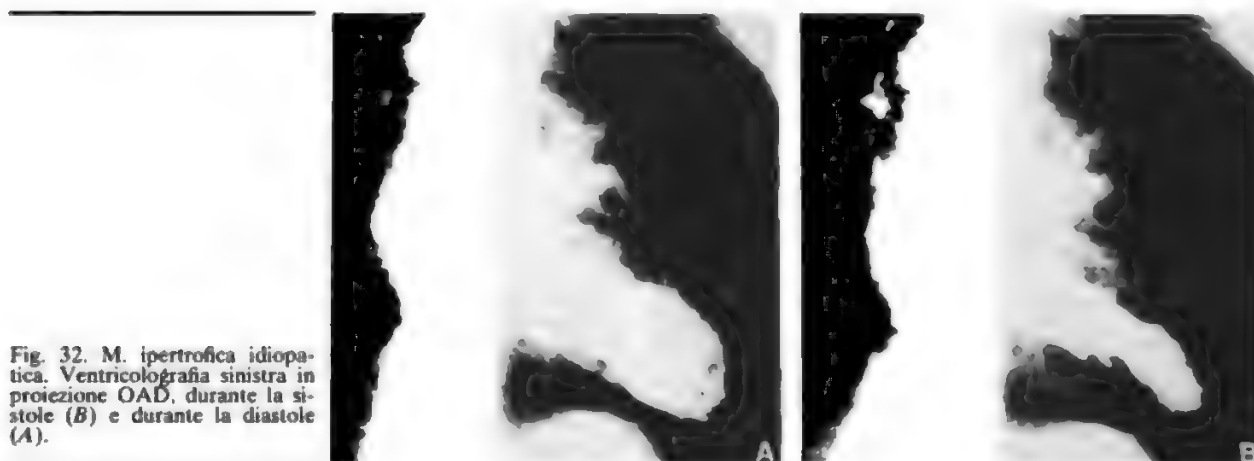



Fig. 32. M. ipertrofica idiopatica. Ventricolografia sinistra in proiezione OAD, durante la sistole (*B*) e durante la diastole (*A*).

biotica dell'endocardite infettiva (osservata in circa il 2% dei pazienti). In caso d'insorgenza recente di una fibrillazione atriale, deve essere prontamente tentata la cardioversione elettrica a ritmo sinusale, per evitare il grave danno emodinamico conseguente alla perdita del contributo atriale al riempimento ventricolare. Nei casi in fibrillazione atriale cronica, è indicata una profilassi anticoagulante.

In generale è *controindicato* l'impiego di farmaci che aumentino la contrattilità ventricolare (glicosidi digitalici, beta-mimetici) o che riducano le resistenze vasali periferiche (nitroderivati, ipotensivi). La digossina trova indicazione invece nei casi con fibrillazione atriale ad elevata frequenza di risposta ventricolare e nei casi con dilatazione ventricolare e senza ostruzione. Anche i diuretici vanno impiegati con estrema cautela.

Le manifestazioni sintomatiche della m. ipertrofica idiopatica sono legate alla ridotta *compliance* ventricolare, all'aumentato inotropismo miocardico, all'aumento dell'ostruzione all'efflusso ventricolare e risultano quindi aggravate da ogni condizione che possa accentuare tali situazioni anatomofunzionali o che provochi tachicardia o riduzione del riempimento ventricolare.

Al contrario, i *farmaci bloccanti i recettori beta-adrenergici* agiscono favorevolmente, sia acutamente sia in trattamento cronico, su tutti questi fattori emodinamici negativi. Il farmaco maggiormente sperimentato, a questo proposito, è il propranololo. L'effetto del trattamento beta-bloccante consiste in una stabilizzazione o in un miglioramento globale della sintomatologia (tab. V e fig. 33), con particolare efficacia sui dolori toracici, sul cardiopalmo, sulla dispnea e sugli episodi presincopali. La dose di propranololo deve essere inizialmente modesta e poi gradualmente aumentata fino a 240-320 mg/*die*, distribuiti in dosi frazionate, ogni 6-8 ore. È da ritenere per ora giustificato trattare con propranololo solo i pazienti sintomatici, indipendentemente dalla presenza o meno di ostruzione all'efflusso ventricolare.

Non risulta che il trattamento con beta-bloccanti riduca il rischio di morte improvvisa: pertanto, non vi è indicazione al trattamento dei soggetti asintomatici. Il trattamento con propranololo può venire continuato anche durante eventuali gravidanze. Nei pazienti che non rispondono al propranololo si può ottenere un miglioramento dei sintomi con un trattamento a base di *verapamile* (240-480 mg/*die*, con dosi frazionate ogni 6-8 h).

Nel trattamento delle aritmie dei pazienti con m. ipertrofica idiopatica i risultati migliori si ottengono con l'*amiodarone* (200-400 mg/*die* come dose di mantenimento).

Nei pazienti con ostruzione severa (gradiente sistolico a riposo superiore a 50 mmHg) che rimangono gravemente sintomatici malgrado il trattamento con beta-bloccanti o calcioantagonisti, trova indicazione l'*intervento chirurgico* di miotomia-miectomia settale. L'intervento riduce l'ostruzione ed elimina il rigurgito mitralico. Sembra che l'intervento permetta di ridurre l'incidenza di morti improvvise, ma esso comporta tuttora una mortalità operatoria dell'ordine del 5-10%.

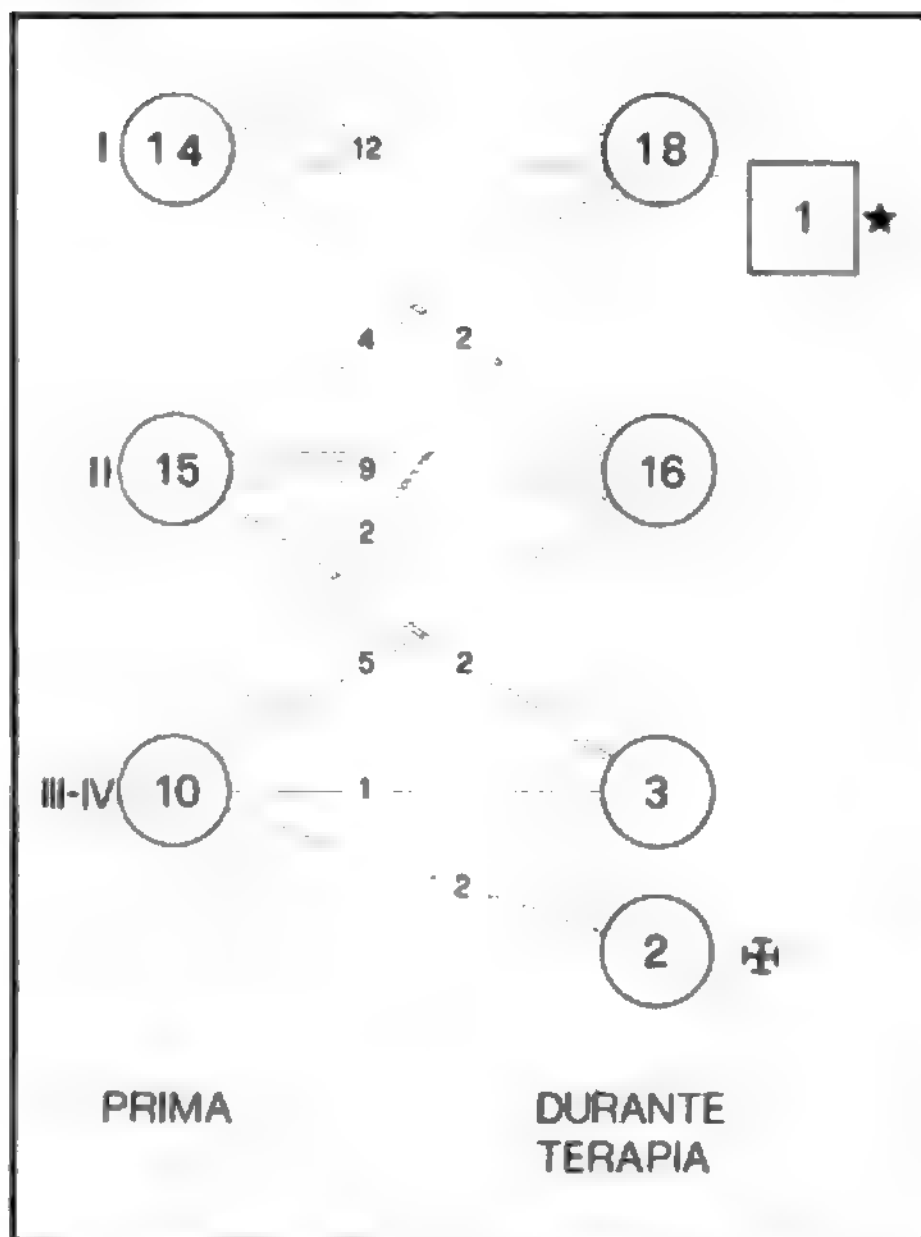



Fig. 33. Evoluzione del grado di scompenso in 39 pazienti con m. ipertrofica idiopatica, controllati in media per 36 mesi, in trattamento con farmaci beta-bloccanti. I, II, III, IV) Classi di scompenso N.Y.H.A.; +) pazienti deceduti; *) paziente non più controllato.

MIOCARDIOPATIE RESTRITTIVE

Fra le *m. primitive*, le *forme restrittive* sono quelle di riscontro meno frequente nella regione europea, mentre la loro prevalenza è elevata in alcune zone tropicali e subtropicali, soprattutto dell'Africa.

La caratteristica anatomofunzionale di queste m. consiste in un'eccessiva rigidità delle pareti ventricolari che ostacola il riempimento ventricolare, mentre la funzione contrattile del miocardio è relativamente poco compromessa. Da un punto di vista emodinamico le m. restrittive presentano quindi una stretta analogia con la pericardite costrittiva (v. PERICARDITI).

Nel capitolo delle m. restrittive primitive, così definite in senso anatomofunzionale, vengono anche inquadrate due forme morbose la cui etiologia rimane per il momento imprecisata e che si considerano attualmente come due modalità di presentazione di uno stesso processo patologico, probabilmente su base immunoallergica: la *fibrosi endomiocardica* e l'*endocardite eosinofila di Löffler*. Caratteristiche morfologiche e funzionali corrispondenti a quelle delle m. restrittive sono presentate anche da alcune altre malattie del miocardio che si riscontrano più raramente (*malattia di Becker, cardiomiopatia giamaicana*, etc.).

Alcune *m. secondarie* determinate da malattie sistemiche, come l'amiloidosi, l'emocromatosi e la sarcoidosi, possono presentare le caratteristiche delle m. restrittive (v. sotto, col. 1738).

Fibrosi endomiocardica

La fibrosi endomiocardica è una m. ad etiologia sconosciuta caratterizzata da lesioni fibrose endocardiche del tratto di afflusso di uno o di ambedue i ventricoli, con frequente coinvolgimento del rispettivo apparato valvolare e conseguente rigurgito ventricolo-atriale.

È di riscontro frequente, come causa di scompenso cardiaco, fra i residenti nell'Africa equatoriale, particolarmente in Uganda, nel Sudan e in Nigeria, regione nella quale risulta responsabile del 15-25% delle morti da causa cardiaca. Viene però correntemente diagnosticata anche in altre regioni tropicali e subtropicali, fra le quali l'India, il Brasile, la Colombia e Ceylon.

La massima incidenza si ha nelle popolazioni di basse condizioni socioeconomiche e nel gruppo etnico Rwanda dell'Uganda. Benché estremamente più frequente fra i negri, è stata osservata sporadicamente anche fra caucasici che avevano soggiornato nelle aree tropicali. Ambedue i sessi sono ugualmente colpiti. La malattia può presentarsi in ogni età ma la massima frequenza è nell'infanzia e tra i soggetti giovani.

In una metà dei casi le lesioni coinvolgono ambedue le sezioni del cuore, mentre nel 40% degli esami autoptici risultano limitate al cuore sinistro e nel 10% al cuore destro.

All'*esame anatomopatologico* il cuore si presenta di dimensioni normali o moderatamente ingrandito; non si osserva ipertrofia delle pareti. La cavità ventricolare interessata presenta un esteso ispessimento dell'endocardio nel tratto di afflusso e nel segmento apicale, con coinvolgimento dei muscoli papillari e delle corde tendinee e con distorsione e stiramento dell'apparato valvolare verso la cavità. Il tratto di efflusso, invece, si mantiene di solito indenne. La superficie endocardica può presentare trombi parietali, in genere non obliteranti la cavità.

Le *alterazioni microscopiche* consistono in un denso strato di tessuto fibroso ialinizzato, situato sopra uno strato di fibre collagene; limitatamente al terzo interno dello spessore del ventricolo, sepimenti di questo tessuto fibroso si addentrano tra gli strati di fibre miocardiche che possono presentare edema e processi degenerativi ma non infiltrazione cellulare. Le arteriole prossime alle placche fibrose possono presentare ispessimenti intimali.

Fra i numerosi *fattori patogenetici*, nessuno dei quali ha però ricevuto una consistente conferma, sono da ricordare: gli stati carenziali da malnutrizione, il consumo di grandi quantità di banane, le infezioni virali o streptococciche, la filariasi, e, infine, una risposta immunologica peculiare all'infezione streptococcica in soggetti particolarmente suscettibili alla malaria.

Dal punto di vista della *fisiopatologia*, la fibrosi endomiocardica è caratterizzata dalla compromissione della funzione diastolica, che viene documentata da una rapida e profonda caduta della pressione ventricolare in protodiastole, con un successivo, rapido aumento della pressione a un livello che appare alto già nella prima metà della diastole. È l'immagine cosiddetta *dip and plateau* o *a radice quadrata*, descritta come tipica della pericardite costrittiva. Alcuni rilievi emodinamici permettono peraltro di differenziare le due condizioni: mentre nella pericardite costrittiva l'aumento delle pressioni di riempimento ventricolare è equilibrato fra le due sezioni del cuore, nella m. restrittiva la pressione di riempimento ventricolare sinistra è più alta di quella destra, e questa differenza si accentua durante lo sforzo. Inoltre, la pressione arteriosa sistolica polmonare risulta poco modificata nella pericardite costrittiva, mentre è di solito superiore a 50 mmHg nelle m. restrittive.

La *sintomatologia clinica* della fibrosi endomiocardica può presentarsi in modo graduale o può rivelarsi acutamente, in coincidenza con un episodio febbrile acuto.

Nei casi con lesioni solo a carico del ventricolo sinistro, la sintomatologia è quella della congestione polmonare (dispnea, tosse, ortopnea) e dell'ipertensione polmonare secondaria, associata al reperto obiettivo di un rigurgito mitralico da lesione sottovalvolare, con soffio telesistolico od olosistolico, galoppo protodiastolico e impulso biventricolare palpabile.

Nei casi con lesioni biventricolari predominano invece i segni clinici dell'insufficienza cardiaca destra con rigurgito tricuspidale, molto simili a quelli della pericardite costrittiva: pressione giugulare elevata con onda *v* evidente e rapida depressione *y* seguita da rapida risalita, galoppo protodiastolico destro, epatomegalia pulsante, splenomegalia, ascite, edemi periferici, cianosi periferica e *clubbing* (iperplasia dei tessuti molli delle falangi delle dita). La compromissione del cuore sinistro è rivelata dal soffio sistolico da rigurgito mitralico.

Fra le *indagini strumentali*, l'*esame radiografico del torace* documenta in due terzi dei pazienti un aumento del rapporto cardiotoracico, che spesso è di grado moderato. I campi polmonari presentano talora il quadro della congestione venosa e dell'ipertensione arteriosa polmonare. Nei casi con esclusivo interessamento del cuore destro il circolo polmonare si presenta invece normale. Si possono osservare calcificazioni miocardiche a livello dell'apice; può essere presente un versamento pericardico, anche di grandi dimensioni.

L'*elettrocardiogramma*, sempre patologico, presenta bassi potenziali del complesso QRS e alterazioni della ripolarizzazione ventricolare a tipo sovraccarico ventricolare sinistro o da ischemia-lesione subendocardica anteriore. Si possono osservare i segni della dilatazione atriale destra o di una dilatazione sia atriale sinistra sia ventricolare destra; può essere presente fibrillazione atriale.

L'*ecocardiogramma* documenta in genere scarse modificazioni delle dimensioni della cavità ventricolare sinistra, mentre l'atrio sinistro si presenta spesso dilatato. Un elemento diagnostico specifico delle forme più severe è rappresentato dal rilievo di echi anormali nella cavità ventricolare sinistra, dovuti alla fibrosi dell'endocardio immediatamente al di sotto del piano valvolare. La velocità del movimento di chiusura del lembo anteriore della mitrale è quasi sempre normale, malgrado la diminuzione della *compliance* ventricolare. Non sono state individuate altre modificazioni ecocardiografiche rilevanti ai fini diagnostici.

I reperti del *cateterismo cardiaco* sono tipici, ma non specifici: ostacolo al riempimento ventricolare, rigurgito ventricoloatriale sinistro o bilaterale (più raramente solo destro), riduzione della gittata sistolica e dell'indice cardiaco, ipertensione polmonare nei casi con interessamento esclusivo e prevalente del cuore sinistro. In alcuni casi l'onda *a* atriale destra arriva a superare la pressione diastolica polmonare, il che fa presumere un'apertura delle semilunari polmonari già in telediastole, prima dell'inizio della sistole ventricolare.

L'*angiocardiografia* dimostra il quasi costante interessamento del ventricolo sinistro, con una serie di alterazioni tipiche: nella maggioranza dei casi un aspetto plurilobato, e squadrato, della cavità ventricolare sinistra, dovuto ad amputazione dell'apice; un contorno più spesso liscio oppure lacunare della stessa cavità; un volume ventricolare telediastolico pressoché normale ma con riduzione della frazione di eiezione e un rigurgito mitralico frequente, quasi sempre emodinamicamente significativo. Nei casi in cui è interessato anche il ventricolo destro, questo assume l'aspetto di un tubo stretto, acinetico e a parete liscia; in questi casi è frequente la presenza anche di un rigurgito tricuspidale e di una notevole dilatazione dell'atrio destro.

La *biopsia endomiocardica* non ha aggiunto molto ai criteri diagnostici, che rimangono praticamente basati sui dati clinici e strumentali sopra ricordati, i quali assumono speciale valore nei pazienti che risiedano o abbiano soggiornato a lungo nelle aree geografiche interessate.

Il più frequente *decorso clinico* della fibrosi endomiocardica comporta un progressivo peggioramento fino al quadro dell'insufficienza cardiaca refrattaria. Tre fattori sembrano concorrere nel compromettere progressivamente la contrattilità ventricolare: l'aumento del lavoro miocardico richiesto dall'ispessimento fibroso dell'endocardio, le lesioni arteriolari in prossimità della fibrosi e le placche di sclerosi intramiocardiche. Embolie sistemiche sono state osservate nel 15% dei casi; meno frequente è l'endocardite infettiva. Più raramente la malattia presenta una stabilizzazione, con sopravvivenza di diversi anni. Un'altra modalità d'evoluzione è rappresentata dalla morte improvvisa, verosimilmente causata da meccanismi aritmici.

La *terapia* medica è estremamente deludente: la risposta al trattamento digitalico e diuretico è poco evidente e la digitale può tutt'al più ridurre la frequenza ventricolare nei casi con fibrillazione atriale.

Nei rari casi con versamento pericardico rilevante e ricorrente è stato realizzato con vantaggio uno *shunt* tra pericardio e cavità peritoneale.

Recentemente sono stati ottenuti risultati notevoli, con regressione del quadro restrittivo e dell'ipertensione polmonare, mediante un intervento chirurgico proposto da Dubost, consistente in una *endocardiectomia*, cioè nella escissione del tessuto fibroso endocardico e nella sostituzione dell'apparato valvolare leso con una *protesi artificiale*; in altri casi l'intervento è consistito in una endocardiectomia destra e nell'exeresi di eventuali trombi ventricolari.

Endocardite eosinofila di Löffler

Nel quadro della *sindrome ipereosinofila idiopatica*, il 95% dei casi presentano una m. di tipo restrittivo, denominata *endocardite eosinofila di Löffler*.

Questo tipo di m. viene considerato il corrispettivo caucasico della fibrosi endomiocardica, tipica delle regioni tropicali e subtropicali. La maggioranza dei soggetti colpiti da endocardite di Löffler sono infatti caucasici che hanno sempre vissuto in climi temperati; sono in genere pazienti di età media, mentre raramente la malattia si presenta in età pediatrica; i maschi prevalgono nettamente sulle femmine.

La *eziologia* della sindrome eosinofila idiopatica (da distinguere dall'eosinofilia che si può trovare in varie condizioni morbose quali sindromi allergiche, infestazioni parassitarie, neoplasie, vasculiti e malattie autoimmuni) e quindi anche della sua manifestazione a livello miocardico, cioè dell'endocardite eosinofila di Löffler, è finora sconosciuta. A questa carenza di conoscenze va aggiunta anche la mancanza di interpretazioni attendibili sui rapporti tra eosinofilia e meccanismo del danno miocardico. È stato ipotizzato un danno provocato da sostanze liberate dagli eosinofili circolanti o da prodotti cardiotossici non identificati provenienti dalla degranulazione di eosinofili dotati di recettori abnormi.

Il *quadro morfologico* della m. eosinofila di Löffler non è uniforme.

Nei casi giunti a morte in fase precoce, entro due mesi dall'inizio della sintomatologia, l'aspetto istologico è quello di un infiltrato infiammatorio che configura una miocardite eosinofila, soprattutto evidente negli strati più interni del miocardio, con zone di necrosi delle miofibrille e arterite dei piccoli vasi intramurali. L'endocardio si presenta ispessito e su di esso possono essere deposti trombi.

Nelle forme di più lunga durata, sia l'aspetto macroscopico sia i rilievi istologici sono sovrapponibili a quelli della fibrosi endomiocardica. La deposizione di trombi e l'ispessimento fibroso dell'endocardio, localizzati soprattutto nel tratto di afflusso e nell'apice, con coinvolgimento dei muscoli papillari e delle corde tendinee, assumono un'estensione maggiore. Gli infiltrati eosinofili e le lesioni arteritiche sono più rari o mancano completamente.

Oltre al tessuto emopoietico e al miocardio, varie altre strutture possono essere colpite nell'eosinofilia idiopatica (i polmoni, il fegato, il sistema nervoso, la cute), il che ha portato recentemente a interpretare la malattia come un insieme unico, che si manifesta clinicamente in modo vario a seconda dell'organo e dell'apparato interessato in modo prevalente.

L'identità sia morfologica sia sintomatologica tra la fibrosi endomiocardica e l'endocardite eosinofila di Löffler in fase avanzata ha fatto ipotizzare un'affinità tra le due malattie. La fibrosi endomiocardica potrebbe infatti apparire come l'espressione finale di un processo patologico mediato inizialmente, almeno in una parte di casi, dagli eosinofili. Non può essere ignorato però che le due entità si manifestano in contesti geografici e in gruppi di età ampiamente differenti e che l'endocardite di Löffler si accompagna più spesso a fenomeni tromboembolici e può associarsi a un'arterite generalizzata, che non si riscontra invece nella fibrosi endomiocardica.

Il *quadro clinico* prevalente della m. eosinofila di Löffler è quello di una malattia sistemica che si manifesta con perdita di peso, febbre, alterazioni cutanee. Le manifestazioni cardiovascolari, presenti in metà ca. dei pazienti con sindrome ipereosinofila idiopatica, sono quelle dell'insufficienza cardiaca di tipo congestizio. È possibile documentare un aumento dei diametri cardiaci e ascoltare un soffio da rigurgito mitralico. Anche in pazienti che ancora non presentano il quadro dell'insufficienza cardiaca sono possibili e frequenti le complicanze emboliche, con danni neurologici o renali residui.

L'*esame radiografico del torace*, l'*elettrocardiogramma*, l'*ecocardiogramma* e il *cateterismo cardiaco* documentano una cardiomegalia, un danno miocardico diffuso e il quadro emodinamico tipico di una m. restrittiva, ma non forniscono alcun criterio differenziale rispetto alla fibrosi endomiocardica.

Per definizione, la sindrome ipereosinofila idiopatica è caratterizzata dalla persistenza in circolo, per almeno 6 mesi o fino all'*exitus*, di un numero di eosinofili uguale o superiore a $1500/mm^3$. La velocità di eritrosedimentazione si presenta spesso elevata e talora è diminuita la fosfatasi alcalina leucocitaria.

Il *decorso clinico* è in genere breve, con un intervallo tra l'inizio della sintomatologia e la morte variabile da nove mesi a cinque anni, con il 77% di mortalità a 3 anni. L'*exitus* si ha il più delle volte per insufficienza cardiaca, aggravata da eventuali danni epatici, renali o respiratori.

Alcuni fattori risultano associati ad una prognosi più severa: una leucocitosi periferica superiore a 90.000-

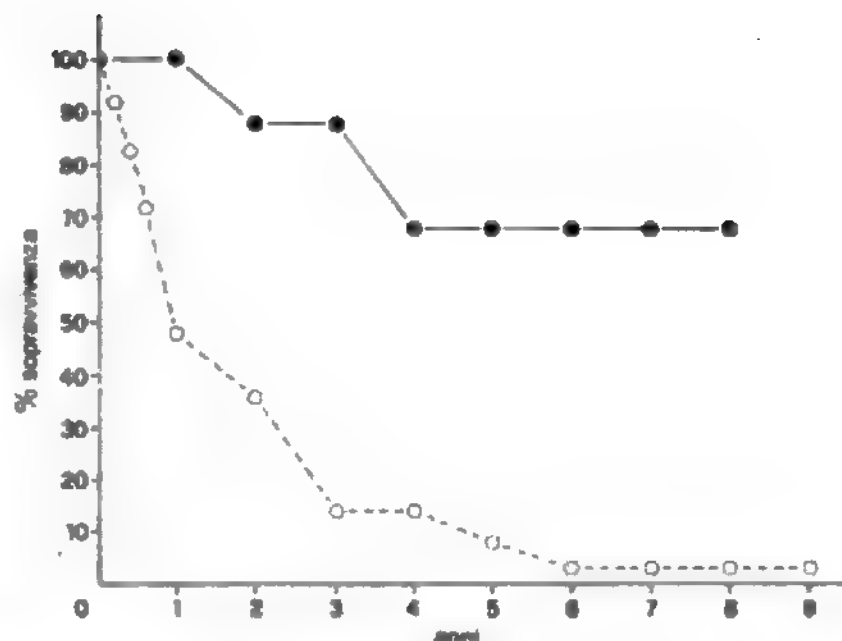



Fig. 34. Sopravvivenza dei pazienti con endocardite eosinofila di Löffler in fase di insufficienza cardiaca congestizia. *Linea continua*: pazienti (n. 9) trattati con corticosteroidi o idrossiurea. *Linea tratteggiata*: pazienti non trattati (n. 38). (*Da J. R. Parrillo et al., modificata*).

$100.000/mm^3$ e la presenza di mieloblasti nel sangue periferico. A sua volta, nel quadro generale della sindrome ipereosinofila idiopatica, la presenza di un'insufficienza cardiaca costituisce un fattore prognostico sfavorevole.

Il *trattamento* dello scompenso congestizio causato dalle m. eosinofila di Löffler è deludente, per la scarsa o nulla efficacia dei glicosidi digitalici.

Nel quadro della terapia medica della sindrome eosinofila, risultati ottimi sono stati ottenuti, proprio nei pazienti con lesioni miocardiche, con l'impiego di *corticosteroidi*, che determina un notevole prolungamento della sopravvivenza (fig. 34) e un miglioramento persistente di sintomi e segni clinici. I corticosteroidi (prednisone, 60 mg/*die* per una settimana, poi 60 mg a giorni alterni per 3-12 mesi e successivamente la dose minima efficace di mantenimento) permettono di bloccare la progressione della malattia in una larga parte dei pazienti. Le risposte terapeutiche migliori sono state osservate in soggetti nei quali ai sintomi di m. si associavano: edema angioneurotico, un aumento della concentrazione sierica di IgE e una prolungata diminuzione del numero degli eosinofili circolanti in seguito a una dose di prova di prednisone. In alcuni casi che non avevano risposto ai corticosteroidi la stabilizzazione della malattia è stata ottenuta con idrossiurea, alla dose di 1-2 g/*die*, anch'essa per 3-12 mesi.

Accanto alla fibrosi endomiocardica e all'endocardite descritta da Löffler, che concordemente vengono comprese tra le m. restrittive, sono state inquadrate alcune altre entità nosografiche di riscontro meno frequente, anch'esse a etiologia ignota, il cui inserimento nel capitolo delle m. restrittive idiopatiche appare giustificato sul piano morfologico, funzionale e clinico. Fra queste, la *malattia di Becker*, la *m. giamaicana* e la *fibroelastosi endocardica*.

Malattia di Becker

La malattia di Becker è una m. primitiva osservata più spesso in Sud Africa, caratterizzata da cardiomegalia, la cui base morfologica consiste in fibrosi degli strati subendocardici, dei muscoli papillari e dell'endocardio, associata tipicamente a necrosi miocardica e a trombosi parietali. Altre denominazioni sono state impiegate per

identificare la stessa entità nosografica: *cardiomegalia da causa sconosciuta, m. africana.*

La malattia è stata descritta in Sud Africa in ogni età e fra tutti i gruppi razziali. Una condizione anatomoclinica molto simile o identica è rappresentata dalla *m. giamaicana.*

Sono state ipotizzate *cause* carenziali, tossiche, infettive e immunologiche, ma l'etiologia rimane per ora sconosciuta.

Dal punto di vista *morfologico*, questa forma di m. si presenta con una fibrosi, in genere sottile, della superficie endocardica parietale, non limitata al solo tratto di afflusso, come nella fibrosi endomiocardica, ma tale da non coinvolgere l'apparato valvolare mitralico. Un interessamento, peraltro non severo, della mitrale, ed eccezionalmente delle semilunari aortiche, è stato invece descritto in alcuni casi di m. giamaicana. In tutte le cavità cardiache si rinvengono, con varia frequenza, trombi murali e può essere molto evidente una fibrosi perivascolare. Le alterazioni morfologiche sembrano subire un'evoluzione progressiva, con una *fase precoce*, caratterizzata da lesioni acute con aspetti di miocardite sierosa e necrosi fibrinoide, e una *fase cronica*, nella quale prevalgono i fenomeni di trombosi parietale e di fibrosi endocardica.

Il *quadro clinico* è, come nelle altre m. restrittive, quello dell'insufficienza cardiaca congestizia con rapida progressione e morte entro 6 mesi o, nei casi con evoluzione meno tumultuosa, con decorso cronico e sopravvivenza fino a 3 anni. La dispnea è un sintomo costante, spesso associato a tosse, emottisi, dolore toracico, edema periferico. Obiettivamente sono presenti tutti i segni clinici delle m. restrittive e del rigurgito ventricoloatriale. Quali manifestazioni extracardiache i pazienti possono presentare: febbre, leucocitosi (ma non eosinofilia) ed episodi embolici polmonari o sistemici (milza, reni, cervello).

All'*esame radiologico* le dimensioni dell'ombra cardiaca risultano spiccatamente aumentate, anche per la frequente presenza di un versamento pericardico associato alla cardiomegalia. È costante il rilievo di *alterazioni elettrocardiografiche*, principalmente a carico della ripolarizzazione ventricolare.

I provvedimenti terapeutici sono quelli impiegati nell'insufficienza cardiaca congestizia.

Fibroelastosi endocardica

La fibroelastosi endocardica primitiva è una m. dell'infanzia, di tipo restrittivo, a distribuzione per lo più familiare (ad es., 4 su 5 fratelli nel caso studiato dalla Tripp *et al.*, 1981). Altre espressioni impiegate per designare questa malattia sono: *sclerosi endocardica, endocardite fetale, fibrosi endomiocardica fetale, iperplasia del tessuto elastico.*

Non se ne conosce la *causa*. Fra le *ipotesi etiopatogenetiche* sono da ricordare: le conseguenze di un flusso subendocardico inadeguato o di un'infezione o infiammazione pre- o postnatale. Anche se nei casi ad *incidenza familiare* non è stata rilevata un'ereditarietà autosomica recessiva né una modalità di distribuzione di tipo multifattoriale, alcune osservazioni suggeriscono che la malattia possa dipendere da un'anomalia del metabolismo miocardico trasmessa geneticamente (ad es. nel caso della Tripp *et al.*, vi era una forte deficienza di L-carnitina sia nel miocardio che nel muscolo scheletrico).

L'*alterazione anatomica* della fibroelastosi endocardica consiste in un'iperplasia diffusa dell'endocardio del ventricolo sinistro, dello spessore di diversi millimetri, con ispessimento e distorsione dei lembi valvolari mitralici, delle semilunari aortiche, dei muscoli papillari e delle corde tendinee. Il ventricolo sinistro può presentarsi spiccatamente dilatato, più raramente ipoplasico o di dimensioni normali, mentre l'atrio sinistro e il ventricolo destro, indenni dal processo fibroelastosico, presentano una dilatazione e un'ipertrofia secondarie.

La *sintomatologia* si manifesta di solito tra i 4 e i 10 mesi di età, solo raramente subito dopo la nascita, con cianosi di tipo periferico, tachicardia, cardiomegalia, ritmo di galoppo, soffio da rigurgito mitralico (nella metà ca. dei casi), epatosplenomegalia e insufficienza cardiaca congestizia a evoluzione rapidamente progressiva.

Radiologicamente è sempre dimostrabile una cardiomegalia con notevole congestione polmonare. L'*elettrocardiogramma*, oltre a ipertrofia ventricolare sinistra e inversione delle onde T nelle derivazioni precordiali, presenta spesso vari gradi di blocco atrioventricolare e intraventricolare. I quadri emodinamico e contrastografico sono quelli comuni alle altre m. restrittive. La *biopsia endomiocardica* offre un quadro diagnostico tipico, con invasione dell'endocardio e del subendocardio da parte di tessuto fibroelastico, ma presenta difficoltà tecniche d'esecuzione nell'età neonatale. La biopsia, in alcuni casi, dimostra valori molto bassi di L-carnitina nel muscolo scheletrico e nel miocardio.

In considerazione dell'età neonatale in cui esordisce, la fibroelastosi endocardica deve venire differenziata: dalla glicogenosi cardiaca (mediante biopsia muscolare), dalla m. ipertrofica idiopatica, dalle miocarditi e dall'origine anomala della coronaria sinistra.

Non sono stati ottenuti risultati positivi con i provvedimenti chirurgici finora adottati. Con un trattamento digitalico precoce si può ottenere qualche risultato purché la terapia venga protratta a dosaggio ottimale. In un caso con documentata deficienza di L- carnitina, il paziente ha tratto un notevole vantaggio dalla somministrazione di L-carnitina (Tripp *et al.*, 1981). V. anche: CARDIOCHIRURGIA (III, 910); FIBROELASTOSI ENDOCARDICA (VI, 1579).

MIOCARDIOPATIE INFIAMMATORIE (MIOCARDITI)

Aspetti generali delle miocarditi

Definizione

Con la denominazione di miocardite s'intendono attualmente le alterazioni del miocardio dovute a un processo infiammatorio, che spesso è di origine infettiva.

Il concetto di miocardite è stato oggetto nel corso del tempo di interpretazioni molto disparate, in senso estensivo e restrittivo. Fino all'inizio di questo secolo quasi ogni manifestazione clinica di danno miocardico irreversibile veniva indicata come «miocardite cronica», nella scia della concezione, espressa da Virchow e Rokitansky, che la fibrosi miocardica fosse conseguenza di un precedente processo infiammatorio. L'identificazione del quadro anatomoclinico dell'infarto miocardico ha permesso successivamente la distinzione fra le lesioni miocardiche di origine vascolare e quelle di origine infiammatoria. Dopo un periodo nel quale si ritenne che le sole forme di miocardite fossero quelle dovute alla malattia reumatica e alla difterite, si è giunti più recentemente a chiarire che le miocarditi costituiscono una manifestazione relativamente frequente nel corso di diverse malattie di origine infettiva. Verosimilmente, la maggior parte di queste lesioni miocardiche acute e subacute vanno incontro a guarigione senza un danno residuo clinicamente significativo. Non è però ancora del tutto chiaro se in alcuni casi l'infiammazione miocardica, anziché costituire un fenomeno transitorio e reversibile, possa dar luogo a un processo lento e distruttivo che porti a un progressivo deterioramento della funzione cardiaca.

Le miocarditi possono manifestarsi in forma *acuta, subacuta* o *cronica*, ma non vi sono correlazioni attendibili

tra forma clinica e alterazioni morfologiche. Questa constatazione spiega le incertezze tuttora irrisolte circa i rapporti tra miocarditi croniche e m. dilatativa idiopatica.

Il processo infiammatorio può essere *diffuso* o *focale*, ma le lesioni risultano distribuite irregolarmente nel miocardio, sicché l'importanza clinica del danno miocardico è da rapportare principalmente all'estensione delle zone lese più che alla loro localizzazione. Infatti, solo eccezionalmente (ad es. in caso di localizzazione nel sistema di conduzione) una lesione circoscritta può provocare gravi conseguenze.

Anche in assenza di qualsiasi sintomatologia clinica, una m. infiammatoria può venire rivelata da alterazioni istopatologiche o da alterazioni dell'elettrocardiogramma. Sia le une sia le altre non presentano però caratteri specifici che ne rivelino l'etiologia, se si escludono i quadri istologici propri di alcune forme parassitarie e granulomatose.

Anche i sintomi e i segni cardiovascolari delle miocarditi sono aspecifici nei confronti della loro etiologia: l'identificazione dell'agente responsabile di una miocardite si deve quindi basare sulla valutazione delle manifestazioni cliniche generali e sierologiche del processo morboso di cui la miocardite è solo una manifestazione.

Epidemiologia

Non è possibile stabilire l'esatta incidenza delle miocarditi, sia per mancanza di documentazioni sistematiche, sia per la non uniformità dei criteri di diagnosi. L'incidenza di miocardite d'altra parte può essere espressa solo nel contesto di ciascun processo infettivo che ne è causa.

Negli studi autoptici la frequenza globale delle lesioni istologiche da miocardite va dal 3-4 al 10% dei casi esaminati, a seconda della tecnica d'identificazione adottata. Ma i casi che giungono al riscontro autoptico non costituiscono necessariamente un campione rappresentativo dei casi clinici di un determinato processo infettivo.

Etiopatogenesi

Alterazioni a carico del miocardio sono state provocate sperimentalmente e osservate clinicamente e/o al riscontro autoptico in una vasta serie di manifestazioni infettive. Particolare attenzione è stata rivolta alle infezioni virali (tab. VI), malgrado la difficoltà di stabilire, in questo campo, un preciso rapporto etiologico. Vari sono infatti i fattori (condizioni nutrizionali, farmaci, sostanze chimiche, etc.) che possono influire sulla comparsa o meno di un danno miocardico in seguito all'azione di un agente infettivo.

Il processo infiammatorio può interessare i miociti, l'interstizio e/o le strutture vascolari. I meccanismi patogenetici dai quali risulta il danno miocardico sono: *a*) l'invasione diretta da parte dell'agente infettante, con localizzazione interstiziale, come nel caso dei batteri piogeni, oppure intracellulare, come nelle infezioni virali o

TAB. VI. VIRUS E INFEZIONI VIRALI RICONOSCIUTI COME POSSIBILE CAUSA DI MIOCARDITE

Coxsackie A	Mononucleosi infettiva
Coxsackie B	Virus dell'epatite
Virus ECHO	Influenza
Adenovirus	Parainfluenza
Morbillo	Virus citomegalico
Rosolia	Virus sinciziale respiratorio
Varicella	Arbovirus
Vaiolo	Virus della encefalomiocardite
Vaccinia	Poliomielite
Parotite	Rabbia

da rickettsie; *b*) l'azione lesiva di tossine prodotte in loco e trasportate nel sangue (ad es. nella difterite o nelle infezioni da clostridi); *c*) un'alterazione dei piccoli vasi del miocardio, come avviene, ad es., nelle infezioni da rickettsie, nelle quali sono presenti lesioni diffuse degli endoteli; *d*) un processo immunologico che coinvolgerebbe sia antigeni dell'agente infettivo, proteici o polisaccaridici, sia antigeni autologhi, con un meccanismo autoimmune.

Anatomia patologica

Nei pazienti che muoiono con miocardite, le lesioni possono essere di varia gravità, sia a livello macroscopico sia a livello istologico.

Il cuore può apparire normale o dilatato, ipertrofico o flaccido. È presente di norma una reazione infiammatoria nell'interstizio (fig. 35); possono osservarsi miocitolisi e necrosi. L'aspetto istologico e quello ultrastrutturale possono variare a seconda dell'etiologia e della fase di evoluzione del processo morboso, ma solo in poche condizioni (ad es. nella miocardite reumatica, per la tipica presenza dei *noduli di Aschoff*) la morfologia fornisce criteri discriminanti ai fini diagnostici.

Sintomatologia clinica ed esami strumentali

Come si è già ricordato, i quadri clinici delle m. infiammatorie possono essere i più disparati quanto a gravità e a modalità di presentazione. Può infatti mancare qualsiasi manifestazione soggettiva e l'obiettività può limitarsi ad alterazioni elettrocardiografiche documentate in coincidenza o in seguito a un processo infettivo. Esistono, al contrario, pazienti nei quali il processo miocarditico si manifesta con il quadro d'insufficienza cardiaca di recente insorgenza, talora fulminante o estremamente grave. Spesso non sono, o non sono più, presenti le manifestazioni cliniche di un processo infettivo, la cui esistenza nella storia recente può risultare quindi solo in seguito a una precisa e orientata indagine anamnestica o a una documentazione sierologica.

Questa variabilità del quadro clinico spiega sia le in-

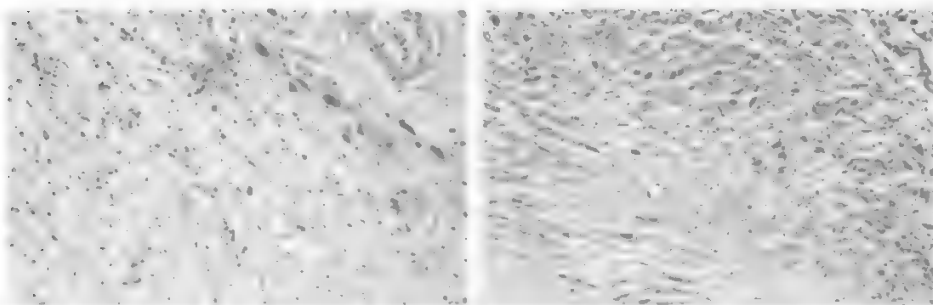



Fig. 35. Quadro istologico di miocardite interstiziale virale in un paziente di 9 anni.

certezze per un razionale inquadramento nosografico delle miocarditi e dei loro esiti, sia le frequenti difficoltà di ordine diagnostico. Diverse ragioni giustificano una tale varietà di presentazione: *a*) l'intervento, quale causa del deterioramento della contrattilità miocardica, di meccanismi fisiopatologici non sempre uguali; *b*) la diversità d'estensione e di distribuzione delle alterazioni biochimiche e delle lesioni anatomiche a carico delle fibrocellule muscolari cardiache; *c*) la diversa età dei pazienti; *d*) l'eventuale preesistenza di una cardiopatia organica alla quale il processo miocarditico possa essersi sovrapposto.

Dal punto di vista clinico, un danno miocardico in corso di malattie infettive si associa a sintomi aspecifici quali: *astenia, adinamia, dispnea, palpitazioni, senso di oppressione precordiale*. La sensazione in sede precordiale di malessere generico, di oppressione o di franco *dolore* a riposo può essere espressione di una pericardite associata (come nelle miopericarditi virali) o, più raramente, di un'insufficienza coronarica dovuta a ipertensione polmonare o ad arterite coronarica.

In alcuni pazienti la principale o l'unica manifestazione soggettiva di una miocardite è rappresentata da una sensazione più o meno violenta di palpitazione, dovuta a una semplice *tachicardia sinusale* o ad *aritmie*, quali extrasistoli, tachicardia atriale con blocco (fig. 36), tachicardia parossistica o fibrillazione atriali, episodi di tachicardia ventricolare. Episodi sincopali o la *morte improvvisa* nel corso di un processo infettivo possono essere la conseguenza di un blocco atrioventricolare o di tachiaritmie parossistiche ventricolari o di arresto cardiaco.

La dispnea o la tachipnea, l'insonnia, uno stato d'irrequietezza, la semiortopnea obbligata, possono essere le manifestazioni precoci di un'insufficienza cardiaca, che non raramente si rivela invece in modo drammatico con il quadro dell'edema polmonare acuto.

Nella *prima infanzia* uno stato d'insufficienza cardiaca è spesso rivelato solo da polipnea, da rumori respiratori, da infezioni respiratorie, da difficoltà ad alimentarsi, da episodi di cianosi. Negli *anziani*, nei quali un danno miocardico in corso d'infezione è tutt'altro che raro, l'insufficienza cardiaca può essere rivelata semplicemente da una profonda astenia o può presentarsi con un quadro a insorgenza e a evoluzione rapida, spesso attribuito erroneamente a insufficienza coronarica acuta. La morte im-

BASALE

D_2

DOPO DISOPIRAMIDE 2 mg/Kg e.v.

D_2

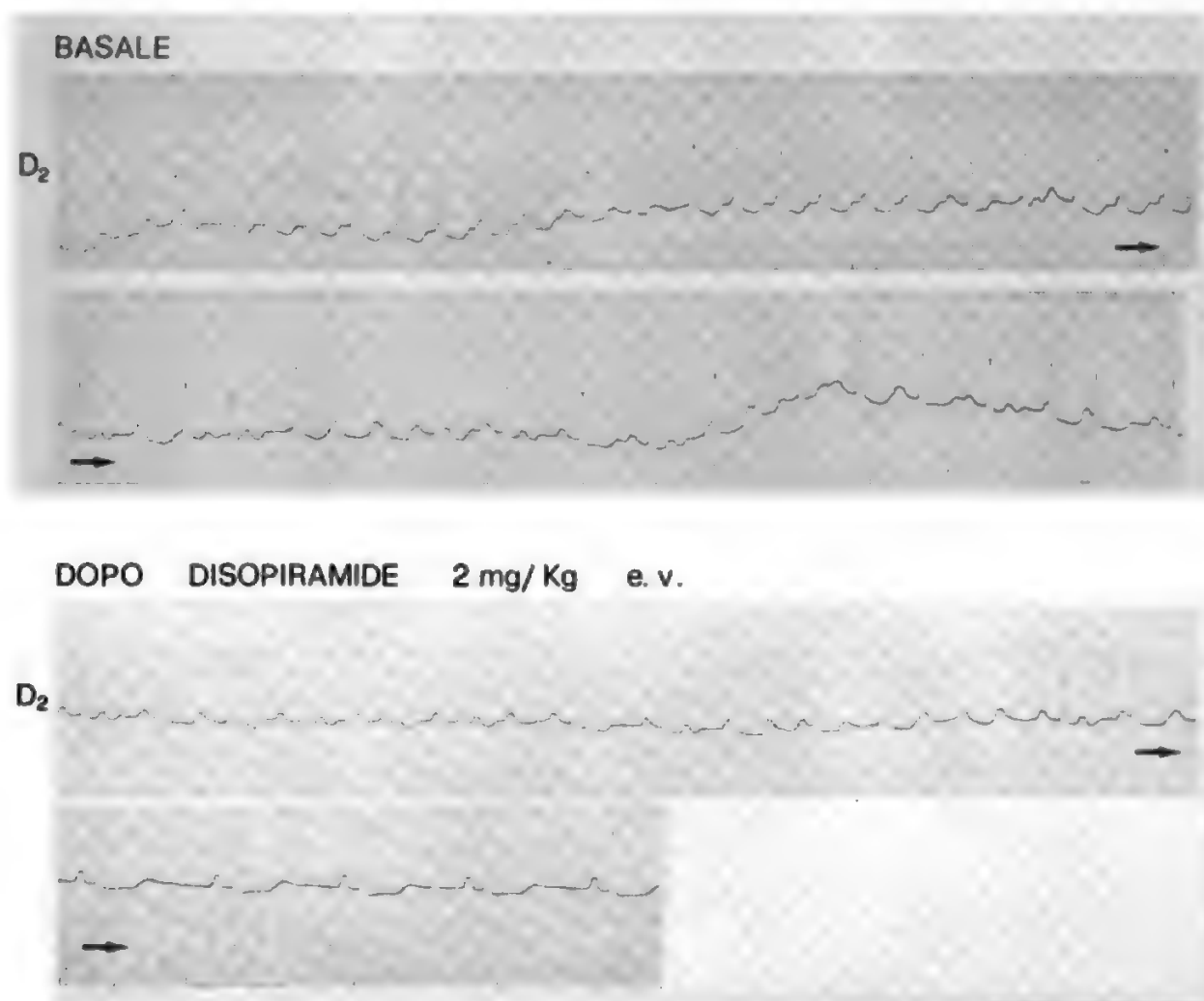



Fig. 36. Miocardite postinfluenzale in una paziente di 12 anni. ECG: tachicardia atriale con blocco. La presenza di vari gradi di blocco nella conduzione atrioventricolare giustifica l'aspetto aritmico dei complessi QRS. La disopiramide porta alla scomparsa dell'aritmia di probabile origine focale e al ripristino di ritmo sinusale regolare alla frequenza di 58 battiti/min.

provvisa a quanto pare è più frequente nelle persone anziane.

Come può essere assente qualsiasi manifestazione soggettiva in corso di miocardite, così possono mancare anche segni obiettivi significativi. Si ritiene attualmente che la diagnosi clinica venga posta solo nel 25-50% dei casi di miocardite.

Alcuni rilievi clinici e soprattutto elettrocardiografici (figg. 37, 38 e 39) sono però utili ai fini diagnostici:

a) una *tachicardia sinusale* (fig. 38), che può essere sproporzionata rispetto allo stato febbrile. Questo sintomo, valido per la miocardite reumatica, non è altrettanto costante in altre forme di miocardite. Malgrado questa limitazione, una frequenza cardiaca sproporzionatamente elevata rispetto alla temperatura deve suggerire la ricerca di altri possibili segni clinici e strumentali di miocardite;

b) una *bradicardia*, che deve suggerire la possibilità di un blocco atrioventricolare di 2° e 3° grado causato da un processo infiammatorio;

c) una *riduzione d'intensità del primo tono* (soprattutto significativa in un paziente che presenti tachicardia, che invece si associa, di norma, a una maggiore intensità dei toni cardiaci) che è spesso dovuta a un blocco atrioventricolare di 1° grado (fig. 39);

d) la presenza di un *tono aggiunto protodiastolico* e di un *soffio sistolico* di intensità variabile;

e) un *polso alternante*;

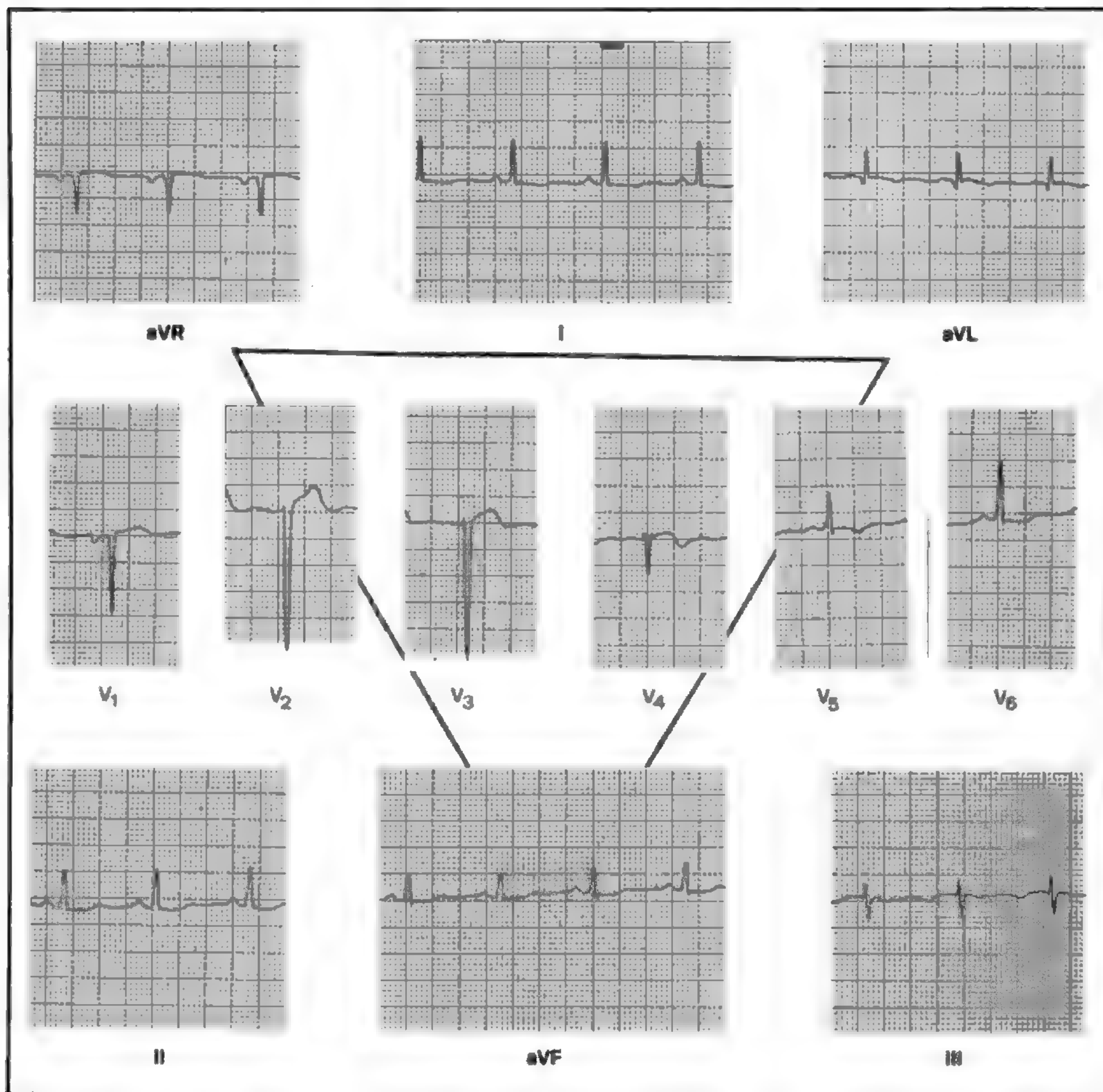



Fig. 37. Miocardite acuta in corso di broncopolmonite bilaterale complicata da insufficienza ventricolare sinistra acuta (donna di 36 anni). ECG: ritmo sinusale (86/min); bassi potenziali nelle derivazioni periferiche; perdita dei vettori anteriori da V_1 a V_4; ischemia anteriore e laterale.

f) il verificarsi di *episodi embolici* polmonari o sistemici;

g) il quadro clinico dell'*insufficienza cardiaca*, con tutte le manifestazioni cliniche che tipicamente l'accompagnano. Un elemento che deve far sorgere il sospetto di un processo miocarditico alla base di uno scompenso cardiaco di origine oscura è la comparsa di fenomeni d'intossicazione digitalica (blocco atrioventricolare di 1° o 2° grado, bigeminismo extrasistolico, tachicardia atriale con blocco) già per dosi modeste del farmaco;

h) le *dimensioni del cuore*, che possono mantenersi normali nei casi asintomatici e che sono invece aumentate, anche in misura rilevante, nei casi con insufficienza cardiaca evidente (fig. 40).

In corso di malattie infettive è frequente il rilievo di *alterazioni elettrocardiografiche* per lo più transitorie che documentano, anche in assenza di altre manifestazioni obiettive, un danno miocardico subclinico.

Le alterazioni più frequenti sono a carico dell'onda T che può presentarsi depressa o invertita o difasica nelle derivazioni periferiche e in parte o in tutte le derivazioni precordiali. Le onde T possono talora essere negative, simmetriche e profonde, con l'aspetto quindi di onde T «coronariche». Un sopraslivellamento del tratto ST è di solito fugace e rilevabile solo in fase precoce e in genere è ormai scomparso quando l'onda T si presenta invertita. Un allungamento dell'intervallo QT è stato osservato in corso di varie forme di miocardite virale, ma non è certo

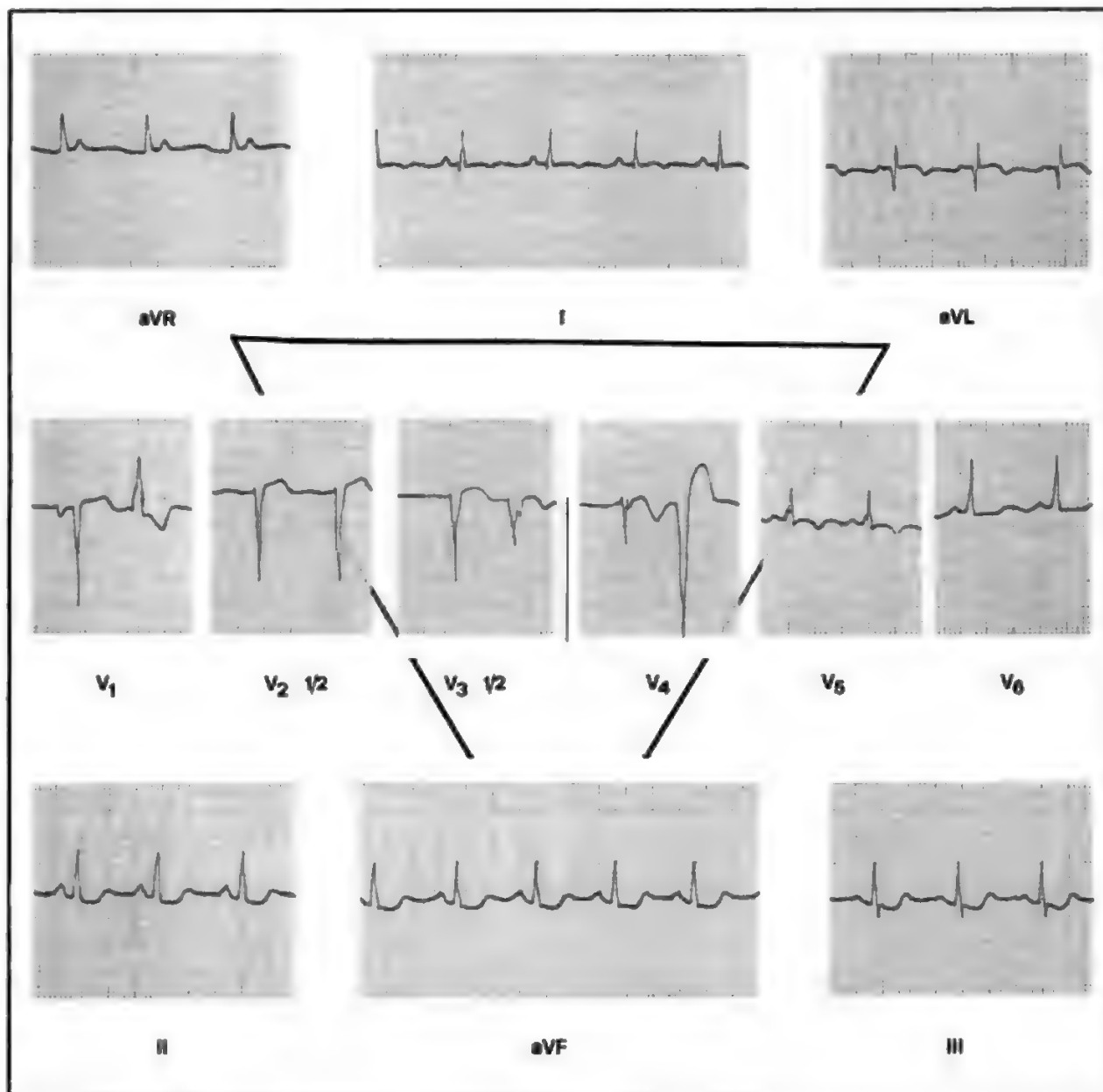



Fig. 38. Miocardite acuta in corso di broncopolmonite bilaterale complicata da insufficienza ventricolare sinistra acuta (stesso caso della fig. 37). ECG a distanza di un mese rispetto al precedente: tachicardia sinusale (100/min); extrasistoli ventricolari isolate polifocali; ischemia-lesione anteriore, inferiore e laterale.

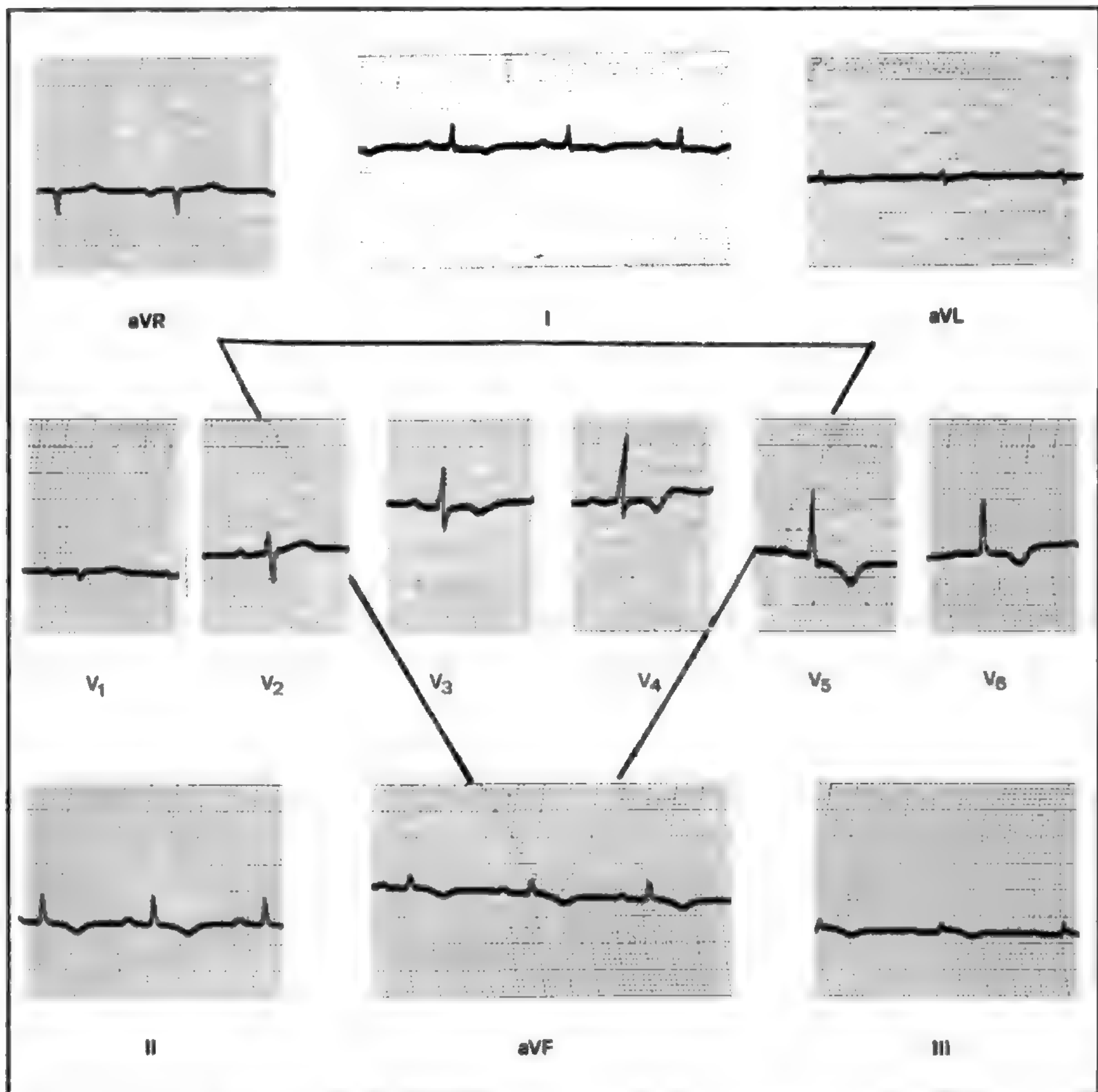



Fig. 39. Miopericardite. ECG: blocco atrioventricolare di 1° grado; bassi potenziali del QRS; ischemia diffusa alle pareti anteriore, laterale e inferiore; QT allungato ($QT_c = 0,42$ sec).

che questa alterazione possa essere utilizzata come indice di attività del processo infiammatorio. Anormalità nella ripolarizzazione possono persistere, associate o meno a modificazioni dell'asse e del voltaggio del complesso QRS, come espressione di una miocardite giunta a guarigione, quando ormai sia il quadro clinico sia le altre indagini strumentali sono tornate alla norma.

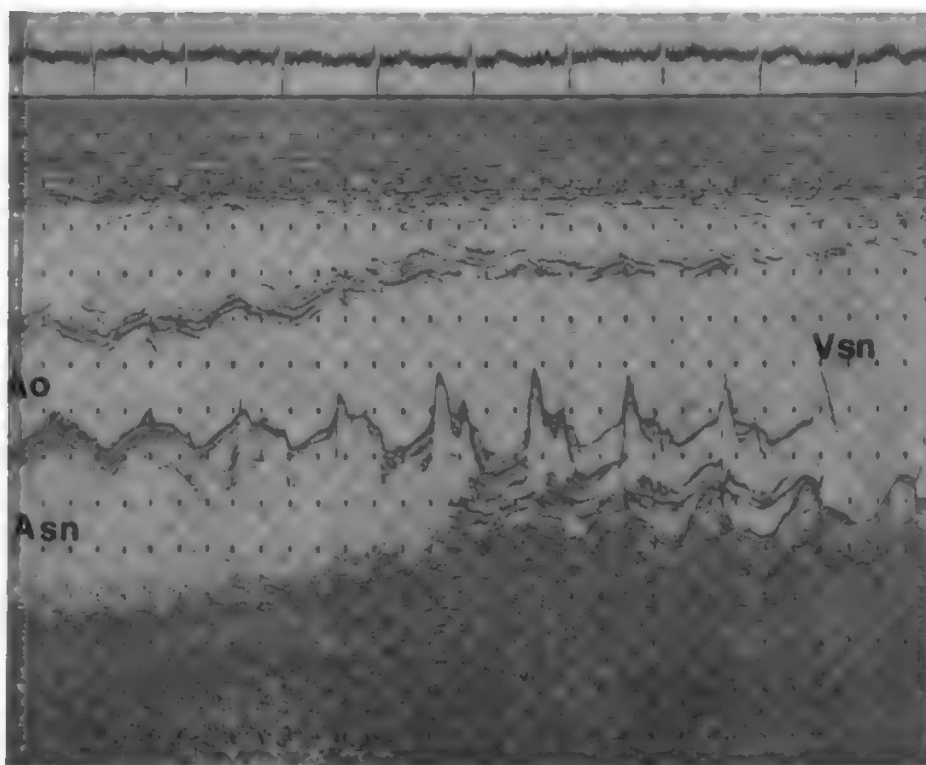
Come si è già ricordato, sono di frequente osservazione le extrasistoli atriali, giunzionali e ventricolari e la fibrillazione atriale. Alterazioni nella conduzione atrioventricolare o intraventricolare si possono avere in ogni forma di miocardite batterica, virale o da rickettsie, ma sono particolarmente frequenti in corso di miocardite difterica e di malattia di Chagas. Un blocco atrioventricolare completo è in genere transitorio e si risolve per lo più senza sequele, ma può eccezionalmente essere causa di morte improvvisa.

Il *quadro radiografico* può essere normale o alterato in grado diverso. Le dimensioni cardiache possono mantenersi completamente normali anche in pazienti con evidenti alterazioni dell'elettrocardiogramma; talora l'aumento dei diametri cardiaci può risultare evidente solo in base al confronto tra varie radiografie eseguite a distanza di tempo, mentre in altri casi le dimensioni cardiache si presentano aumentate, talora anche in misura notevole. In tal caso, in particolare nei pazienti con evoluzione fulminante, si associa un quadro di congestione polmonare (fig. 40). I margini cardiaci presentano una ridotta

Fig. 40. Miocardite acuta in corso di broncopolmonite bilaterale complicata da insufficienza ventricolare sinistra acuta, in donna di 36 anni. Radiografia del torace. *A*) Spiccata cardiomegalia. Presenza di fenomeni essudativo-congestizi a focolai confluenti in campo medio-basale dei due lati. Congestione degli ili. *B*) Esame eseguito a 4 giorni di distanza rispetto a quello precedente: cardiomegalia (rapporto cardio-toracico = 0,58) con prevalenza delle sezioni di sinistra; diffusi fenomeni congestizi, più evidenti a carico dei 2/3 inferiori del campo polmonare destro.

pulsatilità nei casi con dilatazione delle cavità ventricolari. Si pone spesso, in questi casi, il problema di differenziare una miocardite con insufficienza cardiaca da un versamento pericardico. L'assenza di congestione polmonare e le tipiche modificazioni posizionali dell'immagine radiologica permettono di solito di riconoscere la presenza di una pericardite essudativa.

Ma i più validi metodi diagnostici sono l'*ecocardiografia* e la *scintigrafia radioisotopica*, che documentano senza equivoci l'eventuale presenza di liquido in pericar-

Fig. 41. Miocardite acuta in corso di broncopolmonite bilaterale complicata da insufficienza ventricolare sinistra acuta (stesso caso della fig. 40). Ecocardiogramma: moderata dilatazione del ventricolo sinistro (diametro diastolico = 5,7 cm); ridotta contrattilità ventricolare sinistra (Δ = 17%; valore normale ≥ 25%); ipocinesia lieve della parete posteriore e acinesia del setto interventricolare. Ao) Aorta; Vsn) ventricolo sinistro; Asn) atrio sinistro.

dio o l'aumento delle dimensioni, e la ridotta contrattilità delle cavità cardiache. L'indagine ecocardiografica fornisce una documentazione estremamente utile, ai fini diagnostici, della dilatazione e della ridotta contrattilità ventricolare (fig. 41), talora anche della dilatazione atriale.

L'aumento della *concentrazione sierica degli enzimi*, CPK (soprattutto della sua frazione miocardica [CPK-MB]), GOT e LDH, è indice del passaggio in circolo di contenuto sarcoplasmatico del tessuto miocardico danneggiato, ma non può fornire elementi che orientino circa la causa del danno parenchimale. Si osservano aumenti modesti e di durata varia, dipendenti dalla persistenza del processo infiammatorio.

Una procedura diagnostica che in futuro potrà forse permettere di meglio precisare l'incidenza, l'evoluzione e le caratteristiche differenziali delle varie miocarditi è rappresentata dalla *biopsia miocardica* mediante biotomo, che per ora deve però essere considerata una tecnica non ancora standardizzata sul piano clinico.

Evoluzione e prognosi

Molti pazienti guariscono completamente, con graduale regressione anche delle alterazioni elettrocardiografiche. Segni elettrocardiografici della pregressa miocardite possono però persistere anche dopo la completa risoluzione del quadro clinico. In rari casi, si può avere la morte per insufficienza cardiaca o per aritmia nel corso di una miocardite acuta.

La prognosi di un paziente con miocardite è in ogni caso strettamente dipendente dal tipo, dalle manifestazioni generali e dall'evoluzione della malattia infettiva di base.

In una percentuale indeterminata di pazienti il processo può andare incontro a un'evoluzione cronica, alla quale si presume siano da collegare parte delle m. dilatative cosiddette «idiopatiche».

Terapia

La terapia delle miocarditi infettive si identifica in larga parte con quella delle infezioni che ne sono causa, quando siano identificate. È per ora solo un auspicio l'impiego di medicamenti antivirali o di agenti capaci di stimolare la resistenza all'infezione virale, come l'interferone, che sperimentalmente si è dimostrato capace di un effetto protettivo nei confronti di alcune miocarditi virali. Il trattamento antibiotico trova indicazione nelle infezioni batteriche e nelle miocarditi in corso di polmonite atipica o di psittacosi.

Per il resto, la terapia è diretta verso le manifestazioni sintomatologiche più importanti. Il coinvolgimento del sistema di conduzione atrioventricolare può rendere necessaria un'attenta osservazione, possibilmente con monitoraggio dell'ECG, in un reparto di terapia intensiva almeno nella fase acuta, al fine di provvedere tempestivamente a una cardiostimolazione temporanea, a una defibrillazione elettrica e a manovre di rianimazione.

La scelta e l'impiego di farmaci antiaritmici in corso di aritmie importanti devono essere fatti evitando, per quanto possibile, di deprimere la contrattilità miocardica, che già si presume compromessa, in tutti questi pazienti, in misura più o meno severa.

È tuttora controversa l'indicazione all'impiego di corticosteroidi, particolarmente nelle miocarditi virali nelle quali, almeno sperimentalmente, sono stati osservati effetti negativi in seguito alla somministrazione di questi farmaci. Si ritiene in genere opportuno evitarli, eccezione fatta per i pazienti che non rispondono alle altre misure terapeutiche e che si presentano in condizioni gravi. Tuttavia, le indicazioni per l'impiego clinico dei corticosteroidi nelle miocarditi virali non sono ancora chiare: è ben nota, ad es., la loro pronta efficacia nel permettere il riassorbimento del versamento pericardico in casi di miopericardite acuta.

Sono necessari il riposo fisico e un'adeguata ossigenazione, essendo documentato sperimentalmente che la ipossia e l'aumento di lavoro del cuore peggiorano i danni da miocardite. Non vi sono però elementi, al di fuori dell'osservazione clinica e dell'evoluzione dei quadri radiologico, ecocardiografico ed elettrocardiografico, che permettano di stabilire quanto a lungo debba essere mantenuto il riposo a letto.

Nei casi con insufficienza cardiaca è bene che la digitale venga impiegata con precauzione, per evitare o rilevare tempestivamente eventuali manifestazioni tossiche, più frequenti che in altre condizioni morbose. La terapia dello scompenso cardiaco sarà quindi centrata principalmente sull'impiego di diuretici e di vasodilatatori.

Miocarditi batteriche

Difterite

Un danno miocardico è una delle complicazioni più frequenti in corso di infezione da *Corynebacterium diphtheriae*. Il quadro della miocardite è clinicamente evidente ca. nel 10% dei casi, ma qualora vengano eseguiti controlli ripetuti l'ECG risulta patologico ca. nel 50% dei casi (con valori compresi tra il 23 e l'84% nei vari studi riportati in letteratura).

Il danno miocardico è provocato dalla *tossina difterica*, che inibisce le sintesi proteiche interferendo nel trasferimento degli aminoacidi dell'RNA solubile alle catene polipeptidiche da sintetizzare.

Le *lesioni istologiche* consistono in: degenerazione e necrosi ialina del parenchima, tipica infiltrazione grassa dei miociti, risposta infiammatoria dello stroma e successiva evoluzione in fibrosi, con ipertrofia delle cellule miocardiche residue. Le lesioni possono presentarsi variamente estese: da forme severe, con interessamento di ampie aree di miocardio, ad altre che presentano alterazioni limitate a piccoli focolai. È spesso interessato il tessuto di conduzione.

I *segni clinici* di danno miocardico si rendono evidenti tipicamente al termine della prima settimana di malattia, mentre in altri casi possono essere apprezzabili solo nella 3ª-4ª settimana. Le forme severe si manifestano entro i primi dieci giorni e la prognosi è migliore nei casi che iniziano dopo questo limite. La miocardite costituisce comunque una complicazione grave in corso di difterite ed è responsabile di molte delle morti causate dalla malattia, anche in fase tardiva (insufficienza cardiaca o morte improvvisa).

I *segni elettrocardiografici* sono quelli comuni a tutte le miocarditi infettive. In corso di miocardite difterica sono particolarmente frequenti le alterazioni della conduzione intraventricolare e atrioventricolare; la presenza di un blocco atrioventricolare completo è associata a un'elevata mortalità.

L'aumento della concentrazione sierica degli enzimi da citonecrosi miocardica è proporzionale al grado di danno miocardico e un loro aumento spiccato si accompagna a una prognosi particolarmente severa.

In alcuni pazienti la guarigione clinica è completa; in altri casi può residuare un danno anatomico con cardiomegalia e sintomi da ridotta riserva funzionale miocardica. Le alterazioni elettrocardiografiche possono non re-

gredire; in ogni caso, il miglioramento dell'ECG è lento e può richiedere anche più di un anno per completarsi.

Il *trattamento* della miocardite difterica deve essere immediato e aggressivo, con somministrazione la più precoce possibile di antitossina difterica, associata, ma con minore urgenza, alla terapia antibiotica. Lo scompenso cardiaco risente in genere poco del trattamento digitalico. L'applicazione tempestiva di un cardiostimolatore endocavitario può limitare la gravità prognostica di un eventuale blocco atrioventricolare completo. La terapia di appoggio deve essere particolarmente rivolta a correggere l'insufficienza respiratoria e a evitare l'ostruzione delle vie aeree.

V. anche: DIFTERITE (V, 147).

Salmonellosi

In corso di salmonellosi e particolarmente nelle infezioni da *Salmonella typhi*, è frequente il rilievo di alterazioni dell'ECG indicative di una miocardite subacuta. Le forme sintomatiche sono però estremamente rare: è più frequente il quadro dell'insufficienza circolatoria periferica che non quello dell'insufficienza cardiaca.

In casi venuti al *riscontro autoptico* sono stati documentati: necrosi emorragica, infiltrazione leucocitaria, dilatazione biventricolare, arterite coronarica con conseguente trombosi e infarto miocardico, aneurismi miocardici o aortici e trombi murali infetti complicati da embolie polmonari o sistemiche.

Le *alterazioni elettrocardiografiche* si presentano di solito nella seconda settimana, per regredire poi in una decina di giorni.

Le aritmie e i disturbi della conduzione sono rari, ma in caso di ascesso a livello del setto può instaurarsi un blocco atrioventricolare completo.

In genere non compaiono in circolo gli enzimi sierici da citonecrosi miocardica.

La miocardite da salmonelle è più frequente nell'infanzia, in cui si presenta con un quadro particolarmente severo con evoluzione rapida, insufficienza cardiaca congestizia e mortalità elevata.

Brucellosi

Raro è l'interessamento miocardico in corso di brucellosi, nella quale sono più frequenti le lesioni endocardiche. Possono però essere rilevabili alterazioni elettrocardiografiche rivelatrici di un coinvolgimento del miocardio.

Sepsi

Il decorso di severe sepsi stafilococciche o streptococciche può essere aggravato da una miocardite acuta, con localizzazioni microascessuali che possono essere causa di rottura del cuore.

Endocardite batterica

Lesioni miocardiche diffuse sono state descritte nel 25-45% dei casi di endocardite batterica (V. ENDOCARDITI). La possibile evoluzione in insufficienza cardiaca di casi di endocardite infettiva batteriologicamente guariti conferma la rilevanza, nel condizionare la prognosi di questi pazienti, non solo delle lesioni valvolari residue ma anche del danno miocardico diffuso.

Un processo miocarditico può essere la conseguenza anche dell'estensione del processo infettivo dall'apparato valvolare o dalla protesi valvolare interessata all'anello valvolare circostante e al tessuto miocardico. Talora un ascesso, esteso dalla valvola aortica al setto interventricolare, può manifestarsi con alterazioni nella conduzione atrioventricolare.

Infezioni streptococciche

La conseguenza più tipica, a livello miocardico, dell'infezione orofaringea da streptococco beta-emolitico (gruppo A della classificazione di Lancefield) è rappresentata dalle manifestazioni della *febbre reumatica* (V. REUMATICA MALATTIA).

Una localizzazione diretta degli streptococchi a livello miocardico si può avere invece in corso di *scarlattina*, nella quale sono state descritte lesioni miocardiche nel 70% dei casi giunti a morte.

La miocardite si manifesta in questi casi nella prima settimana della malattia e di norma regredisce nel corso di alcune settimane. Una percentuale oscillante tra il 5% e il 15% dei pazienti con scarlattina o con *faringite streptococcica* presenta alterazioni dell'ECG quali: allungamento degli intervalli PR e QT, modesti slivellamenti del tratto ST, appiattimento o inversione dell'onda T. Raramente le alterazioni elettrocardiografiche si associano a manifestazioni cliniche dovute a danno miocardico diffuso. In corso di infezioni streptococciche si possono però verificare eccezionalmente casi di morte improvvisa o disturbi della conduzione o aritmie.

Polmonite pneumococcica

Lesioni miocardiche si possono instaurare senza localizzazioni batteriche a livello del cuore o possono accompagnarsi a endocardite o a pericardite da pneumococco. Non c'è rapporto tra gravità ed estensione del processo pneumonitico e grado del danno miocardico.

Le manifestazioni dell'interessamento miocardico compaiono in fase relativamente precoce o in rapporto con una ricaduta della malattia. In assenza di malattie cardiache preesistenti non risulta che il processo miocarditico porti a una compromissione cardiaca emodinamicamente severa.

Infezione meningococcica

In corso di infezioni da *Neisseria meningitidis* sono frequenti le lesioni miocarditiche. Nella sindrome di Waterhouse-Friderichsen, da sepsi meningococcica fulminante, si trovano focolai di necrosi miocardica, alterazioni steatosiche e rigonfiamento torbido dei miociti. Anche negli altri casi di sepsi meningococcica si hanno lesioni emorragiche, talora una localizzazione intracellulare dei microrganismi e segni d'infiammazione interstiziale.

Una miocardite meningococcica può evolvere in scompenso congestizio talora mortale o in pericardite, con i segni clinici corrispondenti. Il decorso clinico può essere particolarmente drammatico, con peggioramento progressivo e morte in 2-3 giorni. Un'evoluzione fatale può essere anche la conseguenza di una compromissione del sistema di conduzione.

Nelle forme meno severe la miocardite può essere rivelata semplicemente da alterazioni elettrocardiografiche, che in genere regrediscono gradualmente per poi scomparire.

V. anche: MENINGITI; WATERHOUSE-FRIDERICHSEN, SINDROME DI.

Tubercolosi

L'interessamento tubercolare del miocardio si è fatto raro in seguito all'impiego della chemioantibioticoterapia antitubercolare.

Nell'età infantile le lesioni miocardiche si presentano più spesso come tubercolosi miliare. Nell'adulto, invece, il tipo di

lesione miocardica più frequente è rappresentato dalla forma nodulare; la forma diffusa infiltrante è la meno frequente.

Nella maggior parte dei casi una miocardite tubercolare rimane clinicamente silente e risulta documentata solo autopticamente. Eccezionalmente la lesione miocardica può portare alla formazione di un aneurisma ventricolare che rompendosi porta a tamponamento cardiaco e a morte. In rari casi dà luogo ad aritmie, compresa la fibrillazione atriale e la tachicardia ventricolare, a blocco atrioventricolare completo, a insufficienza cardiaca.

Miocarditi spirochetiche

Sifilide

La forma tipica di malattia dell'apparato cardiovascolare da *Treponema pallidum* è l'aortite, con eventuale interessamento degli osti coronarici. La possibilità di una miocardite gommosa (da gomme microscopiche) è accertata ma rara; è invece incerta la possibilità di una miocardite diffusa subacuta o cronica, che potrebbe peraltro rappresentare una risposta da ipersensibilità alle spirochete.

Leptospirosi (morbo di Weil)

Il coinvolgimento miocardico è tipico della leptospirosi ed è caratterizzato morfologicamente da focolai emorragici e necrotici, da reazione infiammatoria di vario grado e da uno spiccato edema interstiziale. Un quadro clinico di miocardite si manifesta in circa il 10% dei pazienti, in genere nella seconda settimana della malattia, con alterazioni del ritmo, alterazioni elettrocardiografiche aspecifiche o, raramente, con il quadro dello scompenso congestizio. Le alterazioni del ritmo e della ripolarizzazione ventricolare scompaiono di solito nel corso della convalescenza, mentre la prognosi è più severa in caso di alterazioni importanti del sistema di conduzione.

Febbre ricorrente

La miocardite rappresenta una complicazione frequente in corso di infezioni da spirochete del genere *Borrelia* e può spiegare, oltre che le manifestazioni aritmiche e le alterazioni nella conduzione atrioventricolare, anche i casi di morte improvvisa che si possono avere subito dopo l'inizio della terapia antibiotica.

Miocarditi da rickettsie

Le infezioni da rickettsie si accompagnano spesso a manifestazioni di m. corrispondenti morfologicamente a un processo vasculitico con infiltrati interstiziali periarteriolari. Il collasso circolatorio, che costituisce una componente importante del quadro clinico delle infezioni da rickettsie, viene però in genere attribuito ad alterazioni circolatorie periferiche.

Le infezioni che più spesso provocano un quadro importante di miocardite sono il tifo murino (da *Rickettsia mooseri*) e il tifo esantematico (da *Rickettsia prowazeki*), mentre sono rare le manifestazioni miocarditiche nella febbre Q (da *Rickettsia burneti*) e nella rickettsiosi varicelliforme.

Miocarditi da clamidie

In corso di *psittacosi* (malattia infettiva determinata da *Chlamydia psittaci*) si manifesta spesso una miocardite con il quadro dello scompenso cardiaco congestizio o della pericardite acuta.

Le alterazioni morfologiche che l'accompagnano consistono in infiammazione fibrinosa del pericardio, emorragie subendocardiche, edema interstiziale con essudati linfocitari e plasmacellulari. Le fibrocellule miocardiche possono presentare degenerazione steatosica o rigonfiamento torbido.

Dal punto di vista clinico si possono presentare febbre, dolore toracico, embolie sistemiche, dilatazione cardiaca, tachicardia, ipotensione, alterazioni aspecifiche dell'ECG. Sono stati segnalati singoli casi a evoluzione infausta, mentre nella maggioranza dei casi la guarigione è completa.

Il trattamento con tetracicline permette di dominare le manifestazioni generali dell'infezione, ma non se ne conosce l'effetto sulle manifestazioni cardiache.

Miocarditi da micoplasmi

In un terzo dei pazienti con *polmonite atipica* da *Mycoplasma pneumoniae* vengono documentate le alterazioni elettrocardiografiche che accompagnano le miocarditi virali. Solo raramente sono state osservate alterazioni dell'ECG indicative di necrosi miocardica. Di solito le alterazioni regrediscono in 1-2 settimane, ma talora l'ECG ridiventa normale solo dopo 6 mesi o più. Quasi costantemente i pazienti con alterazioni elettrocardiografiche lamentano mialgie. Non si osservano di norma altri elementi che rivelino il processo miocarditico; eccezionalmente si possono ascoltare sfregamenti pericardici o un galoppo protodiastolico o si può osservare il quadro conclamato dell'insufficienza cardiaca congestizia.

Non si rende necessario di solito alcun trattamento specifico cardiovascolare, mentre la terapia con tetracicline o con eritromicina permette di risolvere la malattia di base. Di norma si ha la guarigione completa senza sequele documentabili.

Miocarditi virali

In quasi tutte le infezioni virali (tab. VI) si possono osservare manifestazioni cliniche di miocardite, particolarmente severe nell'infanzia e in gravidanza. Tuttavia, i soli virus patogeni che siano stati ripetutamente isolati da tessuto miocardico umano sono quelli della poliomielite, i virus coxsackie e i virus ECHO. Questi ultimi due gruppi sono generalmente considerati gli agenti etiologici della maggior parte delle miocarditi virali. È stato sperimentalmente constatato che vari fattori possono facilitare una lesione miocardica di origine virale: uno stato di malnutrizione, l'affaticamento fisico, precedenti lesioni miocardiche, la somministrazione di corticosteroidi, le radiazioni ionizzanti.

Le miocarditi virali possono avere un decorso subacuto o cronico e si manifestano clinicamente solo alcune settimane dopo l'inizio dell'infezione sistemica, ciò che fa supporre l'intervento di meccanismi immunologici. Nei rapporti tra miocarditi e infezioni virali, non è ancora accertato se il danno miocardico regredisca completamente una volta superata l'infezione o se possa dar luogo a lesioni protratte o irreversibili, cioè a una m. cronica.

Benché solo una minoranza dei casi di miocardite presentino un'evoluzione fatale e giungano al riscontro autoptico, le statistiche anatomopatologiche sono le sole che permettano una valutazione della prevalenza delle miocarditi virali. Queste rappresentano l'11% di tutti i casi di miocardite riscontrati all'autopsia e corrispondono allo 0,38% di tutti i riscontri autoptici. In molti casi l'interessamento miocardico nel quadro dell'infezione responsabile non era stato sospettato clinicamente.

Coxsackiosi

Le infezioni da virus coxsackie — soprattutto quelle da coxsackie B — sono verosimilmente la causa più fre-

quente delle miocarditi di origine virale, il che troverebbe giustificazione in una particolare affinità dei recettori di membrana del miocardio nei confronti di questo genere di virus.

Molti casi di infezione da virus coxsackie verosimilmente rimangono asintomatici. Nell'adulto le *forme sintomatiche* possono evolvere con manifestazioni extracardiache, come pleurodinia, mialgie, sintomi a carico delle vie respiratorie superiori, artralgie. L'interessamento miocardico può essere particolarmente grave nel neonato. Nell'adulto l'interessamento miocardico si configura nel quadro clinico della miopericardite, con dolore toracico pericardico o pleurico, aritmie, malessere generale, febbre. Alcuni pazienti possono presentare dilatazione cardiaca e scompenso congestizio.

Le *alterazioni elettrocardiografiche* sono costanti, con le caratteristiche già descritte per le miocarditi in generale e in particolare con frequenti aritmie ventricolari o disturbi di conduzione.

A seconda dell'entità della necrosi cellulare si possono avere innalzamenti più o meno evidenti della concentrazione sierica degli *enzimi* miocardici.

La *diagnosi* etiologica risulta spesso impossibile a causa delle difficoltà pratiche che s'incontrano per isolare il virus in fase acuta e per documentare un movimento anticorpale. L'isolamento del virus da un tampone faringeo, dalle feci, dal sangue o dal liquido pericardico è possibile solo quando il paziente viene osservato fin dai primi giorni della malattia. Nella seconda e nella terza settimana di convalescenza, un'infezione virale recente può venire documentata in base al rilievo di un aumento di quattro volte del titolo di anticorpi specifici (neutralizzanti, fissanti il complemento o inibenti l'emoagglutinazione).

L'*evoluzione* più frequente della miocardite da virus coxsackie consiste nella guarigione clinica completa nel corso di alcune settimane, con regressione molto più lenta, nel corso di mesi, delle alterazioni elettrocardiografiche. In alcuni pazienti può residuare una cardiomegalia con ipocinesia ventricolare globale o segmentaria e con la comparsa tardiva di un quadro d'insufficienza cardiaca congestizia. Solo eccezionalmente nell'adulto si assiste ad un'evoluzione fatale in fase acuta. È frequente invece la tendenza della sintomatologia clinica a recidivare in coincidenza con l'esposizione a cause perfrigeranti o con infezioni intercorrenti, il che fa presumere la presenza e la persistenza di un meccanismo immunologico o più esattamente autoimmune. Di particolare importanza può essere la tendenza a recidivare con il quadro clinico della pericardite essudativocostrittiva e, in rari casi, della pericardite cronica costrittiva.

La *terapia* è sintomatica, con riposo a letto nella fase acuta della miocardite, impiego di antinfiammatori e/o di analgesici. La somministrazione di corticosteroidi dovrebbe essere attuata solo per un breve periodo e limitata ai casi con versamento pericardico particolarmente abbondante. Come già si è ricordato, almeno stando ai risultati di ricerche sperimentali, l'impiego dei corticosteroidi in corso di miocarditi virali sembra aggravare il danno miocardico e comprometterne la regressione. Viene sconsigliato anche l'impiego di ipocoagulanti, per evitare il rischio che la pericardite assuma carattere emorragico.

Virus ECHO

Anche le infezioni da *virus ECHO*, sia pure raramente, possono essere causa di una miopericardite, nel contesto di un quadro clinico a tipo di *pleurodinia*.

Influenza

L'importanza delle lesioni miocarditiche nell'infezione influenzale è risultata evidente dapprima nel corso della pandemia del 1918-20 e successivamente, con più esatta documentazione, nel corso della pandemia di influenza «asiatica» del 1957-58. Un quadro di miocardite si osserva in un terzo dei casi mortali, ma non vi è correlazione tra gravità clinica dell'influenza e coinvolgimento miocardico. Questo è poco frequente nella fase acuta della malattia, mentre la maggioranza dei casi clinicamente evidenti si presentano durante la convalescenza, o spesso dopo un lungo periodo dalla guarigione, apparentemente completa, della malattia. In base a questo comportamento viene ipotizzato un meccanismo immunologico anche per questa forma di miocardite virale.

I recenti progressi in campo virologico hanno chiarito che diversi tipi di virus (tab. VII), cui sono da aggiungere le clamidie e i micoplasmi, possono provocare una sintomatologia di tipo influenzale con: febbre, malessere generale, mialgie e artralgie diffuse, faringite, tosse e catarro, talora nausea, vomito o diarrea. Quasi tutti i virus responsabili di una sintomatologia similinfluenzale (ad es. i paramixovirus [figg. 42, 43, 44]) possono determinare anche una miocardite.

La sintomatologia clinica ed elettrocardiografica della miocardite da influenza è quella comune alle altre forme di miocardite virale. Non è eccezionale la morte improvvisa, con il quadro autoptico, oltreché di miocardite, di edema polmonare acuto emorragico massivo da polmonite virale.

Poliomielite

Alterazioni morfologiche indicative di una miocardite sono state documentate in più della metà dei casi mortali di poliomielite. Le lesioni miocardiche erano però di tipo focale e scarsamente estese, il che fa ritenere che il danno miocardico rappresentasse solo un fattore aggravante nei casi di poliomielite bulbare che giungevano a morte in fase precoce con il quadro dell'insufficienza cardiorespiratoria. L'altra componente importante era costituita dall'aumento delle resistenze periferiche, provocato dall'insufficienza respiratoria.

Alterazioni elettrocardiografiche sono state descritte, nelle prime due settimane, nel 25% dei casi di poliomielite, ma nella loro genesi possono intervenire altri fattori, oltre alla miocardite: l'ipossiemia, lo stato febbrile, le modificazioni pressorie. Solo le alterazioni persistenti per più di 2-3 settimane sono da attribuire a invasione virale del miocardio. Gli esiti positivi della vaccinazione antipoliomielitica rendono fortunatamente superato il problema di questa forma di miocardite virale.

Epatite virale

In alcuni casi di epatite virale sono stati descritti, come alterazioni caratteristiche, focolai di necrosi di fasci isolati di fibrocellule miocardiche, circondati da un'infiamma-

TAB. VII. VIRUS CHE POSSONO PROVOCARE UNA SINDROME DI TIPO INFLUENZALE

Picornavirus	Mixovirus e paramixovirus
Enterovirus	Virus dell'influenza A, B e C
Coxsackie A e B	Virus parainfluenzali
Virus ECHO	Virus RS (respiratorio sinciziale)
Poliovirus	Adenovirus
Rhinovirus	Reovirus

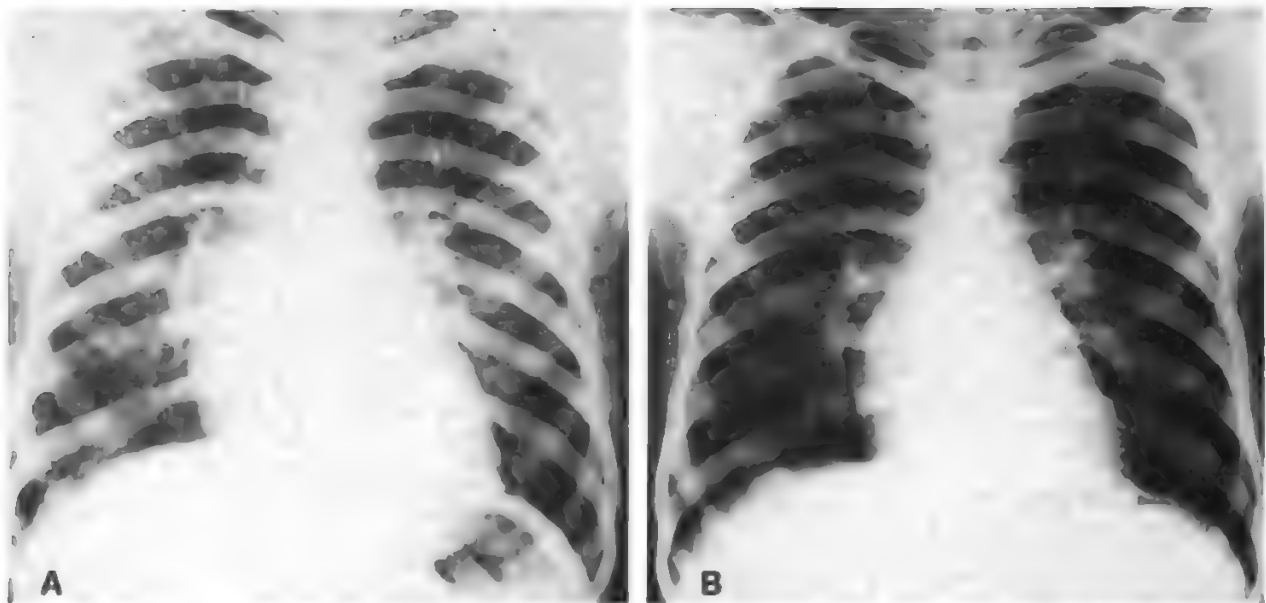



Fig. 42. Miocardite acuta da virus parainfluenzale 3, complicata da insufficienza cardiaca congestizia, in uomo di 24 anni. Esame radiografico del torace. *A)* Aumento volumetrico complessivo dell'ombra cardiaca; accentuazione della componente vascolare venosa agli ili. *B)* Controllo a distanza di dieci giorni: riduzione dei diametri cardiaci e della congestione nei campi polmonari e agli ili.

zione di tipo sieroso e da petecchie, talora a livello del sistema di conduzione.

Nel decorso dell'epatite virale, soprattutto dalla prima alla terza settimana, possono manifestarsi alterazioni elettrocardiografiche a carico dell'onda T e del segmento ST, bradicardia, battiti ventricolari prematuri. Queste alterazioni decorrono di norma asintomatiche e sono transitorie. Raramente la miocardite si manifesta invece clinicamente con dispnea, palpitazioni, dolore precordiale di tipo anginoso e con il quadro obiettivo di una cardiomegalia e dell'insufficienza cardiaca congestizia; sono stati segnalati anche casi isolati di morte improvvisa.

Mononucleosi infettiva

È frequente il rilievo di alterazioni dell'ECG, in corso di mononucleosi infettiva, mentre sono estremamente rare le forme sintomatiche dal punto di vista cardiocircolatorio. Il decorso è in genere privo di complicazioni importanti e di danni funzionali residui. I casi sintomatici possono presentare sfregamenti pericardici, soffio sistolico in area mitralica, aritmie ventricolari e vari gradi di blocco atrioventricolare. Il decorso però è in genere privo di complicazioni importanti e la risoluzione avviene senza danni funzionali residui.

Infezioni da citomegalovirus

La presenza di quadri di miocardite in corso di infezione da citomegalovirus è relativamente infrequente nell'adulto. I dati relativi all'insorgenza di miopericardite ad andamento severo e talora a esito infausto sono rari e spesso scarsamente documentati virologicamente. Nelle infezioni post-trasfusionali da citomegalovirus si osservano invece in genere alterazioni elettrocardiografiche reversibili.

Altre infezioni virali

Alterazioni elettrocardiografiche verosimilmente espressione di un processo miocarditico si possono presentare nel corso di molte altre malattie infettive: *parotite, varicella, rosolia, coriomeningite linfocitaria, rabbia* e praticamente in tutte le infezioni di origine virale. Casi di miocardite con versamento pericardico, scompenso congestizio, talora anche mortale, sono stati segnalati a seguito della *vaccinazione antivaiolosa.*

Miocardite idiopatica - Miocardite di Fiedler

È verosimile che molti casi di miocardite che si presentano con un quadro clinico simile a quello delle miocarditi virali, abbiano anch'essi la stessa etiologia da virus, anche se questa non viene documentata. Queste forme vengono identificate come *miocardite idiopatica* o *miocardite a etiologia ignota.*

In base alla sintomatologia clinica, tali miocarditi a etiologia ignota possono essere suddivise in forme maligne e forme benigne. Le forme «maligne» s'identificano con la *miocardite isolata* o *miocardite di Fiedler.*

Con la denominazione di *miocardite isolata* viene indicata, in base a una prima descrizione fattane da Fiedler nel 1899, una miocardite idiopatica non associata a pericardite o a endocardite, a insorgenza acuta e a decorso rapidamente progressivo e fatale. Le lesioni, diffuse o a tipo granulomatoso, sono limitate alle strutture interstiziali del miocardio, mentre l'endocardio e il pericardio non sono interessati: in base a questo aspetto morfologico la malattia è stata denominata anche *miocardite a cellule giganti* o *granulomatosa* e *miocardite interstiziale isolata.* Dal punto di vista morfologico è difficile la distinzione di questa forma di miocardite rispetto alla localizzazione miocardica della sarcoidosi (v.), che si può presentare anche senza o con modeste localizzazioni a carico di altri organi.

Per definizione, l'*etiologia* della miocardite di Fiedler è sconosciuta, ma vari fattori causali sono stati ipotizzati: un'infezione virale, un'infezione micotica, una reazione di tipo allergico o autoimmune, l'azione di medicamenti (sulfamidici, penicillina, emetina, sieri immuni).

aVR I aVL

V_1 V_2 V_3 V_4 V_5 V_6

II aVF III

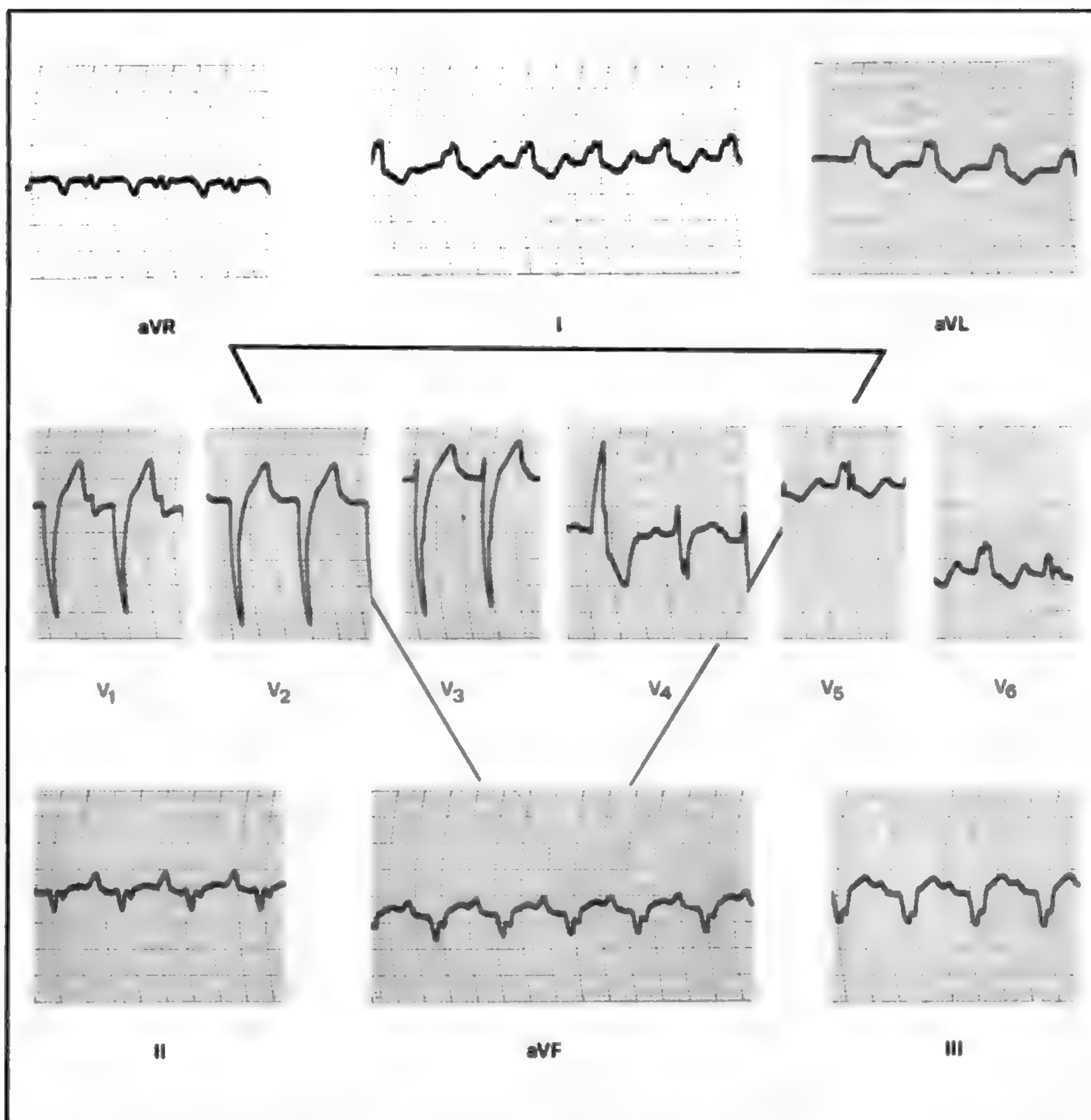



Fig. 43. Miocardite acuta da virus parainfluenzale 3, complicata da insufficienza cardiaca congestizia (stesso caso della fig. 42). ECG: tachicardia sinusale (110/min) con battiti ventricolari prematuri isolati; blocco atrioventricolare di 1° grado (PR = 0,20 sec); impegno biatriale; bassi potenziali nelle derivazioni periferiche; blocco di branca sinistra completo (QRS = 0,14 sec).

Il *quadro clinico* della miocardite di Fiedler consiste nella comparsa di dispnea, adinamia, aumento dei diametri cardiaci e manifestazioni aritmiche severe in soggetti giovani che non hanno presentato segni di un processo infettivo e non sono già affetti da cardiopatia. Spesso si accompagna febbre lieve o moderata, a decorso ricorrente. L'evoluzione è quella di uno scompenso cardiaco refrattario, spesso complicato da incidenti embolici sistemici o polmonari secondari alla dilatazione cardiaca con bassa portata circolatoria.

La *diagnosi* di miocardite isolata è evidentemente una diagnosi per esclusione, quando un fattore etiopatogenetico definito non possa essere stabilito in base a criteri clinici, biologici o immunologici.

La *terapia*, che non modifica la prognosi, è puramente sintomatica e si identifica con quella dello scompenso cardiaco severo refrattario.

Come già si è ricordato, non tutti i casi di miocardite acuta o subacuta a etiologia ignota presentano il decorso tumultuoso e fatale della miocardite di Fiedler. È stata infatti identificata una forma di *miocardite idiopatica di tipo «benigno»*, reversibile, le cui manifestazioni cliniche sono prevalentemente costituite da disturbi del ritmo cardiaco.

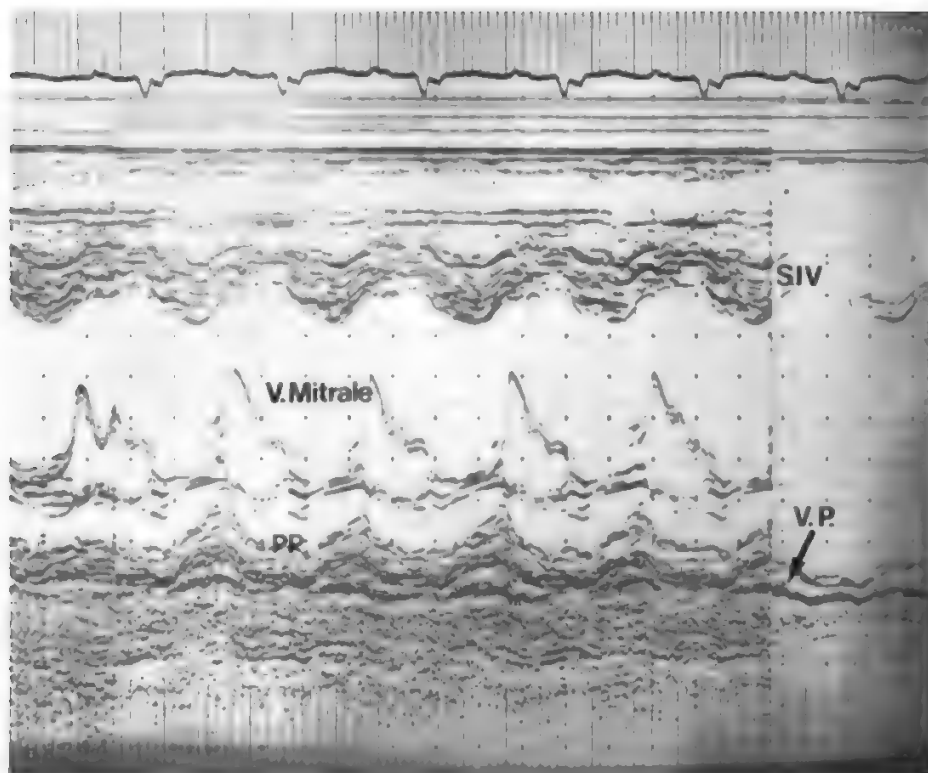



Fig. 44. Miocardite acuta da virus parainfluenzale 3, complicata da insufficienza cardiaca congestizia (stesso caso delle figg. 42 e 43). Ecocardiogramma: dilatazione e ridotta contrattilità ventricolare sinistra (diametro diastolico = 6,1 cm; diametro sistolico = 5,0 cm; Δ = 18%; valore normale ≥ 25%); versamento pericardico posteriore (V.P.). SIV) Setto interventricolare; pp) parete posteriore.

Miocarditi micotiche

In tutte le infezioni micotiche sistemiche anche il miocardio può risultare sede di lesioni di tipo granulomatoso o di ascessi micotici. Gli organismi raggiungono il miocardio o per diffusione ematogena o per contiguità dai polmoni o dal pericardio o per diffusione retrograda per via linfatica dai linfonodi mediastinici.

Le infezioni micotiche sistemiche in genere s'impiantano in soggetti con ridotta resistenza alle infezioni, spesso portatori di tumori e/o irradiati o trattati con corticosteroidi, con citostatici o con immunosoppressori. A causa del prevalere delle manifestazioni della malattia di base, non sempre risulta chiara la sintomatologia da miocardite né è possibile stabilire l'importanza prognostica di quest'ultima.

Nell'*actinomicosi* (il cui agente causale, per la verità, è oggi classificato tra i batteri e non più tra i funghi) l'interessamento miocardico è raro ma può essere clinicamente rilevante. In genere è la conseguenza dell'estensione diretta dal torace, con interessamento iniziale del pericardio e successiva formazione di un ascesso necrotizzante circondato da tessuto di granulazione. La miocardite può manifestarsi con scompenso congestizio e/o con aritmie. La stessa modalità di diffusione dell'infezione e un quadro anatomoclinico simile si possono avere anche nella *blastomicosi* e nella *criptococcosi*.

L'endocardio costituisce invece la localizzazione più frequente nelle *infezioni da candida*, nelle quali si possono però osservare anche formazioni ascessuali nel contesto del tessuto miocardico, come lesioni o indipendenti o associate a quelle endocardiche. Nel corso di tali infezioni è stato osservato un blocco atrioventricolare completo, per lesione del sistema di conduzione.

L'ECG può rimanere normale malgrado la presenza di lesioni miocardiche rilevanti, ad es. in corso di *aspergillosi*, o può presentare solo modeste alterazioni della ripolarizzazione ventricolare.

In caso di lesioni miocardiche da *coccidioidomicosi*, da *sporotricosi* e da *istoplasmosi* la sintomatologia clinica ed elettrocardiografica rimane in genere modesta o è del tutto assente.

Il trattamento delle miocarditi micotiche è prevalentemente sintomatico e deludente; nell'aspergillosi sono stati segnalati miglioramenti significativi in seguito a trattamento precoce e prolungato con anfotericina B.

Miocarditi da protozoi

Malattia di Chagas

La parassitosi cronica causata da *Trypanosoma cruzi* si manifesta nell'uomo principalmente con un quadro tipico di miocardite cronica o, più raramente, come miocardite acuta, nella fase precoce della malattia. In alcuni paesi dell'America centrale e meridionale, in particolare Brasile, Argentina e Cile, la miocardite di Chagas costituisce la forma più diffusa di cardiopatia ed è responsabile fino al 30% delle morti.

Le *alterazioni morfologiche*, nella forma acuta, possono essere focali o diffuse e consistono in necrosi delle fibre miocardiche e infiltrazione cellulare nell'interstizio. I parassiti risultano presenti solo in una parte delle fibre lese, nelle quali le alterazioni sono a carico del reticolo sarcoplasmatico e dei mitocondri, ma non delle miofibrille. Nella forma cronica, alle alterazioni sopra descritte si aggiungono processi degenerativi (degenerazione ialina, miocitolisi, frammentazione delle fibre), fibrosi miocardica riparativa e lesioni infiammatorie e degenerative a carico del sistema di conduzione e del sistema nervoso autonomo del cuore. Macroscopicamente il cuore presenta un quadro di m. dilatativa con frequente assottigliamento e dilatazione della regione apicale del ventricolo sinistro, simile a un aneurisma postinfartuale. È frequente il rilievo di trombi sia nella zona dell'apice dilatata sia nell'atrio destro.

Quanto al *meccanismo patogenetico* di questa particolare m., si ritiene attualmente che sia da attribuire non ad azione diretta del parassita ma a un meccanismo immunologico. In risposta alla diffusione di materiale antigenico derivante dalle fibre miocardiche lese dal parassita, l'organismo colpito produrrebbe anticorpi citotossici e citolitici che agirebbero, danneggiandole, anche sulle fibre miocardiche non parassitate.

Clinicamente, la *forma acuta* della miocardite di Chagas segue immediatamente alla trasmissione del protozoo a opera dell'insetto vettore. Solo in una minoranza dei soggetti infestati (viene indicata una percentuale dell'1%) la malattia si manifesta con febbre, dolori muscolari, epatosplenomegalia, miocardite e talora meningoencefalite. La miocardite è causa di tachicardia, di aritmie e d'insufficienza cardiaca. Nella maggioranza dei casi il decorso è benigno, con guarigione entro alcuni mesi. Nel 5% dei casi, quasi esclusivamente limitati alla fascia di età neonatale e infantile, l'evoluzione è invece mortale, con il quadro di una panmiocardite necrotizzante.

Dopo una fase latente di 10-30 anni dall'infestazione (che spesso può essere rimasta ignorata), in un terzo circa dei soggetti, si sviluppa il quadro clinico della *miocardite di Chagas cronica*. Il suo manifestarsi è insidioso: inizialmente consiste esclusivamente in alterazioni dell'ECG e solo in un secondo tempo si sviluppano cardiomegalia e i sintomi e segni clinici di un'insufficienza cardiaca prevalentemente destra, con rigurgito tricuspidale, che si fa progressivamente più severo e diviene infine irreversibile. Nella fase conclamata le manifestazioni aritmiche sono importanti e spiegano i frequenti episodi sincopali e i casi di morte improvvisa per fibrillazione ventricolare. Sono frequenti gli incidenti tromboembolici.

L'*alterazione elettrocardiografica* più comune (30-60% dei casi) consiste in un blocco di branca destra che spesso si associa a un emiblocco anteriore sinistro. Con minore frequenza si osservano blocchi di branca sinistra o aspetti simil-infartuali. Anche in presenza di scompenso cardiaco severo è abituale il riscontro di bradicardia. Le aritmie più frequenti consistono in battiti ventricolari prematuri multifocali, accentuati dall'esercizio fisico, episodi ricorrenti di tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale e tutti i gradi di blocco atrioventricolare.

Il *quadro ecocardiografico* è quello comune alle m. dilatative, con aumento dei volumi telediastolico e telesistolico, riduzione della frazione di eiezione e dell'accorciamento sistolico del ventricolo sinistro, spesso con dilatazione anche dell'atrio e del ventricolo destro.

La *diagnosi* di miocardite di Chagas può venire formulata, di fronte a un quadro di m. dilatativa, in base a criteri epidemiologici e alla positività dei test di laboratorio specifici (test xenodiagnostico e test di fissazione del complemento di Machado-Guerreiro).

Non si dispone di chemioterapici sicuramente efficaci nel *trattamento* della malattia di Chagas. Risultati preliminari soddisfacenti sono stati segnalati, nella forma acuta, con l'impiego, ancora sperimentale, di un nitrofurfurilidene, il nifurtimox (Lampit®). Lo scompenso dovuto a miocardite di Chagas non risponde al trattamento con digitale, che può anzi aggravare i disturbi di conduzione; sia nella forma acuta sia in quella cronica i risultati sintomatici più concreti vengono ottenuti con i diuretici o con l'impianto di un *pacemaker* artificiale, utile nei casi con patologia del nodo del seno o con disturbi della conduzione atrioventricolare clinicamente sintomatici.

V. anche: TRIPANOSOMIASI.

Toxoplasmosi

Come sede di localizzazione dell'infezione acquisita o congenita da *Toxoplasma gondii* il miocardio risulta secondo solo al sistema nervoso centrale. La disseminazione ematogena del parassita porta a invasione delle fibre miocardiche nella metà dei casi, con rottura e necrosi delle cellule parassitate accompagnata da una reazione infiammatoria interstiziale.

Nelle forme asintomatiche le lesioni miocardiche sono circoscritte, mentre nei casi mortali il danno è diffuso e porta a insufficienza cardiaca congestizia. Un quadro sintomatologico da miocardite fa parte delle manifestazioni cliniche della toxoplasmosi acuta acquisita. Una miocardite può costituire anche l'unica sequela di una pregressa infezione da toxoplasma o può essere la prima manifestazione di un'infezione rimasta a lungo asintomatica. La miocardite da toxoplasma, spesso associata a pericardite, può presentarsi come processo isolato o come parte di una malattia disseminata, che interessa vari apparati. La forma acquisita sintomatica si osserva più spesso in soggetti con deficit immunologico, secondario a trattamento con corticosteroidi o con chemioterapici antiblastici, o in corso di terapia immunodepressiva in soggetti sottoposti a trapianto renale.

In molti casi la diagnosi è la conseguenza del rilievo casuale di una cardiomegalia e di alterazioni dell'ECG compatibili con una miocardite. La possibilità di una toxoplasmosi deve quindi essere esclusa, mediante lo specifico test di fissazione del complemento, in tutti i casi di m. dilatativa, prima di accettare la definizione di forma idiopatica.

La terapia mediante associazione di pirimetamina e di sulfamidici è efficace contro il toxoplasma. Può essere però difficile eradicare le forme cistiche, e non si dispone di elementi per valutare i risultati della terapia nei confronti della miocardite. L'impiego di corticosteroidi può risultare utile nel trattamento delle aritmie e dei disturbi della conduzione.

V. anche: TOXOPLASMOSI.

Altre miocarditi da protozoi

Nella *malaria*, soprattutto nella forma da *Plasmodium falciparum*, si possono manifestare episodi anginosi e alterazioni dell'ECG conseguenti a un danno miocardico provocato da trombosi microvascolare, a sua volta dovuta a conglomerati di eritrociti parassitati. In rari casi, in corso di malaria può svilupparsi uno scompenso congestizio, ma non è documentato che una m. dilatativa possa essere l'esito di un'infezione malarica.

Alterazioni morfologiche del miocardio non accompagnate da manifestazioni cliniche, o solo con alterazioni modeste dell'ECG, e casi sporadici d'insufficienza cardiaca congestizia sono stati osservati nella *tripanosomiasi africana* e nella *leishmaniosi*.

Miocarditi da metazoi

Trichinosi

Una miocardite costituisce la complicazione più frequente e più grave della trichinosi, una tra le più diffuse infestazioni umane da elminti. Le larve di *Trichinella spiralis* invadono il miocardio e provocano una marcata reazione infiammatoria. Di norma le larve non s'incistano nel miocardio: molte vengono distrutte, altre rientrano in circolo o entrano nel sacco pericardico.

Nei *riscontri anatomopatologici* (la mortalità nella trichinosi acuta è valutata intorno al 5%) il cuore si presenta dilatato e molle; può essere presente un versamento pericardico. Microscopicamente, la lesione si presenta fondamentalmente come una miocardite interstiziale focale, con aree di degenerazione e necrosi delle fibrocellule circondate da infiltrati di linfociti e di eosinofili.

Il *quadro clinico* della miocardite si manifesta in genere nella terza settimana, in coincidenza con la regressione dei sintomi generali. La sintomatologia può rimanere alquanto sfumata e consistere semplicemente in dolori toracici. In un quarto dei casi sono presenti manifestazioni elettrocardiografiche che regrediscono in genere entro la settima settimana. Le alterazioni più frequenti consistono in appiattimento o inversione delle onde T,

slivellamento del segmento ST, basso voltaggio del complesso QRS, talora alterazioni della conduzione atrioventricolare o intraventricolare. In una parte dei casi la miocardite da trichinosi può esplodere invece con i sintomi di una grave insufficienza cardiaca congestizia con cardiomegalia enorme. La morte può sopravvenire, talora improvvisa, tra la quarta e l'ottava settimana.

La *diagnosi* etiologica è suggerita dalla presenza di eosinofilia e dalla dimostrazione di forme incistate, mediante biopsia muscolare, di solito eseguita a livello del gastrocnemio.

La *terapia* consiste fondamentalmente nel trattamento con corticosteroidi, con i quali è stato ottenuto un miglioramento costante e netto. La guarigione della miocardite può essere completa, senza danni residui.

V. anche: CARDIOCHIRURGIA (III, 806); TRICHINOSI.

Echinococcosi

L'echinococcosi in generale, e di conseguenza anche quella miocardica, è circoscritta geograficamente alle zone nelle quali è endemico l'*Echinococcus granulosus*. La fascia di età più colpita è quella dalla seconda alla quarta decade e l'incidenza maggiore si ha nei maschi.

La localizzazione di cisti idatidee nel miocardio, estremamente rara, avviene quando alcuni parassiti penetrano dall'intestino nel circolo portale, oltrepassano il filtro epatico e il circolo polmonare e, attraverso la circolazione coronarica, raggiungono il cuore. La sede d'insediamento più frequente è la parete ventricolare sinistra, ma possono essere interessati anche il setto interventricolare e il ventricolo destro. La cisti, le cui dimensioni possono andare da pochi millimetri a parecchi centimetri, di norma è solitaria ma può anche essere multipla. Può degenerare e calcificare; può rompersi dando luogo a pericardite o alla disseminazione embolica di cisti secondarie.

L'echinococcosi miocardica può rimanere completamente asintomatica e misconosciuta (nel 25% dei casi) o può essere casualmente rivelata da un esame radiologico del torace che dimostri una massa che deforma l'ombra cardiaca, particolarmente sospetta qualora presenti calcificazioni. La sintomatologia può essere secondaria a compressione esercitata dalla o dalle cisti sulle coronarie o sul miocardio stesso (ischemia, necrosi, disturbi della conduzione, aritmie) o sugli apparati valvolari. In caso di rottura di una cisti si può avere un severo collasso circolatorio (provocato da una reazione anafilattica alle proteine idatidee) con mortalità elevatissima (in media, del 77%).

In presenza di sintomi e di segni clinici o strumentali di danno miocardico, la diagnosi di echinococcosi miocardica può essere suggerita dal rilievo di cisti epatiche o polmonari. La presenza di eosinofilia e la positività dei test di emoagglutinazione e di fissazione del complemento sono utili per confermare la diagnosi. L'esame ecocardiografico, la ventricolografia e la fotoscintigrafia miocardica permetteranno di differenziare una cisti idatidea da un aneurisma miocardico.

Il trattamento chirurgico, consistente nell'escissione della o delle cisti, è indicato anche nei casi asintomatici, per il rischio di rottura spontanea delle cisti.

V. anche: CARDIOCHIRURGIA (III, 806); ECHINOCOCCOSI (V, 731).

Filariasi

Nell'infestazione da *Wuchereria bancrofti (Filaria bancrofti)*, che è endemica sulle coste della penisola arabica e in Africa, nelle regioni caldo-umide, lungo le coste, i fiumi e sui grandi laghi, le larve possono invadere il cuore e provocare una miocardite la cui gravità è tale da portare a insufficienza cardiaca. In soggetti in precedenza affetti da filariasi si possono sviluppare gradualmente manifestazioni d'insufficienza cardiaca col quadro di una m. restrittiva. L'ipotesi di un rapporto tra questa parassitosi e la fibrosi endomiocardica, ricordato nel capitolo dedicato a questa m., è tuttora oggetto di discussione.

Uno scompenso cardiaco può conseguire anche alla localizzazione miocardica di uova di vari trematodi del genere *Heterophyes*, diffusi in Estremo Oriente. Le miocarditi prodotte dalla forma larvale della *Taenia solium*, il *Cysticercus cellulosae*, o da larve di *Toxocara canis* o da *Strongyloides stercoralis* in genere si manifestano con alterazioni aspecifiche dell'ECG, ma raramente si presentano sintomatiche, con il quadro dello scompenso cardiaco.

Schistosomiasi

Le infestazioni da *Schistosoma mansoni* (diffuso in vaste zone dell'Africa tropicale e subtropicale, in Asia e in larga parte del Brasile), da *Schistosoma haematobium* (endemico in Africa, nel bacino del Nilo) e da *Schistosoma japonicum* (endemico lungo il bacino dello Yangtze), sono causa, a livello dell'apparato cardiovascolare, d'ipertensione arteriosa polmonare e di cuore polmonare cronico. È rara invece la localizzazione miocardica diretta delle uova dei parassiti con miocardite e perivasculite coronarica. Sono stati segnalati sia quadri d'insufficienza cardiaca sia alterazioni elettrocardiografiche che potrebbero essere però almeno in parte conseguenza di un effetto tossico dei medicamenti impiegati nel trattamento della schistosomiasi, costituiti prevalentemente da sali di antimonio.

Miocarditi da sostanze chimiche, da farmaci, da fattori immunoallergici e da agenti fisici

Una vasta serie di fattori chimici, farmacologici, fisici e immunoallergici può essere responsabile di un danno miocardico.

La lesione miocardica può essere *di tipo acuto* e caratterizzata da segni d'infiammazione: benché non risulti alcuna causa infettiva responsabile, il termine di miocardite è in questi casi pertanto pienamenre appropriato. Le lesioni possono regredire completamente o lasciare un danno permanente di varia importanza clinica.

Altri agenti lesivi possono invece essere causa di *alterazioni croniche*, la cui delimitazione diagnostica rispetto alle m. dilatative idiopatiche non è attualmente possibile.

In altre condizioni (ad es. per azione dell'alcol, o in seguito a trattamento con Adriamicina®) si possono osservare sia manifestazioni acute sia quadri clinici di tipo cronico. In molti casi il tipo di risposta istologica e la reversibilità o meno delle lesioni è in rapporto con la dose e la frequenza dell'esposizione all'agente lesivo.

Miocarditi da sostanze chimiche e da farmaci

L'elenco dei fattori di ordine chimico che possono essere causa di miocardite è lungo ed è comunque da ritenere provvisorio, in considerazione del sempre più esteso impiego di prodotti chimici industriali e di farmaci (tab. VIII).

Alcol. – L'alcol etilico deprime la funzione cardiaca anche quando sia ingerito da soggetti sani in quantità correntemente considerate normali. Anche per concentrazioni ematiche inferiori al limite prescritto per la guida di autoveicoli (150 mg/dl) è stata documentata una riduzione sia della contrattilità ventricolare sia della portata circolatoria e si verifica anche una dilatazione cardiaca.

Non è ancora chiarito il meccanismo di quest'azione cardiotossica acuta dell'alcol. Comunque, sia l'alcol sia il suo metabolita acetaldeide interferiscono con diverse funzioni cellulari, e precisamente: il trasporto transmembrana del calcio, la respirazione mitocondriale, le sintesi

TAB. VIII. SOSTANZE CHIMICHE E FARMACI RICONOSCIUTI COME POSSIBILE CAUSA DI DANNO MIOCARDICO

Alcol	Emetina
Ossido di carbonio	Clorochina
Arsenico e prodotti arsenicali	Ciclofosfamide
Piombo	Paracetamolo
Mercurio	Dossorubicina (Adriblastina®)
Fosforo	Daunorubicina (Daunoblastina®)
Antimonio	
Litio	*con meccanismo allergico*
Potassio	Penicillina
Idrocarburi	Sulfamidici
Veleno di scorpioni	Tetracicline
Veleno di serpenti	Streptomicina
Olio di colza (acido erucico)	Metildopa
Olio di argemone	Fenindione
Catecolamine	Fenilbutazone
Fenotiazine	Ac. paraminosalicilico

proteiche miocardiche, la funzione ATPasica miofibrillare.

Non è chiarito neppure come l'alcol possa produrre un danno miocardico cronico irreversibile. In passato era stato ipotizzato che l'uso dell'alcol potesse essere causa di lesione miocardica solo se associato a una carenza proteica: ma è ora documentato che una m. cronica da alcol si può instaurare anche in assenza di qualsiasi carenza alimentare.

È stato anche ipotizzato che il danno miocardico cronico da alcol sia la conseguenza di un'ischemia tessutale dovuta a lesioni delle piccole arterie coronarie intramurali.

L'effetto negativo dell'alcol sulla funzione miocardica è minore negli alcolisti cronici senza cardiopatia evidente, rispetto ai soggetti normali, mentre, negli alcolisti cronici nei quali già si è instaurata una lesione miocardica, anche dosi di alcol estremamente modeste producono un effetto deleterio.

Le manifestazioni cardiache da alcol vengono osservate più spesso in soggetti maschi tra i 30 e i 55 anni che abusino di vino, di birra, di superalcolici, di aperitivi, di cosiddetti amari o digestivi. La prevalenza della m. nel sesso maschile è in rapporto al più frequente — anche se non esclusivo — abuso di alcol nei maschi rispetto alle donne. È opportuno non ignorare, ai fini diagnostici, che l'etilismo cronico è attualmente rappresentato in tutte le classi economiche e sociali e che non sempre si manifesta solo con lesioni epatiche o con danno neurologico.

Le *alterazioni morfologiche* sia macroscopiche sia ultrastrutturali della cardiopatia alcolica sono aspecifiche e in tutto simili a quelle della m. dilatativa idiopatica. Questo rilievo spiega i dubbi tuttora esistenti sui rapporti tra alcol e m. dilatativa idiopatica.

La *sintomatologia* può presentarsi in modo sfumato o rendersi evidente già con il quadro dell'insufficienza cardiaca conclamata.

Nella fase iniziale è frequente che il paziente vada incontro ad episodi aritmici (soprattutto per fibrillazione o *flutter* atriali o per battiti ventricolari prematuri), o sincopali, tipicamente in seguito a una occasionale ingestione più abbondante di alcolici, in occasione del *week-end* o di festività. È stata usata a questo proposito la denominazione di *holiday heart syndrome*. Non sono eccezionali i casi di morte improvvisa e inattesa in soggetti giovani alcolisti, verosimilmente per fibrillazione ventricolare. La conferma del ruolo etiologico dell'alcol sta nella frequente scomparsa delle aritmie con l'astensione completa dalle bevande alcoliche. Nei casi più avanzati il quadro clinico è quello di un'insufficienza cardiaca in tutto sovrapponibile alla m. dilatativa idiopatica quanto a modalità di presentazione, reperti obiettivi clinici e strutturali (v. sopra, coll. 1648 e segg.).

Il quadro clinico della cardiopatia alcolica è completamente distinto dalla sindrome da carenza di tiamina conseguente all'abuso di alcol. Nel *beri-beri da alcolismo*, infatti, si ha un'insufficienza cardiaca di tipo ipercinetico caratterizzata da vasodilatazione periferica, aumento della pressione venosa centrale, portata cardiaca elevata.

La storia naturale di questi pazienti è strettamente legata al loro comportamento per quanto riguarda l'uso di alcol. Se l'abolizione delle bevande alcoliche avviene in una fase ancora iniziale della malattia, si può ottenere la regressione dei sintomi dell'insufficienza cardiaca e la normalizzazione dei diametri cardiaci. La ripresa o la continuazione dell'introduzione di alcol comporta costantemente una ripresa della sintomatologia o, rispettivamente, l'evoluzione irreversibile delle lesioni miocardiche, con insufficienza cardiaca refrattaria alla terapia. L'80% di questi pazienti giungono a morte entro tre anni per insufficienza cardiaca o crisi aritmiche o complicanze emboliche.

La *terapia* consiste principalmente, in ogni fase di evoluzione della malattia, nella completa abolizione dell'alcol e nel riposo fisico completo. Dal punto di vista medicamentoso, vale quanto è stato indicato per la m. dilatativa idiopatica. È giustificato provare ad associare tiamina, nella remota speranza che nel determinare l'insufficienza cardiaca concorra anche la sindrome tipo beriberi.

Una sindrome particolare, nel quadro della cardiopatia alcolica, dovuta ad azione tossica del *cobalto* aggiunto come stabilizzante nella birra, è stata osservata negli anni '60 in Canada, in alcune regioni degli U.S.A. e nel Belgio.

Ossido di carbonio. – Nelle intossicazioni da ossido di carbonio le manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale dominano il quadro clinico, ma spesso si associano lesioni miocardiche acute e croniche, talora mortali.

Il danno miocardico è conseguenza dell'ipossia tessutale (dovuta all'insufficiente trasporto di O_2 ai tessuti, per la maggior affinità dell'emoglobina per il CO rispetto all'O_2 e allo spostamento a sinistra della curva di dissociazione dell'emoglobina) e di un effetto tossico diretto del gas sui mitocondri miocardici. Ne risultano lesioni emorragiche (soprattutto evidenti nel subendocardio), degenerative e infiammatorie, con infiltrati focali perivascolari.

Le manifestazioni cliniche, che possono accompagnare la fase acuta dell'intossicazione o rendersi evidenti dopo diversi giorni, sono rappresentate principalmente da dolore precordiale, astenia, tachicardia sinusale, extrasistoli ventricolari, fibrillazione atriale. Nei casi più gravi si può avere bradicardia e blocco atrioventricolare. Sono frequenti alterazioni dell'ECG di tipo ischemico che, nei soggetti che sopravvivono, regrediscono in genere in una decina di giorni. Sono state documentate all'ecocardiogramma discinesie della parete ventricolare e disfunzioni dei muscoli papillari. L'intossicazione da ossido di carbonio è stata ritenuta responsabile di casi singoli di cardiopatia organica cronica.

Il trattamento dell'intossicazione da CO comprende il riposo completo, la somministrazione di ossigeno al 100% e la correzione farmacologica o con cardiostimolazione temporanea di eventuali aritmie o di alterazioni importanti della conduzione.

Arsenico e arsenicali. – I prodotti arsenicali erano largamente usati in epoca prepenicillinica nel trattamento della lue e attualmente vengono utilizzati come disinfestanti. Il danno cardiaco di cui questi prodotti possono essere causa è la conse-

guenza di un'inibizione dei sistemi enzimatici miocardici. Le alterazioni morfologiche caratteristiche sono costituite da aree multiple e confluenti di emorragie subepicardiche e subendocardiche e da infiltrati mononucleati perivascolari.

Clinicamente, la miocardite da arsenico è rivelata solo da alterazioni nella ripolarizzazione ventricolare, con prolungamento dell'intervallo QT, che regrediscono in genere nel corso di un mese, o più rapidamente, in seguito a trattamento con dimercaprolo (BAL). L'esposizione, possibile in ambiente industriale, alle arsine, il cui principale effetto tossico è costituito da una emolisi massiva, provoca dilatazione cardiaca e porta a morte per edema polmonare in un paio di giorni.

Piombo. – L'intossicazione cronica da piombo può produrre una miocardite tanto severa da portare all'insufficienza cardiaca. Più spesso peraltro le manifestazioni cardiache si limitano ad alterazioni elettocardiografiche aspecifiche reversibili.

Mercurio. – Nell'intossicazione da mercurio non sono descritte manifestazioni cardiache specifiche, ma solo alterazioni della ripolarizzazione ventricolare e allungamento dell'intervallo QT.

Fosforo. – In seguito all'ingestione di quantità tossiche di fosforo, che porta a morte entro 36 h il 30-50% dei soggetti per complicazioni cardiovascolari come shock o aritmie ventricolari, il cuore si presenta dilatato, con edema interstiziale diffuso del miocardio. Il danno miocardico è verosimilmente secondario a un'inibizione delle sintesi proteiche, alla quale conseguono un'importante depressione della contrattilità ventricolare, vasodilatazione periferica e spiccata ipotensione arteriosa. Nei pazienti nei quali il danno miocardico è di grado minore s'instaurano alterazioni elettrocardiografiche aspecifiche e reversibili.

Antimonio. – La somministrazione di preparati di antimonio, che venivano ampiamente impiegati nel trattamento della schistosomiasi (fuadina, tartaro emetico), si accompagna di regola ad alterazioni elettrocardiografiche, la cui gravità sembra proporzionale alla dose del medicamento. Le modificazioni dell'ECG consistono in appiattimento o inversione delle onde T e in un prolungamento dell'intervallo QT, che verosimilmente è responsabile di fenomeni di rientro, con aritmie ripetitive, e dei casi di morte improvvisa riportati nella letteratura. Le alterazioni dell'ECG in genere regrediscono entro 1-2 mesi dalla sospensione del medicamento.

Altre manifestazioni cardiocircolatorie provocate da preparati di antimonio sono costituite da dolori precordiali, bradicardia, ipotensione arteriosa e episodi di tachicardia ventricolare.

Fenotiazine. – L'impiego di fenotiazine può determinare alterazioni nella ripolarizzazione ventricolare, aritmie atriali e ventricolari. Fra gli psicofarmaci di questo gruppo più comunemente impiegati, quello che più frequentemente è causa di alterazioni cardiache è la tioridazina (Melleril®), più raramente ne è responsabile la clorpromazina e ancor più raramente la trifluoperazina. Il danno miocardico è dose-dipendente, benché già con dosi modeste (ad es. 200 mg/*die* di tioridazina) si possano osservare un allungamento del QT, un appiattimento o una franca inversione dell'onda T, e un aumento di potenziale dell'onda U, alterazioni peraltro tutte reversibili entro 48 h dalla sospensione dei medicamenti. In genere non si hanno alterazioni dell'onda P, né del complesso QRS né del tratto ST.

Le aritmie provocate dalle fenotiazine possono essere causa anche di morte improvvisa e sono conseguenza di un rallentamento nella conduzione e di una maggior dispersione temporale dei potenziali di azione delle fibre miocardiche, con facilitazione dei fenomeni di rientro.

Antracicline. – Alcuni recenti medicamenti antiblastici del gruppo delle antracicline (*dossorubicina* o *adriamicina* [Adriblastina®], *daunorubicina* [Rubidomicina®]) hanno rivelato, oltre a una notevole efficacia terapeutica, una cardiotossicità che non era posseduta dagli altri chemioterapici e non era stata rivelata dagli studi preclinici.

Le manifestazioni cardiache, presenti in media nell'11% dei pazienti, consistono in tachiaritmie sopraventricolari, battiti ventricolari prematuri, alterazioni nella conduzione intraventricolare, riduzione del voltaggio del complesso QRS, alterazioni aspecifiche della ripolarizzazione ventricolare. Il quadro clinico più severo è però quello di un danno miocardico diffuso che si manifesta acutamente in media 34 giorni dopo l'ultima dose del medicamento (con una variabilità da 9 a 192 giorni), con una sintomatologia simile a quella della miocardite acuta «maligna» o di una m. dilatativa a evoluzione fulminante: tachicardia, tachipnea, cardiomegalia, edema polmonare, idrotorace, congestione venosa, epatomegalia, edema periferico.

L'insufficienza cardiaca è poco sensibile alla terapia e può portare a morte in due settimane. Qualche risultato incoraggiante nel trattamento dell'insufficienza cardiaca è stato ottenuto, in casi di media gravità, con l'impiego precoce di vasodilatatori.

La base morfologica consiste in un danno miocardico grave, con riduzione numerica delle fibrocellule miocardiche e alterazioni degenerative di quelle presenti, consistenti in riduzione e lisi dei fasci di miofilamenti, rottura delle linee Z, distensione e rottura dei mitocondri.

Il danno miocardico da Adriblastina® è dose-dipendente: viene per questo raccomandato che la dose complessiva non superi i 450 mg/m². Pare che una riduzione della cardiotossicità dell'Adriblastina® (che è un glicoside) possa essere ottenuta pretrattando i pazienti con glicosidi digitalici o con tocoferolo. Sono però tuttora in corso studi clinici controllati per una necessaria conferma di queste osservazioni preliminari.

Miocarditi da fattori immunoallergici

Una miocardite su base immunoallergica, caratterizzata da eosinofilia con infiltrati perivascolari di eosinofili e di cellule giganti, si può osservare nella malattia da siero, nella reazione anafilattica e in seguito a reazioni allergiche verso sostanze chimiche e medicamenti.

Malgrado la frequenza delle manifestazioni allergiche nei confronti della *penicillina* e degli antibiotici derivati, le alterazioni a livello miocardico sono di poco rilievo, limitate a bradicardia e a modificazioni transitorie dell'ECG a carico della ripolarizzazione ventricolare.

Di maggiore importanza sono invece le conseguenze di un'ipersensibilità ai *sulfamidici*, consistenti in una miocardite allergica che si può manifestare clinicamente con un'insufficienza cardiaca severa, anche fatale. Le alterazioni elettrocardiografiche a carico della ripolarizzazione ventricolare sono poco significative e aspecifiche. Sia le modificazioni dell'ECG, sia il quadro dell'insufficienza cardiaca da miocardite possono essere ritardati rispetto all'assunzione del sulfamidico.

Le alterazioni miocardiche dovute a reazione allergica alle *tetracicline* si manifestano clinicamente con tachicardia e alterazioni nella conduzione atrioventricolare e si presentano all'osservazione anatomopatologica con dilatazione delle cavità cardiache, infiltrati diffusi interstiziali e perivascolari e degenerazione cellulare fibrinoide.

Fra i medicamenti antitubercolari, sia la *streptomicina* sia l'*acido paraminosalicilico* possono essere causa di una miocardite su base allergica. Il quadro clinico può essere particolarmente severo, con dolore toracico, aritmie, dilatazione cardiaca, scompenso refrattario.

In corso di trattamento antipertensivo con *metildopa* si può sviluppare una reazione immunoallergica con il quadro sierologico e bioptico di un'epatite da farmaci. Eccezionalmente in questi pazienti sono stati osservati casi di morte improvvisa nei quali l'esame autoptico ha rivelato una miocardite allergica insospettata.

In pazienti con ipersensibilità al *fenindione* sono descritti casi di dilatazione acuta ventricolare, tachicardia e insufficienza cardiaca. Le alterazioni elettrocardiografiche associate consistevano in basso voltaggio del complesso QRS e inversione delle onde T.

Nel *trapianto cardiaco* la reazione immunologica di rigetto dell'organo trapiantato costituisce ancora la causa principale d'insuccesso. Questa reazione è più frequente nei primi tre mesi dopo il trapianto ed è caratterizzata, istologicamente, da edema interstiziale e da infiltrati mononucleati e, clinicamente, da riduzione della *compliance* ventricolare. La reazione di rigetto al trapianto è sensibile ai trattamenti immunodepressori e viene di solito documentata nella sua evoluzione mediante biopsie endomiocardiche ripetute. La documentazione bioptica è in questi pazienti chiaramente più sensibile e specifica dei rilievi clinici, elettrocardiografici ed ecocardiografici (v. CARDIOCHIRURGIA, *trapianto di cuore*, III, 995).

Miocarditi da agenti fisici

Tipi diversi di *agenti fisici* possono essere causa di danno miocardico. La frequenza clinica di queste manifestazioni è modesta e solo eccezionalmente si osservano casi gravi.

Nel *colpo di calore*, l'insufficienza dei meccanismi di termoregolazione, dovuta all'esposizione a un'alta temperatura ambientale, si manifesta principalmente, oltre che con ipertermia, con una sintomatologia neurologica. Si accompagnano però anche alterazioni cardiovascolari quali tachicardia sinusale, ipotensione, collasso e modificazioni dell'ECG. Queste sono a carico della ripolarizzazione ventricolare (allungamento dell'intervallo QT, alterazioni del tratto ST e dell'onda T), più raramente a carico dell'atriogramma, e possono persistere per diversi mesi.

La base anatomopatologica di queste alterazioni è rappresentata da: dilatazione del cuore destro, emorragie subendocardiche e subepicardiche, edema interstiziale, degenerazione e necrosi delle fibrocellule muscolari cardiache. Quanto ai meccanismi patogenetici di queste alterazioni vengono invocati: un danno termico diretto, un danno metabolico secondario alle lesioni dei vari parenchimi, l'ipossia miocardica secondaria al collasso circolatorio e alla riduzione del flusso coronarico. Quale manifestazione del danno cellulare miocardico, si può avere un'iperenzimemia, almeno in parte di origine miocardica.

Anche in seguito a *ipotermia* si possono avere alterazioni morfologiche ed elettrocardiografiche simili. Nel corso di interventi cardiochirurgici in ipotermia il danno miocardico viene evitato grazie all'impiego di soluzioni cardioplegiche.

Arresto cardiaco, aritmie cardiache, modificazioni dell'ECG anche severe e alterazioni anatomiche a carico del cuore e dei grossi vasi possono essere provocate da *scariche elettriche* ad alto voltaggio.

L'esposizione a *radiazioni ionizzanti* a fini terapeutici (radioterapia) o per incidenti (energia nucleare) può provocare una varietà di complicazioni cardiache acute e croniche, benché il cuore sia uno degli organi più resistenti a questo genere di agenti lesivi.

Il danno miocardico è in rapporto alla dose radiante e alla frequenza d'irradiazione, alla massa miocardica irradiata e all'eventuale impiego contemporaneo di chemioterapici antitumorali. Manifestazioni clinicamente evidenti vengono osservate nel 5% ca. dei pazienti con tumori della mammella o con morbo di Hodgkin trattati con 4000-5000 rad al torace.

Il quadro clinico più frequente è quello di una pericardite subacuta o cronica di tipo costrittivo o essudativo-costrittivo, che si manifesta mesi o anni dopo l'irradiazione. In altri pazienti una fibrosi miocardica conseguente a una pancardite da radiazioni può portare a insufficienza cardiaca congestizia. Nella maggior parte dei casi il danno miocardico si esprime esclusivamente con alterazioni dell'ECG.

La base morfologica consiste: in fase acuta, in lesioni significative a livello subcellulare, infiltrati essudativi a carico del pericardio, del miocardio e dell'endocardio, e in un quadro di flogosi arteriolare; in fase tardiva, in danni a livello microvascolare, con necrosi delle cellule endoteliali, rottura di capillari, microtrombi e conseguente ischemia e fibrosi miocardica.

MIOCARDIOPATIE IN CORSO DI MALATTIE SISTEMICHE, METABOLICHE ED ENDOCRINE

Miocardiopatie infiltrative

Le m. infiltrative sono caratterizzate da deposizione e infiltrazione di particolari sostanze o di granulomi nel miocardio con conseguenti fatti degenerativi e reazioni fibrotiche del tessuto.

Tra le m. infiltrative (in questo caso si tratta di *m. non primitive*) segnaliamo quelle determinate dall'amiloidosi generalizzata, dall'emocromatosi ed emosiderosi, dalla sarcoidosi.

Le m. infiltrative possono spesso presentare sia le caratteristiche di un'eccessiva rigidità delle pareti miocardiche (e assumono in questo caso l'aspetto di una *m. restrittiva*), sia quelle di una diminuita funzione contrattile sistolica (e assumono quindi l'aspetto di una *m. congestizia*).

Qui di seguito sintetizziamo le caratteristiche cliniche peculiari di tre m. infiltrative.

Amiloidosi

La sostanza amiloide (v. AMILOIDE DEGENERAZIONE) è costituita da fibrille derivate dalle catene leggere di tipo lambda delle immunoglobuline. È la forma cosiddetta *primaria* di amiloidosi quella che coinvolge soprattutto il cuore, oltre che la lingua, il tratto gastrointestinale, i nervi, la cute, i legamenti, etc.

Le manifestazioni cliniche cardiache sono a tipo m. congestizia in ca. la metà dei casi, con cardiomegalia di modico grado, attacchi di angina in un terzo dei casi (conseguenza del coinvolgimento delle coronarie da parte dell'amiloidosi).

Un secondo tipo di manifestazioni cliniche dell'amiloidosi cardiaca, anche se meno frequente, è costituito da una m. di tipo restrittivo.

Una terza modalità di presentazione, infine, è caratterizzata da frequenti aritmie (fibrillazione atriale), e da gravi disturbi di conduzione atrioventricolare che sono causa relativamente frequente di morte improvvisa.

La biopsia di altri organi colpiti dall'amiloidosi e la biopsia del miocardio sono di grande aiuto nella diagnosi.

Il trattamento dell'amiloidosi cardiaca è del tutto inefficace; può essere utile applicare un *pacemaker* nei soggetti con disturbi di conduzione. I digitalici devono essere somministrati con grande attenzione, in quanto tali pazienti sono particolarmente sensibili alla loro azione.

La malattia è caratterizzata da una rapida progressione; la morte, soprattutto nei pazienti con manifestazioni da scompenso congestizio, avviene tra i 4 mesi e i 2 anni dall'inizio della sintomatologia cardiaca.

Per più ampi dettagli sull'amiloidosi, si rinvia alle voci AMILOIDE DEGENERAZIONE (I, 1447); AMILOIDOSI (I, 1456).

Emocromatosi ed emosiderosi

L'emocromatosi (cioè la deposizione generalizzata di ferro con danno tessutale) può essere determinata sia da una malattia familiare idiopatica (è stata trovata una associazione tra emocromatosi e gli antigeni HLA-A3 e HLA-B14), sia da condizioni di eritropoiesi inefficace, sia da malattie croniche del fegato, sia da eccessiva assunzione di ferro per molti anni; l'emosiderosi è legata soprattutto a un numero eccessivo (più di 100 in genere) di trasfusioni di sangue.

Ca. 1/3 dei pazienti con emocromatosi sviluppa segni d'interessamento cardiaco.

Le manifestazioni cliniche di m. sono correlate alla

estensione delle lesioni anatomiche. Si hanno anormalità elettrocardiografiche (alterazioni del tratto ST e dell'onda T; aritmie sopraventricolari) e manifestazioni miocardiopatiche di tipo restrittivo o di tipo congestizio, con dispnea, edemi periferici e ritmo di galoppo protodiastolico.

Qualora la deposizione di ferro nel miocardio sia molto estesa e grave, l'insufficienza cardiaca è generalmente progressiva e refrattaria alla terapia. Nelle forme di emocromatosi idiopatica, è possibile mobilizzare i depositi di ferro mediante ripetuti salassi settimanali o quindicinali. Nei pazienti con emocromatosi o con emosiderosi da politrasfusioni (ad es. nei talassemici), viene impiegata per via parenterale la desferriossamina B associata ad ac. ascorbico per via orale.

V. anche EMOCROMATOSI (V, 1366); EMOSIDEROSI (V, 1532).

Sarcoidosi

È una malattia sistemica ad etiologia sconosciuta, caratterizzata dall'infiltrazione con tessuto granulomatoso epitelioide, non caseoso, di moltissimi organi, ma soprattutto dei polmoni, dei linfonodi mediastinici, del sistema reticoloendoteliale e della cute. L'infiltrazione dei polmoni è spesso causa di fatale insufficienza del cuore destro. L'infiltrazione miocardica è stata dimostrata in più del 20% delle autopsie di soggetti affetti da sarcoidosi.

La sarcoidosi miocardica può anch'essa presentarsi con manifestazioni di tipo restrittivo o di tipo congestizio; i disturbi di conduzione, le aritmie atriali e ventricolari sono di frequente osservazione; la morte improvvisa è la più comune manifestazione della sarcoidosi miocardica.

La diagnosi di sarcoidosi miocardica può avvalersi, nei casi di assenza di manifestazioni generalizzate, della biopsia endomiocardica e della scintigrafia con ^{201}Tl.

La terapia presenta molte difficoltà: si avvale dei farmaci antiaritmici per combattere i disturbi del ritmo; l'applicazione di un *pacemaker* può essere indicata nei pazienti con disturbi della conduzione atrioventricolare, data l'alta frequenza di morte improvvisa. L'impiego di corticosteroidi (prednisone alla dose di 15 mg/*die per os*) trova indicazione per controllare la reazione infiammatoria e per limitare le aree di fibrosi miocardica.

Sono riportati nella letteratura casi di sopravvivenza fino a 15 anni; tuttavia la sarcoidosi del miocardio porta a morte la maggioranza dei pazienti in un periodo di tempo inferiore a 2 anni dall'inizio della sintomatologia cardiaca.

V. anche: SARCOIDOSI.

Altre miocardiopatie infiltrative

Altre malattie possono dare m. di tipo infiltrativo. Ne elenchiamo soltanto le più importanti, rinviando per la trattazione alle voci corrispondenti: la malattia di Fabry (v. FABRY, MALATTIA DI), le malattie da accumulo di glicogeno (v. GLICOGENOSI), le mucopolisaccaridosi (v.), la malattia di Whipple (v. WHIPPLE, MORBO DI).

Miocardiopatie metaboliche ed endocrine

Numerose malattie metaboliche ed endocrine comportano un interessamento cardiovascolare in generale e miocardico in particolare. Ci si limita alla sola citazione di tali malattie, rinviando il lettore ai corrispondenti esponenti.

Per le malattie metaboliche, v. BERI-BERI (II, 2208); KWASHIORKOR (VIII, 917); OBESITÀ; PELLAGRA.

Per le malattie endocrine, v. CUSHING, MORBO E SINDROME DI (IV, 1953); DIABETE MELLITO (IV, 2301); FEOCROMOCITOMA (VI, 1458); IPERTIROIDISMI E IPOTIROIDISMI (VIII, 254); MIXEDEMA.

Bibliografia

MIOCARDIOPATIE IN GENERALE

Adelman A. G., Wigle E. D., Felderhoff C. H., Corrigal D. M., Gilbert B. W., *Cardiovasc. Med.*, 1977, **2**, 495.
Camerini F., *III Simposio - Le miocardiopatie primitive. Atti IX Congresso Nazionale ANMCO, Firenze, 1978: Introduzione. G. Ital. Cardiol.*, 1978, **8**, suppl. 2, 29.
Fowler N. O., *Prog. Patol. Cardiovasc.*, 1971, **14**, 628.
Fowler N. O., *Diagnosis of Myocardial Diseases*, in Brest A. N. ed., *Cardiovascular Clinics*, 4/1, 1972, Davis, Philadelphia, p. 77.
Goodwin J. F., *Am. J. Cardiol.*, 1973, **32**, 341.
Goodwin J. F., *Circulation*, 1974, **50**, 210.
Goodwin J. F., *Le cardiomiopatie*, in Beretta Anguissola A., Puddu V., *Cardiologia d'oggi*, vol. 1, 1975, Ed. Medico Scientifiche, Torino, p. 331.
Goodwin J. F., Oakley C. M., *Br. Heart J.*, 1972, **34**, 545.
Kaltenbach M., Loogen F., Olsen E. G. J. eds., *Cardiomyopathies and Myocardial Biopsy*, 1978, Springer, Berlin.
Magnani B., Branzi A., *G. Ital. Cardiol.*, 1978, **8**, suppl. 2, 38.
Magnani B., Branzi A., Binetti G., Specchia S., *Insufficienza cardiaca latente nelle cardiomiopatie. Atti del Simposio Internazionale sulla Insufficienza cardiaca latente, Venezia, 1977*, 1978, Boehringer Biochemia, Milano.
Maron B. J., Roberts W. C., *Cardiomyopathies in the First Two Decades of Life*, in Brest A. N. ed., *Cardiovascular Clinics*, 11/2, 1981, Davis, Philadelphia, p. 35.
McKinney B., *Pathology of the Cardiomyopathies*, 1974, Butterworths, London.
Olsen E. G. J., *Am. Heart J.*, 1979, **98**, 385.
Perloff J. K., *Circulation*, 1971, **44**, 942.
Peters T. J., Wells G., Oakley C. M. *et al.*, *Br. Heart J.*, 1977, **39**, 1333.
Report of International Society and Federation of Cardiology/World Health Organisation. *Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies, London, December 1978.*
Roberts W. C., Ferrans V. I., *Hum. Pathol.*, 1975, **6**, 287.
Sangiorgi M., *Recenti Prog. Med.*, 1974, **57**, 515.
Silber E. N., Katz L. N., *Malattie del cuore. Malattie del miocardio*, 1980, Piccin, Padova, p. 1094.
Wigle E. D., Adelman A. G., Felderhoff C. H., *Circ. Res.*, 1974, **34/35**, suppl. II, 196.
Wolstenholme G. E. W., O'Connor M., *Cardiomyopathies, Ciba Foundation Symposium*, 1964, Churchill, London.
Wynne J., Braunwald E., *The Cardiomyopathies and Myocarditides*, in Braunwald E., *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 1980, Saunders, Philadelphia, p. 1437.

MIOCARDIOPATIA DILATATIVA

Abbasi A. S., Chahine R. A., MacAlpin R. N., Kattus A. A., *Chest*, 1973, **63**, 973.
Abelmann W. H., *Postgrad. Med. J.*, 1978, **54**, 477.
Awan N. A., Miller R. R., De Maria A. N. *et al.*, *Circulation*, 1977, **56**, 346.
Bolte H. D., Schultheiss P., *Postgrad. Med. J.*, 1978, **54**, 500.
Bovhour J. B., Lefevre M., Rozo L. *et al.*, *Ann. Cardiol. Angeol.*, 1980, **29**, 353.
Burch G. E., McDonald C. D., Walsh J. J., *Am. Heart J.*, 1971, **81**, 186.
Burch G. E., Walsh J. J., Ferrans V. J., Hibbs R., *Circulation*, 1965, **32**, 852.
Cambridge G., MacArthur C. G. C., Waterson A. P. *et al.*, *Br. Heart J.*, 1979, **41**, 692.
Camerini F., Klugmann S., Borgioni L., Salvi A., *G. Ital. Cardiol.*, 1979, suppl. 1, 20.
Chatterjee K., Parmley W. W., *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1977, **19**, 301.
Chatterjee K., Ports T., Rubin S. *et al.*, *Circulation*, 1978, **58** (suppl. 2), 28.
Cohn K., Selzer A., Kersh E. S. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1975, **35**, 461.
Colucci W., Wynne J., Holman B. L., Braunwald E., *Am. J. Cardiol.*, 1980, **45**, 337.
Corya B. C., Feigenbaum H., Rasmussen S., Black M. J., *Circulation*, 1974, **49**, 1153.
Darsee J. R., Heymsfeld S. B., *N. Engl. J. Med.*, 1981, **304**, 129.
Demakis J. G., Rahimtoola S. H., *Circulation*, 1971, **44**, 964.
Demakis J. G., Rahimtoola S. H., Sutton G. C. *et al.*, *Circulation*, 1971, **44**, 1053.

Editorial, *Lancet*, 1981, **1**, 598.
Franciosa J. A., Cohn J. N., *Circulation*, 1979, **59**, 1085.
Fuster V., Gersh B. J., Giuliani E. R. *et. al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1981, **47**, 525.
Goodwin J. F., Oakley C. M., *Br. Heart J.*, 1972, **34**, 545.
Goodwin J. F., *Am. J. Cardiol.*, 1973, **32**, 341.
Goodwin J. F., *Postgrad. Med. J.*, 1978, **54**, 431.
Greenwood R. D., Nadas A. S., Fyler D. C., *Am. Heart J.*, 1976, **92**, 549.
Ikram H., Fitzpatrick D., *Lancet*, 1981, **2**, 490.
Kirsner A. B., Hess E. V., Fowler N. O., *Am. Heart J.*, 1973, **86**, 625.
Maron B. J., Ferrans V. J., *Prog. Patol. Cardiovasc.*, 1980, **23**, 82.
Maslowski A. H., Ikram H., Nicholls M. G., Espiner E. A., *Lancet*, 1981, **1**, 71.
McDonald C. D., Burch G. E., Walsh J. J., *Am. J. Med.*, 1972, **52**, 41.
Oakley C. M., *Circ. Res.*, 1974, **34/35** (suppl. II), 11.
Oakley C. M., *Postgrad. Med. J.*, 1978, **54**, 440.
Report of International Society and Federation of Cardiology/World Health Organisation. *Task Force on Cardiomyopathies, London, December 1978.*
Robinson J. A., O'Connell J., Henkin R. E., Gunnar R. M., *Ann. Intern. Med.*, 1979, **90**, 198.
Roger P. H., Sherry S., *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1976, **19**, 235.
Schroeder J. S., *J.A.M.A.*, 1979, **24**, 2069.
Swedberg K., Hjalmarson A., Waagstein F., Wallentin I., *Br. Heart J.*, 1980, **44**, 117.
Swedberg K., Hjalmarson A., Waagstein F., Wallentin I., *Br. Heart J.*, 1980, **44**, 134.
Terribile V., Thiene G., *G. Ital. Cardiol.*, 1978, **8**, 83.
Todesco S., Gatta A., Glorioso S. *et al.*, *Acta Cardiol.*, 1979, **34**, 311.
Torp A., *Postgrad. Med. J.*, 1978, **54**, 435.
Tronconi L., Recusani F., Sgalambro A., Fea M., Specchia G., *G. Ital. Cardiol.*, 1976, **6**, 1111.
Tronconi L., Sgalambro A., Recusani F., Bramucci E., Marinoni G. P., *G. Ital. Cardiol.*, 1976, **6**, 1345.
Unverferth D. V., Magorien R. D., Lewis R. P., Leier C. V., *Am. Heart J.*, 1980, **100**, 622.
Zelis R., Flaim S. F., Moskowitz R. M., Nellis S. H., *Circulation*, 1979, **59**, 1092.

MIOCARDIOPATIA IPERTROFICA

Branzi A., Binetti G., Magnani B., *La diagnosi ecocardiografica delle cardiomiopatie ipertrofiche idiopatiche. Atti 75° Congr. S.I.M.I., Roma 1974*, 1975, Pozzi, Roma, p. 194.
Branzi A., Binetti G., Specchia S., Ferlito M., Rapezzi C., Magnani B., *Miocardiopatie ipertrofiche primarie. Atti Congresso Internazionale Ecocardiografia, Roma 1980*, Cepi, Roma, p. 115.
Braunwald E., Lambrew C. T., Rockoff S. D. *et al.*, *Circulation*, 1964, **29**/**30**, suppl. 4, 1.
Brockenbrough E. C., Braunwald E., Morrow A. G., *Circulation*, 1961, **23**, 189.
Bulkley B. H., Rouleau J., Strauss H. W., Pitt B., *N. Engl. J. Med.*, 1975, **293**, 1113.
Carter W. H., Whalen R. E., Morris J. J., Orgain E. S., *Am. Heart J.*, 1971, **82**, 180.
Ceci V., Malinconico U., Pulignano M., Milazzotto F., Masini V., *G. Ital. Cardiol.*, 1978, **8**, 111.
Chen C. H., Nabuyoshi M., Kawai C., *Am. Heart J.*, 1979, **97**, 687.
Clark C. E., Henry W. L., Epstein S. E., *N. Engl. J. Med.*, 1973, **289**, 709.
Cosio F. G., Moro C., Alonso M. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1980, **302**, 96.
Cosio F. G., Sanchez A., Vidal J. M. *et al.*, *Am. Heart J.*, 1981, **101**, 233.
Darsee J. R., Heymsefield S. B., Nutter D. O., *N. Engl. J. Med.*, 1979, **300**, 877.
Doi Y. L., McKenna W. J., Chetty S. *et al.*, *Br. Heart J.*, 1980, **44**, 150.
Doi Y. L., McKenna W. J. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1980, **45**, 6.
Dossena M. G., Cadario G., Belli C., *G. Ital. Cardiol.*, 1979, **9**, 117.
Fiddler G. I., Tajik A. J., Weidman W. H. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1978, **42**, 793.
Frank S., Braunwald E., *Circulation*, 1968, **37**, 759.
Goodwin J. F., Oakley C. M., *G. Ital. Cardiol.*, 1973, **3**, 779.
Hardarson T., De la Calzada C. S., Curiel R., Goodwin J. F., *Lancet*, 1973, **2**, 1462.
Henry W. L., Clark C. E., Epstein S. E., *Circulation*, 1973, **47**, 225.
Henry W. L., Clark C. E., Griffith J. M., Epstein S. E., *Am. J. Cardiol.*, 1975, **35**, 337.
Hubner P. J. B., Ziady G. M., Lane G. K. *et al.*, *Br. Heart J.*, 1973, **35**, 1116.
Jacono A., Iarussi D., Caso P. *et al.*, *Clin. Ter.*, 1979, **89**, 419.
Kaltenbach M., Hopf R., Kober G. *et al.*, *Verapamil Treatment of Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy*, in Kaltenbach M., Loogen F., Olsen E. G. I. eds., *Cardiomyopathy and Myocardial Biopsy*, 1978, Springer, Berlin, p. 316.
Kaltenbach M., Hopf G., Bussman W. D. *et al.*, *Br. Heart J.*, 1979, **42**, 35.
Loogen F., Kuhn H., Krelhaus W., *Natural Hystory of Hypertrophic Obstructive Cardiomiopathy and the Effect of Therapy*, in Kaltenbach M., Loogen F., Olsen E. G. J. eds., *Cardiomyopathy and Myocardial Biopsy*, 1978, Springer, Berlin, p. 286.
Magnani B., *Le cardiomiopatie ipertrofiche. Lettura. Atti 75° Congr. Soc. It. Med. Interna, Roma 1974*, Pozzi, Roma.
Maresta A., Branzi A., Binetti G., Magnani B., *Criteri angiografici di diagnosi nelle cardiomiopatie ipertrofiche idiopatiche. Atti 75° Congr. Soc. It. Med. Interna, Roma 1974*, Pozzi, Roma, p. 189.
Maron B. J., Epstein S. E., *Am. J. Cardiol.*, 1980, **45**, 141.
Maron B. J., Lipson L. C., Roberts W. C. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1978, **41**, 1133.
Maron B. J., Merril W. H., Freier P. A. *et al.*, *Circulation*, 1978, **57**, 1205.
Maron B. J., Roberts W. C., *Circulation*, 1979, **59**, 689.
Marquis Y., Gateau P., Alsac J., Laurenceau J. L., *Arch. Mal. Coeur*, 1980, **73**, 1259.
Martin R. P., Rakowski H., French J., Popp R. L., *Circulation*, 1979, **59**, 1206.
McKenna W. J., Chetty S., Oakley C. M., Goodwin J. F., *Am. J. Cardiol.*, 1980, **45**, 1.
McKenna W. J., Deanfiels J., Faruqui A. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1981, **47**, 532.
Meerschwam I. S., *Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. A Clinical Study*, 1969, Excerpta Medica Found. Ed., Amsterdam.
Oakley G. D. G., McGarry K., Limb D. G., Oakley C. M., *Br. Med. J.*, 1979, **1**, 1749.
Perloff J. K., *Am. Heart J.*, 1981, **101**, 219.
Picchio F. M., Rapezzi C., Bonvicini M., Branzi A., Magnani B., *Il quadro clinico delle cardiomiopatie ipertrofiche nell'infanzia. Atti 10° Congr. Naz. Soc. It. Cardiologia Pediatrica, Padova 1980*, (in corso di stampa).
Rosenquist M., Björck G., De Faire U. *et al.*, *Eur. J. Cardiol.*, 1980, **12**, 107.
Rossen R. M., Goodman D. J., Ingham R. E., Popp R. L., *Circulation*, 1974, **50**, 747.
Roudaut R., Clementy J., Dallocchio M., *Bordeaux Méd.*, 1981, **14**, 117.
Sanderson J. E., Traill T. A., St. John Sutton M. G. *et al.*, *Br. Heart J.*, 1978, **40**, 596.
Sanguinetti M., Branzi A., Binetti G., Maresta A., Picchio F. M., Baccarani G., Magnani B., *Valore di screening delle prove di stimolazione nella diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica idiopatica. Atti 75° Congr. Soc. It. Med. Interna, 1974*, 1975, Pozzi, Roma.
Savage D. D., Seides S. F., Clark C. E. *et al.*, *Circulation*, 1978, **58**, 402.
Savage D. D., Seides S. F., Maron B. J. *et al.*, *Circulation*, 1979, **59**, 866.
Shah P. M., Adelman A. G., Wigle E. D. *et al.*, *Circ. Res.*, 1974, **34/35**, suppl. II, 179.
Shah P. M., Sylvester L. J., *Am. J. Med.*, 1977, **62**, 830.
Somerville J., Bonham Carter R. E., *Br. Heart J.*, 1972, **34**, 58.
Somerville J., *et al.*, *Br. Heart J.*, 1980, **43**, 629.
Somerville J., Becu L., *Br. Heart J.*, 1978, **40**, 1034.
St. John Sutton M. G., Lie J. T., Anderson K. R. *et al.*, *Br. Heart J.*, 1980, **44**, 433.
Tarquini M., Santoro A., Rossini G., Borgatti E., *G. Geront.*, 1978, **26**, 265.
Ten Cate F. J., Roelandt J., *Am. Heart J.*, 1979, **97**, 762.
Thompson D. S., Naqui N., Juul S. M. *et al.*, *Br. Heart J.*, 1980, **44**, 488.
Tilmant P. Y., Lablanche J. M., Laurent J. M. *et al.*, *Arch. Mal. Coeur*, 1980, **73**, 1269.
Wang K., Gobel F. L. W., Gleason D. F., *Am. Heart J.*, 1975, **89**, 359.
Webb-Peploe M. M., Croxson R. S. *et al.*, *Postgrad. Med. J.*, 1971, suppl. 47, 93.
Wigle E. D., Adelman A. G., Felderhof C. H., *Circ. Res.*, 1974, **35**, suppl. II, 196.
Wolstenholme G. E. W., O'Connor M., eds., *Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy*, Ciba Foundation Group n. 37, 1971, Churchill, London.

MIOCARDIOPATIE RESTRITTIVE
Beck W., Schire V., *Br. Heart J.*, 1972, **34**, 915.
Becker B. J. P., Chatgidakis C. B., Van Lingen B., *Circulation*, 1953, **7**, 345.
Bell J. A., Jenkins B. S., Webb-Peploe M. M., *Br. Heart J.*, 1976, **38**, 541.
Chew C. Y. C., Ziady G. M., Raphael M. J. *et al.*, *Br. Heart J.*, 1977, **39**, 399.
Davies J. N. P., Ball J. D., *Br. Heart J.*, 1955, **17**, 337.
Dubost Ch., Maurice P., Gerbaux A. *et al.*, *Arch. Mal. Coeur*, 1977, **70**, 155.
Gerbaux A., Dubost Ch., Maurice D. *et al.*, *Ann. Méd. Interne*, 1973, **124**, 471.
Hill K. R., Still W. J. S., McKinney B., *Br. Heart J.*, 1967, **29**, 594.
Leiguen C., Fernandez F., Saudemoni J. P. *et al.*, *Arch. Mal. Coeur*, 1980, **73**, 131.
Loeffler W., *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1936, **66**, 817.
Macchi J., Santarone M., Corda G. *et al.*, *G. Ital. Cardiol.*, 1980, **10**, suppl. 1, 151.
Oakley C. M., Olsen G. E., *Br. Heart J.*, 1977, **39**, 233.
Parrillo J. E., Fauci A. S., Wolf S. M., *Ann. Intern. Med.*, 1978, **89**, 167.
Pernod J., Gerbaux A., Vervin P. *et al.*, *Arch. Mal. Coeur*, 1980, **73**, 139.
Roberts W. C., Liegler D. C., Carbone P. P., *Am. J. Med.*, 1969, **46**, 28.
Rose A. G., Uys C. J., Timme A. H., Botha J. B. C., *S. Afr. Med. J.*, 1974, **48**, 1363.
Solley G. O., Maldonado J. E., Gleich G. J. *et al.*, *Mayo Clin. Proc.*, 1976, **51**, 697.
Tripp M. E. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1981, **305**, 385.

MIOCARDITI
Abelman W. H., *N. Engl. J. Med.*, 1966, **275**, 832.
Abelman W. H., *Circulation*, 1971, **44**, 950.
Appelbaum F., Strauchen J. A., Graw R. G. jr., *Lancet*, 1976, **I**, 58.
Bergstrom K., Erikson U., Nordbring F. *et al.*, *Scand. J. Infect. Dis.*, 1970, **2**, 7.
Bieber C. P., Stinson E. B., Shumway N. E. *et al.*, *Circulation*, 1970, **41**, 753.
Brigden W., *Alcoholic Cardiomyopathy*, in Burch G. E. ed., *Cardiomyopathy*. (*Cardiovascular Clinics* vol. 4/1), 1972, Davis Co., Philadelphia, p. 188.
Brigden W., Robinson J., *Br. Med. J.*, 1964, **2**, 1283.
Burch G. E., De Pasquale N. P., *Am. J. Cardiol.*, 1969, **23**, 723.
Chandy K. G., John T. J., Cherian G., *Am. Heart J.*, 1980, **100**, 578.
Corya B. C., Black M. J., McHenry P. L., *Br. Heart J.*, 1976, **38**, 712.
Cossio P. M., Laguens R. P., Kreutzer E. *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 1977, **86**, 533.
Davies M. J., Pomerance A., Teare R. D., *Br. Heart J.*, 1975, **37**, 192.
Demakis J. G., Proskey A., Rahimtoola S. H. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1974, **80**, 293.
Dodek A., Demots H., Antonomic J. A., Hodam R. P., *Am. J. Cardiol.*, 1972, **30**, 293.
Dragatakis L. M., Klassen J., Huttner I. *et al.*, *Can. Med. Assoc. J.*, 1979, **120**, 317.
Ettinger P. O., Wu C. F., De La Cruz C. jr. *et al.*, *Am. Heart J.*, 1978, **95**, 555.
Fowler N. O., McCall D., Chou T. C. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1976, **37**, 223.
Friedman M. A., Bozdeck M. J., Billingham M. E., Rider A. K., *J.A.M.A.*, 1978, **240**, 1603.
Frishman W., Kraus M. E., Zabkar J. *et al.*, *Chest*, 1977, **72**, 535.
Gould L., Reddy C. V. R., Singh B. K., Zen B., *Angiology*, 1980, **31**, 753.
Gross D., Willens H., Zeldis S. M., *Chest*, 1981, **79**, 232.
Harkavy J., *Ann. Allergy*, 1970, **28**, 242.
Hirschman S. Z., Hammer G. S., *Am. J. Cardiol.*, 1974, **34**, 224.
Horwitz L. D., Atkins J. M., *Circulation*, 1974, **49**, 124.
Kass Wenger N., *Miocardite*, in Hurst J. W., Logue R. B., *Il cuore. Trattato di patologia e clinica cardiovascolare*, Vallardi, Milano, 1973, p. 1436.
Kawai C., Matsumori A., Kitaura Y., Takatsu T., *Viruses and the Heart: Viral Myocarditis and Cardiomyopathy*, in Yu P. N., Goodwin J. F. eds., *Progress in Cardiology 7*, 1978, Lea & Febiger, Philadelphia, p. 141.
Levi G. F., Quadri A., Ratti S., Basagni M., *Br. Heart J.*, 1977, **39**, 35.
Levine H. D., *Am. J. Med. Sci.*, 1979, **277**, 132.
Lewis D., Rainford B., Lane W., *Br. Heart J.*, 1979, **36**, 924.
Mason J. W., Billingham M. E., Ricci D. R., *Am. J. Cardiol.*, 1980, **45**, 1037.
McReynolds R. A., Gold G. L., Roberts W. C., *Am. J. Med.*, 1976, **60**, 39.
Morin Y., Daniel P., *Can. Med. Assoc. J.*, 1967, **97**, 926.
Mullick F. G., McAllister H. A., *J.A.M.A.*, 1977, **237**, 1699.
Obeyesekere I., Hermon Y., *Br. Heart J.*, 1972, **34**, 821.
Rosenbaum M. B., *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1964, **7**, 199.
Sainani G. S., Dekate M. P., Rao C. P., *Br. Heart J.*, 1975, **37**, 819.
Sands M. J. jr., Satz J. E., Turner W. E., Soloff L. A., *Ann. Intern. Med.*, 1977, **86**, 544.
Schwartz L., Sample K. A., Wigle E. D., *Am. J. Cardiol.*, 1975, **36**, 963.
Sullivan J. F., Goerge R., Bluvas R., Egan J., *Ann. Intern. Med.*, 1969, **70**, 277.
Surawicz B., Lasseter K. C., *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1970, **13**, 26.
Tilkian A., Schroeder J. S., Kao J., Hultgren H., *Am. J. Cardiol.*, 1976, **38**, 701.
Tronconi L., Sgalambro A., Recusani F., Collarini L., Venco A., *G. Ital. Cardiol.*, 1980, **10**, 1069.
Verel D., Warrack A. J. N., Potter C. W. *et al.*, *Am. Heart J.*, 1976, **92**, 290.
Wynne J., Braunwald E., *Infectious Myocarditis. Non Infectious Myocardial Damage*, in Braunwald E., *Heart Disease*, 1980, Saunders, Philadelphia, pp. 1472; 1484.

MIOCARDIOPATIE IN CORSO DI MALATTIE SISTEMICHE
Abeler V., *Am. Heart J.*, 1979, **97**, 701.
Arnett E. M. *et al.*, *Am. Heart J.*, 1975, **90**, 777.
Buja L. M., Khoi N. B., Roberts W. C., *Am. J. Cardiol.*, 1970, **26**, 394.
Hedner P., Rausing A., Steen K., Torp A., *Acta Med. Scand.*, 1975, **198**, 525.
Kyle R. A., Baynd E. D., *Medicine*, 1975, **54**, 271.
Ridolfi R. L., Bulkley B. H., Hutchins G. M., *Am. J. Med.*, 1977, **62**, 677.
Silverman K. J., Hutchins G. M., Bulkley B. H., *Circulation*, 1978, **58**, 1204.
Wynne J., Braunwald E., *Amyloidosis; Hemochromatosis and Hemosiderosis; Sarcoidosis*, in Braunwald E. ed., *Heart Disease*, 1980, Saunders, Philadelphia, pp. 1461; 1463, *bibl.*

BRUNO MAGNANI

MIOCARDIOSCLEROSI

Sin.: miocardiopatia sclerotica; miocardiofibrosi.

Con il termine miocardiosclerosi si indica un'alterazione anatomopatologica del miocardio che consiste nella più o meno diffusa sostituzione del tessuto muscolare cardiaco con tessuto connettivo fibroso.

La m. rappresenta il comune esito anatomico di varie condizioni morbose, acute o croniche, caratterizzate da processi distruttivi delle fibrocellule miocardiche. Le cause della m. sono fondamentalmente costituite: dall'*insufficienza coronarica* (v. CORONARICA INSUFFICIENZA), specialmente nella sua forma cronica non dolorosa (*m. coronarica* o cardiopatia ischemica cronica); dall'*ipertensione arteriosa* (v.), che induce un sovraccarico funzionale e un'ipertrofia del cuore, con relative alterazioni dell'irrorazione miocardica (cardiopatia ipertensiva); dalle *miocardiopatie* (v.) primitive e secondarie, che determinano lesioni infiammatorie o degenerative del tessuto contrattile (*m. miocardiopatiche*).

La m. si presenta in genere associata a ipertrofia e a dilatazione del cuore, e può dar luogo a varie manifestazioni sintomatologiche (soffi da rigurgito, tachiaritmie, disturbi della conduzione, anomalie dell'ECG, etc.) che tendono a evolvere verso l'insufficienza circolatoria (v. CUORE, IV, 1826), con modalità che dipendono essenzialmente dalle diverse cardiopatie di volta in volta alla base della m., alle quali si rimanda per una trattazione più approfondita dell'argomento.

RED.

MIOCARDITE NEONATALE: v. COXSACKIOSI (IV, 1294); MIOCARDIOPATIE.

MIOCARDITE REUMATICA: v. REUMATICA MALATTIA; v. anche: MIOCARDIOPATIE.

MIOCARDITI: v. MIOCARDIOPATIE.

MIOCHIMIA

[comp. modern. del gr. *myo-* 'muscolo' e *kŷma* 'onda']. - F. *myokymie.* - I. *myokymia.* - T. *Myokymie* - S. *miocimia.*

Le miochimie sono contrazioni transitorie o persistenti che interessano fasci muscolari, per lo più di un singolo muscolo, ma a volte diffuse in vari distretti corporei, senza o con minimo effetto motorio.

Le m. possono essere lente e continue, tanto da manifestarsi come un'ondulazione irregolare sul ventre muscolare (per es. sui muscoli gastrocnemio, bicipite, tricipite, deltoide) dopo sforzo muscolare intenso, o essere a scariche rapide e ravvicinate come sui muscoli palpebrali.

Si distinguono dalle fascicolazioni per l'assenza di associati deficit motori, di atrofie muscolari e di alterazioni elettromiografiche da denervazione.

Fisiologicamente, in genere, si manifestano dopo un'intensa attività motoria o in occasione di stress psicofisici. Possono essere presenti nel corso di malattie debilitanti, infettive, dismetaboliche (tetano, ipertiroidismi, uremia, etc.). All'elettromiografia si osserva prolungata e continua attività spontanea di potenziali di unità motoria.

Il significato clinico è dubbio: probabilmente vi è un'irritabilità, o delle cellule delle corna anteriori del midollo, o delle fibre muscolari in rapporto ad un dismetabolismo del cloruro di sodio o dell'ac. lattico, o un abnorme secrezione di acetilcolina a livello della placca neuromuscolare.

RED.

MIOCLONIE

F. *myoclonies.* - I. *myoclonias.* - T. *Myoklonien.* - S. *mioclonias.*

SOMMARIO

Definizione

Contrazioni muscolari involontarie, rapide e improvvise, generalmente asincrone, con o senza effetto motorio a seconda che il fenomeno sia esteso a uno (mioclonie *segmentarie*) o a più gruppi muscolari (m. *massive*) funzionalmente sinergici; oppure sia limitato a un solo muscolo (m. *elementari* o m. tipo) o a parte di esso (m. *parcellari*). Al limite una m. parcellare può interessare una singola unità motoria e simulare così una fascicolazione;

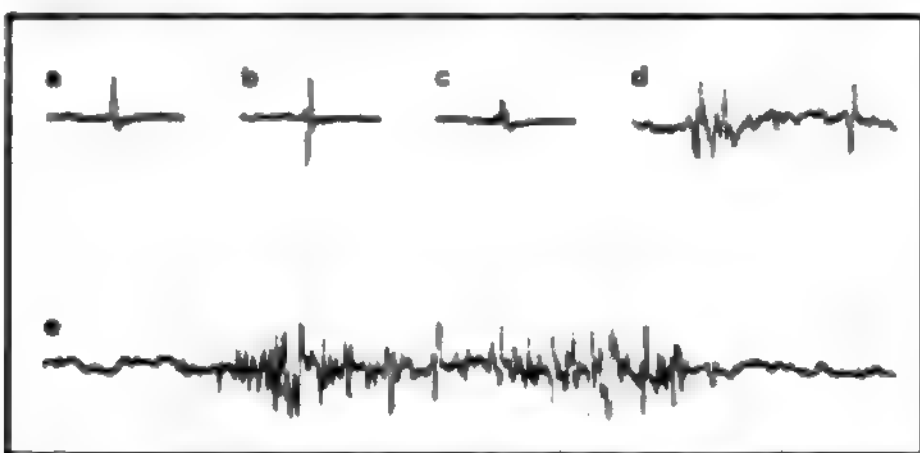



Fig. 1. Registrazione elettromiografica di m. di durata variabile da 20 msec (*a*, *b* e *c*) a 50 msec (*d* ed *e*) taratura: 100 msec; 100 microvolts.

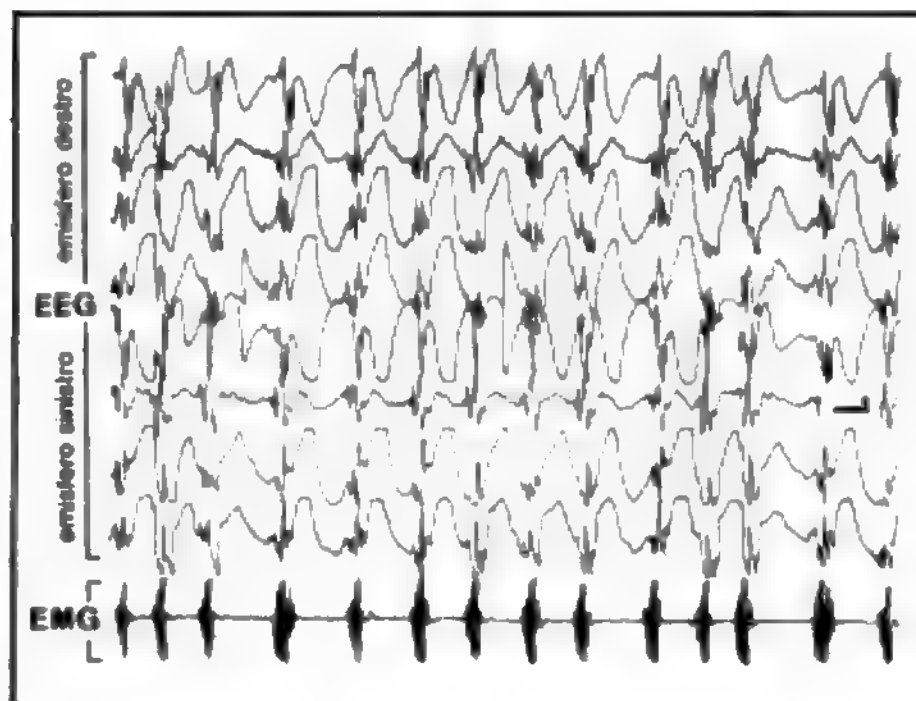



Fig. 2. Registrazione elettroencefalografica (EEG) ed elettromiografica (EMG) in un caso di leucoencefalite sclerosante subacuta. La comparsa delle m. coincide con l'insorgenza delle caratteristiche alterazioni elettroencefalografiche. Taratura EEG: 2 sec; 50 microvolts. Taratura EMG: 2 sec; 200 microvolts.

alternativamente una m. massiva può essere talmente estesa da provocare un sussulto generalizzato. Altri caratteri semeiotici distintivi delle m. sono la topografia (m. unilaterali o bilaterali), la frequenza (m. continue o intermittenti), il ritmo (m. ritmiche o aritmiche), la modalità di comparsa (m. spontanee o provocate). Elettromiograficamente le m. consistono in una scarica di potenziali di unità motoria di durata variabile (fig. 1), eventualmente accompagnata da una raffica elettroencefalografica parossistica, localizzata o diffusa (fig. 2) (v. sotto). Salvo qualche eccezione le m. scompaiono durante il sonno. Esse rappresentano un sintomo di numerose malattie del S.N.C. La loro fisiopatologia è solo scarsamente conosciuta, e i vari tentativi di classificazione debbono considerarsi parzialmente arbitrari.

Nosografia

Esistono quadri clinici più o meno complessi in cui le m. costituiscono il sintomo fondamentale. A questi quadri clinici, che definiamo sindromi miocloniche, si contrappongono numerose affezioni neurologiche in cui le m. intervengono solo in maniera accessoria, se non eccezionale. Un cenno a parte, infine, va dedicato alle *m. fisiologiche* che possono talora porre dei problemi diagnostici.

Sindromi miocloniche

Possono essere raggruppate secondo criteri etiologici (m. sintomatiche e m. essenziali); fisiopatologici (m. piramidali, extrapiramidali e segmentali); semeiotici, come il ritmo (m. ritmiche o aritmiche) o la modalità di comparsa (m. spontanee o provocate). Ai fini pratici sembra utile la seguente distinzione.

a) *Sindromi miocloniche caratterizzate da m. spontanee* la cui insorgenza, peraltro, può essere facilitata anche da determinate condizioni come l'esecuzione di un movimento o la stimolazione luminosa intermittente; oppure da stimoli non identificati, ma sempre presenti, per cui alcuni AA. (Hallett *et al.*, 1977a) contestano il concetto stesso di miocIono spontaneo e ritengono che tutte le m. siano originariamente provocate. Nonostante ciò conviene mantenere la distinzione fra m. provocate e m. spontanee. Nell'ambito di queste ultime sono state pro-

poste ulteriori suddivisioni (Gastaut), sia in rapporto alle caratteristiche semeiotiche delle m. (frequenza, durata, topografia, ritmo) che alla loro eventuale associazione con crisi epilettiche. I quadri clinici caratterizzati da m. spontanee sono assai numerosi ed eterogenei: essi comprendono le forme miocloniche dell'epilessia generalizzata (piccolo male e/o grande male); la sindrome di Lennox; la sindrome di West; le varie forme dell'epilessia mioclonica di Unverricht-Lundborg; l'epilessia parziale continua; la malattia di Lafora; le lipidosi cerebrali; l'encefalopatia mioclonica del lattante di Kinsbourne; il paramioclono multiplo di Friedreich; la malattia di Jakob-Creutzfeldt; la malattia di Jones-Nevin; l'encefalite erpetica; la leucoencefalite sclerosante subacuta; l'encefalopatia postanossica; le m. ritmiche bulbopontine (o velopalatolaringee); le m. di origine spinale; alcune intossicazioni endogene (tossicosi gravidica, insufficienza renale cronica) ed esogene (pentametilentetrazolo, teofillina, cloraloso, imipramina, piperazina, insetticidi vari, etc.); l'iperossigenazione; l'iperidratazione; la sospensione improvvisa di un trattamento barbiturico; l'ipoglicemia e l'ipocalcemia, purché di grado elevato; la carenza di Vit. B_6.

b) *Sindromi miocloniche caratterizzate da m. provocate* cui si associano, quasi sempre, m. spontanee che possono anche passare inosservate. I quadri clinici caratterizzati da m. provocate comprendono: 1) le m. massive scatenate dalla *luce* (caratteristiche dell'epilessia generalizzata cosiddetta fotosensibile) o dal *rumore* (assai più rare; si osservano soprattutto nella malattia di Tay-Sachs); 2) le sindromi caratterizzate da m. parcellari e/o segmentarie provocate dall'attività muscolare (*m. d'azione*). In particolare, le m. d'azione insorgono quando il soggetto cerca di mantenere una postura (m. posturali) o di eseguire un movimento (m. intenzionali). Esse si ripetono in maniera pseudoritmica, ma la loro ampiezza è talmente variabile da renderne abitualmente possibile la distinzione dal tremore intenzionale. A differenza di quest'ultimo, inoltre, le m. d'azione interessano contemporaneamente i muscoli agonisti e antagonisti, almeno nella maggioranza dei casi. Le m. d'azione possono osservarsi in svariate affezioni neurologiche, ma soprattutto nella sindrome di Ramsay-Hunt, nella degenerazione epatolenticolare, nell'encefalopatia postanossica, nell'intossicazione da bromuro di etile, nella pseudosclerosi di Westphal-Strümpell, etc.

Mioclonie in corso di malattie neurologiche diverse

Qualunque malattia del S.N.C. può eccezionalmente accompagnarsi, in un qualsiasi momento della sua evoluzione, a tutti i tipi di m. precedentemente descritti. Fra le eventualità principali, ricordiamo le encefaliti (primitive o secondarie e parainfettive); le sclerosi o atrofie cerebrali diffuse del neonato (malattia di Schilder, malattia di Pelizaeus-Merzbacher, leucodistrofia di Scholz), dell'adulto e del vecchio (malattia di Pick, malattia di Alzheimer, demenza senile, demenza arteriosclerotica), alcune malattie degenerative sistemiche, come la corea di Huntington e la malattia di Gilles de la Tourette, in cui le m. possono associarsi ad altri movimenti involontari patologici. Anche certe miopatie, come la malattia di McArdle, possono presentare m. In tutti questi casi, comunque, le m. costituiscono sempre un sintomo accessorio che non caratterizza in alcun modo il quadro clinico.

Mioclonie fisiologiche

Le m. fisiologiche includono anzitutto le m. *ipniche fisiologiche* che insorgono normalmente, sia durante l'addormentamento che nel corso della fase onirica del sonno, caratterizzata da movimenti oculari rapidi (REM). Trattasi di m. parcellari che interessano soprattutto i piccoli muscoli delle estremità. Assai più raramente, m. localizzate possono osservarsi anche durante la veglia, specialmente in seguito a sforzi muscolari protratti o nel mantenimento di certe posture che implicano una leggera contrazione tonica dei muscoli interessati. Da segnalare, infine, l'occorrenza di m. massive bilaterali, o sussulti, che si verificano durante il sonno, in maniera apparentemente spontanea, oppure nel corso della giornata, in seguito a uno stimolo sensoriale inaspettato che determina una reazione di sorpresa.

Fisiopatologia

Le concezioni attuali si ispirano largamente ai risultati di ricerche elettrofisiologiche eseguite nell'animale e nell'uomo. Sulla base di questi dati Halliday (1967) prospetta l'esistenza di tre tipi di m.

1) *M. piramidali*, caratterizzate da una breve scarica elettromiografica (durata < 30 msec) preceduta da una raffica elettroencefalografica parossistica localizzata nella corteccia motoria controlaterale o diffusa a tutto l'ambito encefalico. È stato successivamente affermato che l'insorgenza delle m. piramidali può verificarsi anche indipendentemente dall'integrità della via corticospinale (Halliday, 1975) e che il loro rapporto cronologico con la scarica elettroencefalografica non è necessariamente univoco. Del tutto recentemente (Hallett *et al.*, 1977a; Halliday, 1980), infine, le m. piramidali sono state ulteriormente suddivise in: *a*) m. *corticali riflesse*, abitualmente circoscritte, costantemente precedute da una raffica elettroencefalografica (ad es.: l'epilessia parziale continua), in cui i nuclei motori dei nervi cranici risultano attivati in successione rostrocaudale, dimostrando così che il fenomeno origina dalla corteccia cerebrale: in particolare, le m. compaiono dapprima nel massetere (V) quindi nella muscolatura facciale (VII) e finalmente nello sternocleidomastoideo (XI); *b*) m. *reticolari riflesse*, abitualmente generalizzate, associate, ma senza un rapporto cronologico costante, con una raffica elettroencefalografica (ad es., l'encefalopatia postanossica), in cui i nuclei motori dei nervi cranici sono attivati in successione caudorostrale, per cui è stato ipotizzato che il fenomeno origini nella formazione reticolare del bulbo, probabilmente dal nucleo gigantocellulare. In realtà, l'encefalopatia postanossica, a seconda dei casi, può essere accompagnata sia da m. corticali riflesse che da m. reticolari riflesse, presumibilmente in rapporto all'intensità e alla durata dell'anossia cerebrale (Chadwick *et al.*, 1977). Degno di nota il fatto che, indipendentemente dall'etiologia, le m. corticali riflesse sono scarsamente sensibili alle terapie, mentre le m. reticolari riflesse possono migliorare in maniera addirittura drammatica (Chadwick *et al.*, 1977).

2) *M. extrapiramidali*, caratterizzate da una scarica elettromiografica più prolungata (da 50 a 200 msec), a carattere «reclutante», abitualmente non associata a modificazioni dell'EEG fatta eccezione per la leucoencefalite sclerosante subacuta, in cui m. di tipo extrapiramidale sono accompagnate da brevi raffiche di onde lente, peraltro senza un rapporto cronologico costante. Le m. extrapiramidali comprendono (Halliday, 1980) fra le altre: *a*) le m. *ballistiche con diffusione* (Hallett *et al.*, 1977b), la cui insorgenza è generalmente correlata all'inizio di movimenti volontari rapidi (ballistici): in particolare, esse sono caratterizzate da una scarica elettromiografica di media durata (50-100 msec), spesso sincrona, nei vari

muscoli normalmente utilizzati per un determinato movimento, con «diffusione» ad altri gruppi muscolari abitualmente esclusi dall'esecuzione del movimento stesso; questo tipo di m. sarebbe caratteristico di una particolare varietà di mioclono essenziale; *b*) le m. *distoniche*, caratterizzate da una scarica elettromiografica relativamente prolungata (100-200 msec), recentemente descritte in alcuni pazienti affetti da *dystonia musculorum deformans*, in cui l'assunzione di posture forzate può essere superimposta da scosse miocloniche (Hallett *et al.*, 1977b).

3) *M. segmentali*, ritmiche, bilaterali, simmetriche, sincrone, caratterizzate da brevi scariche elettromiografiche, che si ripetono con una frequenza variabile da 40 a 130 scosse al minuto, in assenza di modificazioni dell'EEG. Le m. segmentali coinvolgono gruppi muscolari (prevalentemente flessori) innervati da uno o più segmenti contigui, spinali o troncoencefalici, indipendentemente dall'influenza dei centri nervosi superiori. Questo tipo di m. non è abitualmente modificato da stimoli sensoriali o dall'attività motoria, e persiste durante il sonno e perfino durante il coma. Trattasi di un fenomeno piuttosto raro che è stato segnalato in corso di infezioni virali, lesioni traumatiche, vascolari, neoplastiche (glioma infiltrante) del midollo spinale o del tronco encefalico.

In termini generali, le m. possono dipendere da una scarica neuronale eccessiva (ad es., epilessia parziale continua) oppure da una «liberazione» della formazione reticolare bulbare dal controllo dei centri nervosi superiori (ad es., mioclono postanossico). Nel primo caso, le m. sono accompagnate da alterazioni elettroencefalografiche parossistiche e, talvolta, da vere e proprie crisi epilettiche. Le m. da «liberazione» sarebbero dovute alla ipoattività di un sistema serotoninergico, normalmente responsabile dell'inibizione di certi riflessi troncoencefalici a stimoli sensitivi diversi (Chadwick *et al.*, 1977): in altre parole, l'insorgenza delle m. rappresenterebbe una particolare forma di iperreflessia patologica. Questa ipotesi, che presuppone una carenza cerebrale di serotonina, è indirettamente suffragata dal riscontro di una diminuita concentrazione liquorale del principale catabolita della serotonina (l'ac. 5-idrossi-indolacetico) unitamente a un drammatico effetto terapeutico della somministrazione di: *a*) L-5-idrossi-triptofano (L-5-HTP), un precursore della serotonina, la cui azione è notevolmente potenziata dalla carbidopa, un inibitore della decarbossilasi che impedisce la conversione del L-5-HTP in serotonina al di fuori del cervello, accrescendo così la disponibilità di L-5-HTP per la sintesi della serotonina a livello cerebrale; *b*) L-5-HTP associato a un inibitore delle monoaminossidasi di cui è nota la capacità di rallentare il catabolismo della serotonina; *c*) clonazepam, una benzodiazepina che determinerebbe un aumento del livello cerebrale di serotonina.

Per quanto concerne le m. epilettiche, è interessante sottolineare la scarsa utilità dei farmaci anticomiziali tradizionali (barbiturici, dintoinici, succinimidi) (Van Woert e Hwang, 1978): l'unico preparato antiepilettico sicuramente efficace è il valproato di sodio (o dipropil-acetato di sodio) il cui meccanismo di azione sarebbe dovuto a un'interferenza con il metabolismo dell'ac. γ-aminobutirrico.

Anatomia patologica

Non esiste un reperto anatomopatologico caratteristico delle sindromi miocloniche. Il quadro anatomico, infatti, varia da caso a caso in rapporto alla malattia causale. In qualche caso, infine, le m. possono verificarsi anche in assenza di lesioni anatomopatologiche dimostrabili (*mioclono essenziale*).

Terapia

Quasi esclusivamente sintomatica. I farmaci più comunemente impiegati (Van Woert e Hwang, 1978) sono: il clonazepam (15 mg/*die*), il L-5-HTP (100-1000 mg/*die*) associato a carbidopa (100-300 mg/*die*) o a un inibitore delle monoaminossidasi, e il valproato di sodio (600-1200 mg/*die*).

Bibliografia

Bonduelle M., *Rev. Neurol.*, 1968, **119**, 31.
Chadwick D. *et al.*, *Brain*, 1977, **100**, 455.
Gastaut H., *Rev. Neurol.*, 1968, **119**, 1.
Hallett M. *et al.*, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1977a, **40**, 253.
Hallett M. *et al.*, *Brain*, 1977b, **100**, 299.
Halliday A. M., *Brain*, 1967, **90**, 241.
Halliday A. M., in *Myoclonic Seizures (Excerpta Medica International Congress Series)*, 1975, Excerpta Medica, Amsterdam, n. 307, p. 1.
Halliday A. M., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1980, **49**, 93P.
Van Woert M. H., Hwang E. C., in *Clinical Neuropharmacology*, 1978, Raven Press, New York, n. 3, p. 167.

EMILIO FAVALE

MIODESOPSIE

F. *myiodésopsies*. - I. *myiodesopsias*. - T. *Myiodesopsien*. - S. *miiodesopsias*.

Le miodesopsie o «mosche volanti» [donde il nome, comp. del gr. *myôdes* 'simile a mosca' e *òpsis* 'visione'] sono espressione di opacità vitreali che proiettano la loro ombra sulla retina (v. CORPO VITREO). Anche in condizioni normali, la struttura del vitreo non è mai assolutamente omogenea dal punto di vista ottico e tali corpuscoli o filamenti vengono percepiti come ombre nere mobili soprattutto quando si guarda una superficie uniformemente illuminata, come un muro bianco, il cielo azzurro o grigio, un foglio di carta patinata. La loro percezione si accompagna spesso a movimenti oculari di ricerca e di fissazione. Nei soggetti neuroastenici sono causa di grave preoccupazione; vengono studiate, disegnate e ricercate con ossessione, mentre in realtà non hanno alcun significato patologico.

Le m. possono, però, essere anche indice di una malattia degenerativa del corpo vitreo (come nella miopia e nella senilità, nel distacco del vitreo e nella sinchisi scintillante), o indice di malattie infiammatorie uveali per essudazione proteica e leucocitaria endovitreale.

PAOLA PIVETTI PEZZI

MIODISTROFIA FETALE DEFORMANTE: v. ARTROGRIPOSI (II, 1280).

MIOEDEMA

F. *myoœdème*. - I. *myo-edema*. - T. *Muskelödem*. - S. *mioedema*.

È un segno clinico che va ricercato nel corso dell'esame obiettivo dell'apparato muscolare scheletrico e che può essere evidenziato quasi esclusivamente nella fase cachettica di affezioni diverse (neoplasie, malattie infettive prolungate, tbc, sindromi da malassorbimento, diabete grave, denutrizione, itteri protratti e anemie gravi prolungate, e in un terzo dei pazienti con mixedema). Si accompagna in genere a uno stato di ipotrofia muscolare generale, con indebolimento della forza motoria, e a una compromissione parallela del tessuto adiposo.

Il mioedema consiste in una contrazione muscolare localizzata che si manifesta sotto forma di un rialzo, per ri-

gonfiamento muscolare, subito sotto la pelle, quando si percuota bruscamente e con una certa violenza un qualsiasi muscolo volontario (ad es. il deltoide, il pettorale). La manovra da preferire, perché permette un più facile rilievo clinico, è quella consistente in un pizzicotto doloroso «a strappo» fatto a livello del ventre del muscolo bicipite brachiale: tale brusca stimolazione meccanica è immediatamente seguita da un rigonfiamento locale cordoniforme del muscolo, che si mantiene per alcuni secondi, ed è proporzionale all'intensità dello stimolo prodotto.

Si tratta di una contrazione idiomuscolare in un muscolo volontario, che si risolve completamente dopo 10-15 sec, non si diffonde e non crea onde di attivazione di altri fasci muscolari né è seguita da fascicolazioni o fibrillazione.

Il m. è una reazione propria all'eccitamento meccanico di un muscolo in sofferenza e non è provocabile con l'eccitamento elettrico.

Il rilievo di m. conferma uno stato di sofferenza di tutto l'apparato muscolare e tale stato si accompagna a un aumento dell'eccitabilità muscolare diretta, evidentemente per una modificazione dell'equilibrio elettrolitico endocellulare o della membrana delle fibrocellule muscolari.

L'elettromiografia eseguita con elettrodi monopolari sotto lo stimolo meccanico locale non ha dimostrato alcuna attività elettrica nel muscolo stimolato, e la registrazione locale del miogramma del m. mostra i caratteri di una contrazione tonica circoscritta senza espressione elettromiografica.

M. è stato rilevato anche nel corso di itteri prolungati con un tasso elevato di sali biliari nel sangue, negli alcolisti, nelle ipokaliemie croniche e nei soggetti trattati a lungo con clorpromazina anche in assenza di uno stato di denutrizione.

Delmas-Marsalet ha praticato biopsie del bicipite in soggetti con m. e stati acinetico-ipertonici provocati da clorpromazina, notando soltanto una scomparsa della normale striatura: questa alterazione regredisce dopo la sospensione del farmaco e col ritorno alla normalità del tono muscolare.

Anche il m. in corso di mixedema e di malattie debilitanti è suscettibile di regredire con il trattamento della malattia e col miglioramento delle condizioni generali. Il m., quindi, può essere considerato un indice di sofferenza muscolare che da un lato può essere reversibile, ma dall'altro può condurre all'atrofia.

Bibliografia

Adams D. R., Denny-Brown D., Pearson C. M., *Diseases of Muscle*, 1962, 2 ed., Hoerber & Harper, New York.
Crispell K. R., *Current Concepts in Hypothyroidism*, 1963, Pergamon, Oxford.
Delmas-Marsalet P., *Précis de neurologie*, 1968, Maloine, Paris.
Denny-Brown D., Pennybacker J. B., *Brain*, 1938, **61**, 311.
Salick A. I., Pearson C. M., *Neurology*, 1967, **17**, 899.

ALFONSO ALFIERI

MIOGLOBINE

F. *myoglobines.* - I. *myoglobins.* - T. *Myoglobine.* - S. *mioglobinas.*

SOMMARIO

Definizione e distribuzione in natura

Le *mioglobine* [Mb] sono pigmenti respiratori intracellulari presenti nei muscoli dei vertebrati e degli invertebrati. La loro presenza nei muscoli era stata supposta da vari AA. (Mac Munn; Mörner) sin dal 1886-1887. La dimostrazione sperimentale dell'esistenza nel muscolo di un nuovo pigmento differente dall'emoglobina, con caratteri e funzioni particolari, si è avuta (1932-1940) quando si è riusciti ad ottenere la proteina allo stato cristallino, ciò che ha permesso di studiarne in dettaglio le proprietà chimicofisiche (Theorell) e la natura chimica (Rossi-Fanelli).

La Mb è presente nei muscoli di un gran numero di animali: dai molluschi ai pesci, ai rettili, ai mammiferi. Ne sono molto più ricchi i muscoli cosiddetti *rossi*, nei quali è contenuta nel sarcoplasma che circonda le miofibrille (v. MUSCOLO). Particolarmente ricchi ne sono i muscoli deputati a contrazioni lente, ripetute e di notevole forza, come il cuore dei grossi mammiferi, i pettorali dei grossi uccelli (colombo), i muscoli delle gambe degli animali da corsa. I muscoli che si contraggono più volte in un breve intervallo di tempo, come quelli delle ali degli insetti, il cuore dei piccoli mammiferi, contengono invece poca Mb e molto citocromo (v. CITOCROMI; CITOCROMOSSIDASI). Particolarmente ricchi in Mb sono altresì i muscoli di alcuni animali, come la foca e la balena, che possono vivere per periodi di tempo più o meno lunghi senza introdurre O_2 dall'esterno. Nell'uomo adulto i muscoli striati scheletrici ne contengono, in media, 2,5 g per 100 g di tessuto secco, il cuore 1,5% e l'utero in riposo 0,30%. Si calcola che in un uomo normale del peso di 70 kg vi siano ca. 200 g di Mb e 800 g di emoglobina [Hb]. Il contenuto in Mb dei muscoli varia notevolmente con l'età: scarso nella vita intrauterina, aumenta, in genere, in seguito. Così, i muscoli addominali del feto umano (VII-VIII mese) contengono Mb nella quantità di ca. 0,6 g per 100 g di tessuto secco, ma già a ca. 1 anno di età il contenuto in Mb dei muscoli raggiunge il valore normale dell'adulto; dopo i 50 anni il contenuto in Mb del muscolo normale tende a diminuire.

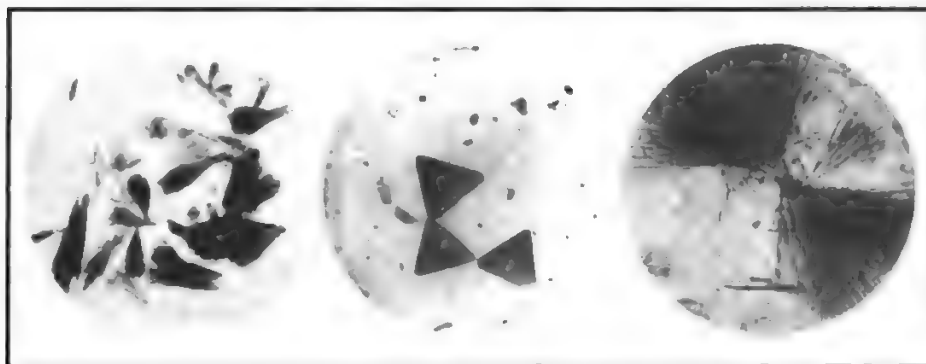
Il contenuto in Mb del muscolo è notevolmente influenzato dal grado di attività fisica del soggetto, sia negli animali che nell'uomo: gli individui allenati a sforzi fisici hanno muscoli più ricchi in Mb. Un lungo periodo di inattività riduce notevolmente il contenuto di questo pigmento nel muscolo; nell'uomo, ad es., dopo 1 mese di degenza a letto, il contenuto percentuale della Mb diminuisce in media di 1/3. Sembra che le anemie abbiano poco effetto sul contenuto in Mb dei muscoli. Le variazioni di concentrazione di Mb nel muscolo sono in relazione alle differenti esigenze del muscolo nei vari periodi della vita.

Cristallizzazione

La Mb è stata ottenuta allo stato cristallino (fig. 1) dai muscoli di cavallo, asino, bue, maiale, balena, e isolata anche dai muscoli di uomo sano e di uomo ammalato (Rossi-Fanelli).

Le Mb di animali di specie differenti sono caratterizzate da proprietà chimicofisiche diverse. Infatti presentano gradi di solubilità diversi e cristallizzano più o meno facilmente, presentando anche differenti forme cristalline (fig. 1). La Mb umana è per lo più difficile da cristallizzare.

La cristallizzazione della Mb ha permesso di studiare e di chiarire la composizione chimica e le proprietà chimicofisiche della sostanza e, mediante analisi ai raggi röntgen, la sua struttura molecolare.

Fig. 1. *A sinistra*: cristalli di Mb ottenuti da muscolo di cavallo. *Al centro*: cristalli di Mb ottenuti da muscolo di bue. *A destra*: cristalli di Mb ottenuti da muscolo umano.

TAB. I. COMPOSIZIONE IN AMINOACIDI DELLA MIOGLOBINA DI BALENA E DELLA EMOGLOBINA UMANA (RESIDUI DI AMINOACIDO/EME)

Aminoacidi	Mb	Hb
Lys	19	11
His	12	9,5
Arg	4	3
Asp	8	12,5
Thr	5	8
Ser	6	8
Glu	19	8
Pro	4	7
Gly	11	10
Ala	17	18
Cys	0	1,5
Val	8	15,5
Met	2	1,5
Leu	18	18
Tyr	3	3
Phe	6	7,5
Trp	2	1,5
Ile	9	0

Struttura chimica

Chimicamente la Mb è una *ferroprotoemeproteina* contenente lo 0,34% di Fe. Il *ferroprotoeme* ha la stessa costituzione di quello contenuto nell'Hb (v. EMOGLOBINE). La *proteina* (*globina*) presenta, invece, una composizione chimica sua particolare, differente da quella della globina dell'Hb. Tali differenze ci danno ragione delle diverse proprietà chimicofisiche e fisiologiche dei due pigmenti.

La tab. I riporta la composizione in aminoacidi della Mb di balena e dell'emoglobina umana. La sequenza della Mb di balena è riportata nella tab. II.

Fra le Mb, infine, esiste, come tra le Hb, una specificità di specie, nel senso che variano con la specie sia la forma cristallina che la composizione in aminoacidi della globina (Rossi Fanelli).

Proprietà fisiche, chimiche, chimicofisiche

Il p. m. della Mb è di 17.000, cioè ca. 1/4 di quello della Hb, fatto che spiega il perché questo pigmento passa facilmente attraverso i reni.

La struttura tridimensionale della Mb di balena è stata determinata da Kendrew e coll. con studi di cristallografia ai raggi X. La fig. 2 mostra il modello tridimensionale della Mb di balena e la disposizione dei residui di aminoacidi in zone elicoidali e non elicoidali. La forma generale della molecola e il numero di tratti di elica, che sono 8, sembrano essere caratteristiche comuni a diverse emoproteine in quanto si ritrovano sia nelle due catene dell'emoglobina che in altre Mb. Per quanto riguarda la disposizione degli aminoacidi, le catene laterali non polari sono dirette in genere verso l'interno della molecola, dal quale l'acqua è praticamente esclusa, mentre le catene polari sono disposte sulla superficie della molecola, in contatto con il solvente. L'eme, si-

TAB. II. SEQUENZA DELLA Mb DI BALENA

1 ... 10 ... 20 ... 30
H-Val-Leu-Ser-Glu-Gly-Glu-Trp-Gln-Leu-Val-Leu-His-Val-Trp-Ala-Lys-Val-Glu-Ala-Asp-Val-Ala-Gly-His-Gly-Gln-Asp-Ile-Leu-Ile-

40 ... 50 ... 60
Arg-Leu-Phe-Lys-Ser-His-Pro-Glu-Thr-Leu-Glu-Lys-Phe-Asp-Arg-Phe-Lys-His-Leu-Lys-Thr-Glu-Ala-Glu-Met-Lys-Ala-Ser-Glu-Asp-

70 ... 80 ... 90
Leu-Lys-Lys-His-Gly-Val-Thr-Val-Leu-Thr-Ala-Leu-Gly-Ala-Ile-Leu-Lys-Lys-Lys-Gly-His-His-Glu-Ala-Glu-Leu-Lys-Pro-Leu-Ala-

100 ... 110 ... 120
Gln-Ser-His-Ala-Thr-Lys-His-Lys-Ile-Pro-Ile-Lys-Tyr-Leu-Glu-Phe-Ile-Ser-Glu-Ala-Ile-Ile-His-Val-Leu-His-Ser-Arg-His-Pro-

130 ... 140 ... 150
Gly-Asn-Phe-Gly-Ala-Asp-Ala-Gln-Gly-Ala-Met-Asn-Lys-Ala-Leu-Glu-Leu-Phe-Arg-Lys-Asp-Ile-Ala-Ala-Lys-Tyr-Lys-Glu-Leu-Gly-

153
Tyr-Gln-Gly-OH

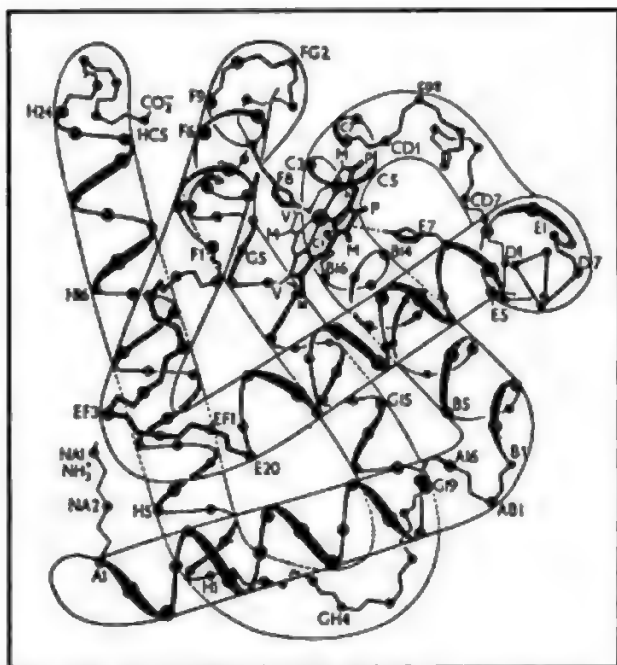



Fig. 2. Struttura tridimensionale della Mb di balena. Notare i tratti della catena con struttura ad α-elica uniti da regioni non elicate. Le lettere dell'alfabeto indicano da A ad H i vari tratti ad α-elica. I tratti di unione non elicati sono indicati da doppie lettere, tipo AB, BC, etc.

tuato in un «crepaccio» delimitato dalla catena polipeptidica vicino alla superficie della molecola, è legato alla proteina attraverso un legame covalente tra il ferro e l'imidazolo di un'istidina (istidina prossimale) e da una serie di interazioni non polari. Le catene laterali della porfirina sono tutte dirette verso l'interno della molecola ad eccezione di due residui di ac. propionico che sono in contatto con il solvente.

Nella Mb desossigenata (uno dei due derivati di interesse fisiologico) il ferro è pentacoordinato in quanto la sesta posizione di coordinazione è vuota; nella Mb ossigenata l'ossigeno si trova legato al ferro ad angolo, secondo quanto predetto da Pauling.

La Mb forma con O_2, CO_2, CO, —CN composti che hanno spettri di assorbimento simili a quelli dei rispettivi composti della Hb (v. EMOGLOBINE), ma in genere con bande meno intense e spesso spostate leggermente verso il rosso (v. fig. 3 e tab. III).

La Mb presenta un pI = 6,99 e una grande resistenza alla denaturazione con gli alcali. La Mb ha una grande affinità per l'ossigeno: a pH 7,4 e a + 37 °C la semisaturazione con l'O_2 si ha già ad una tensione di questo gas di 3,26 mmHg, mentre nelle stesse condizioni, per ottenere la semisaturazione dell'Hb, è necessaria una tensione di O_2 di 20 mmHg. L'affinità, dunque, della Mb per l'O_2 è ca. 6 volte più grande di quella dell'Hb. La curva di dissociazione della Mb ha una forma di iperbole; nella *formula di Hill* (v. EMOGLOBINE) *n* è uguale a 1:

$$Y = \frac{K p^n}{1 + K p^n}.$$

La curva di dissociazione della Mb, a differenza di quella dell'Hb (fig. 4), è poco influenzata dal pH, e dalla concentrazione salina del mezzo. Questo è di grande importanza fisiologica perché rende l'equilibrio con l'O_2 di questo pigmento del muscolo in certo qual modo indipendente dalle variazioni chimicofisiche, che continuamente hanno luogo nel muscolo in azione. La dipendenza dalla temperatura dell'affinità della Mb per l'O_2 è simile a quella dell'emoglobina ($\Delta H = -14{,}9$ kcal/mole).

Un'altra proprietà fisiologica molto importante della Mb è la grande rapidità con la quale essa può fissare e cedere l'O_2. La cinetica di reazione della Mb con l'O_2 è conforme ad una reazione semplice, e i dati possono es-

TAB. III. MASSIMI DI ASSORBIMENTO E COEFFICIENTI DI ESTINZIONE MOLARE DELLA Mb DI BALENA

Derivato		λ (massimo) nm	ε_M
Mioglobina	(Mb)	556	11.800
Ossi-Mb	(MbO_2)	581	14.600
Carbossi-Mb	(MbCO)	579	12.200
Meta-Mb acida	(Mb^+H_2O)	635	3550
Meta-Mb alcalina	(Mb^+OH^-)	582	9100
Ciano-meta-Mb	(Mb^+CN^-)	540	10.700

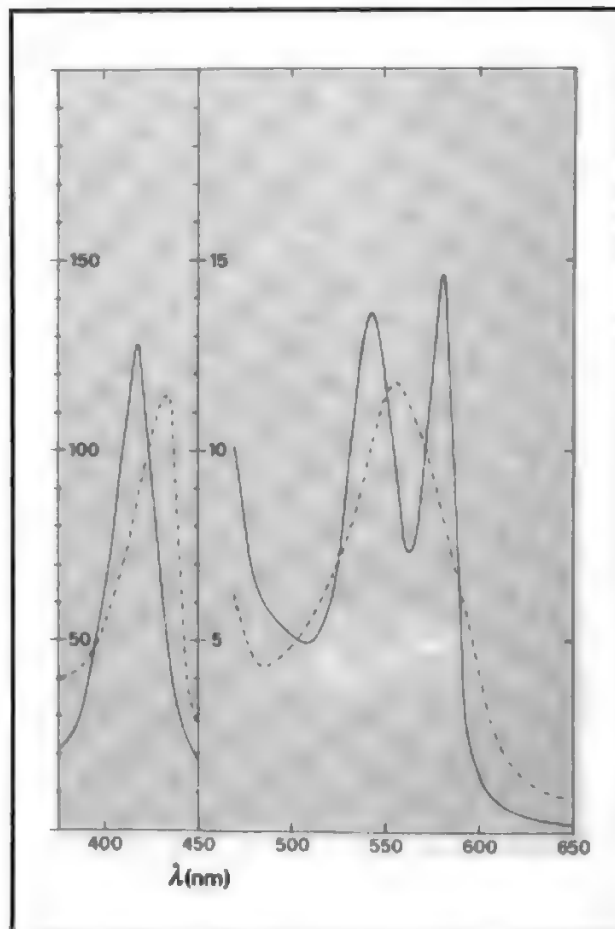



Fig. 3. La figura mostra gli spettri di assorbimento della Mb di balena in forma ossigenata (*linee continue*) ed in forma desossigenata (*linee tratteggiate*). L'ordinata indica il coefficiente di estinzione espresso in mM^{-1} cm^{-1} (p. m. equivalente 18.000 dalton).

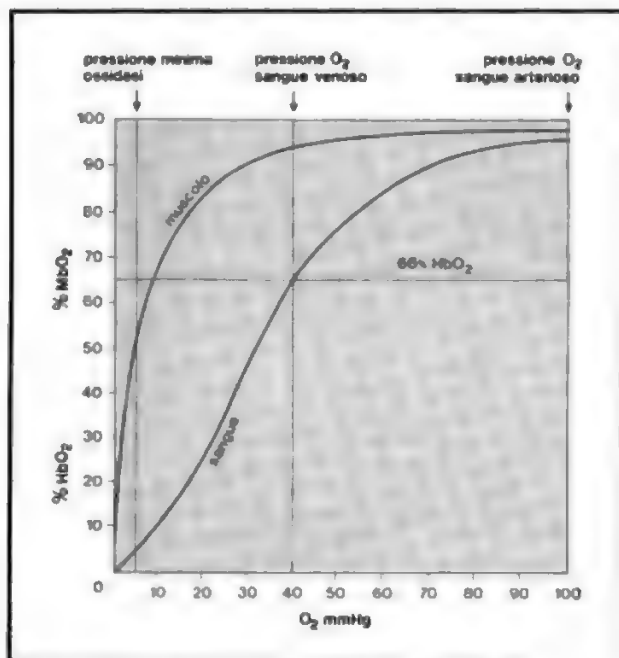
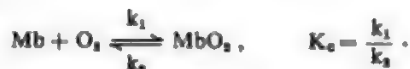



Fig. 4. Curve di dissociazione della Mb e della Hb.

sere descritti quantitativamente sulla base di uno schema del tipo:

$$Mb + O_2 \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} MbO_2, \qquad K_e = \frac{k_1}{k_2}.$$

La costante di velocità per la combinazione della Mb con l'O_2 (k_1) è ca. 10 volte maggiore rispetto a quella (iniziale) dell'emoglobina, e questo spiega, in prima approssimazione, il fatto che l'affinità della Mb per l'O_2 sia maggiore di quella dell'emoglobina.

In condizioni fisiologiche, e alle concentrazioni di proteina e di O_2 prevalenti a livello della fibra muscolare, il tempo di riequilibrazione della proteina con l'O_2 corrisponde a qualche millesimo di sec.

Funzione fisiologica

Per le sue peculiari proprietà la Mb ha nel muscolo l'*ufficio di una riserva di ossigeno fisiologicamente funzionante interposta tra i trasportatori di O_2 e i sistemi enzimatici preposti alle ossidazioni.* Tale riserva entra in azione quando ve ne sia bisogno, sia ritmicamente tra una contrazione e un'altra (specialmente in alcuni tipi di muscoli adibiti a contrazioni vigorose, lente e ripetute), sia quando, per una causa determinata, venga richiesto l'intervento di una tale riserva di O_2. Questo spiega la grande ricchezza in Mb dei muscoli di alcuni animali, come la foca e la balena, che possono vivere e muoversi per qualche tempo senza introdurre O_2 dall'esterno. Anche nell'uomo possono verificarsi condizioni nelle quali è richiesto l'intervento di una riserva di O_2. Tali condizioni possono verificarsi, ad es., in casi di fornitura difettosa di sangue arterioso (asistolie, spasmi), di anossia anemica, stagnante, istotossica, etc. È evidente che in tutti questi casi, qualunque possa essere il contenuto di Mb nell'organismo umano, questa non potrà funzionare efficacemente come serbatoio di O_2 che per un breve periodo di interruzione della fornitura di O_2. Ciò non diminuisce, pertanto, l'importanza enorme del fatto che l'organismo può, in casi di estrema emergenza, disporre per i suoi bisogni energetici di una riserva valida e provvidenziale di O_2.

Aspetti fisiopatologici

Per quanto Mb e Hb siano tanto simili tra loro, non si può parlare di una patologia della Mb che decorra parallelamente ad una patologia dell'Hb. Il contenuto in Mb dei muscoli non può essere influenzato dalle variazioni del contenuto in Hb dell'organismo, né si può pensare ad una trasformazione di un pigmento in un altro.

Osservazioni antiche e recenti hanno, peraltro, dimostrato l'esistenza di stati morbosi con sindromi ben definite e caratteristiche, nelle quali il quadro dominante è rappresentato dalla patologia della Mb. Alcune di queste sindromi si manifestano senza una causa apparente, altre sono chiaramente di natura secondaria, spesso di origine traumatica. Vi sono 2 tipi fondamentali di sindromi morbose.

a) Nel 1° tipo il muscolo cede *in toto* la Mb che passa nel sangue, dando luogo a *mioglobinemia* più o meno intensa seguita da *mioglobinuria* con conseguenti disturbi renali. Il pigmento eliminato con le urine può, in questi casi, essere identificato per mezzo di un'accurata indagine spettrofotometrica. Queste malattie sono: 1) la *mioglobinuria paralitica parossistica,* che colpisce, oltre che l'uomo, anche alcuni animali, come il cavallo, il vitello. Nell'uomo è una forma piuttosto rara, caratterizzata da crisi dolorose accompagnate da contratture muscolari con febbre e mioglobinuria. Tra gli animali è più frequente nei cavalli, i quali, quando sono colpiti da questo male, divengono inquieti, hanno profuse sudorazioni, diarree, strascicamento degli arti posteriori ed emettono urine rosse per la presenza di Mb; 2) il *mal della rada,* malattia che colpisce le popolazioni di un'insenatura lacustre tra Danzica e Königsberg, caratterizzata da dolori violenti che si iniziano agli arti inferiori e poi si propagano al tronco e agli arti superiori, sintomi deficitari di moto, comparsa di Mb nelle urine, lesioni renali per accumulo di Mb nei reni; 3) la *mioglobinuria da marcia,* che può insorgere dopo lunghe marce, caratterizzata da crisi dolorose ai lombi e alle cosce, dispnea, pesantezza dei movimenti, eliminazione di Mb con le urine; 4) le *mioglobinurie traumatiche,* che possono insorgere dopo accidenti di varia natura: da scarica di corrente elettrica ad alta tensione, in seguito a schiacciamento di vaste masse muscolari, etc. Nella II guerra mondiale si sono verificati molti casi di mioglobinuria traumatica in seguito a schiacciamento (Bywaters) per spostamenti d'aria dovuti ad esplosioni durante bombardamenti aerei.

b) L'altro tipo di sindrome è caratterizzato da una *mioglobinolisi* più o meno intensa, che può aver luogo nel muscolo stesso, o al di fuori di questo, fatto che provoca un'eliminazione di *porfirine* (v.). Ricordiamo: 1) la *mioporfirinuria,* forma che non si allontana molto, per alcuni reperti clinici, dalla comune *porfirinuria* (v.), ma che ha una patogenesi particolare e diversa da questa, perché è originariamente una malattia a carico dei muscoli, particolarmente dei muscoli della faringe, laringe, tronco, estremità prossimali degli arti, a decorso rapido e spesso mortale; 2) la *dermatomiosite,* malattia piuttosto rara, che si manifesta con lesioni diffuse e simmetriche dei muscoli e della cute, clinicamente e anatomopatologicamente simile alle forme precedenti e caratterizzata da una liberazione *in loco* di Mb, formazione di sostanza ad alto contenuto in Fe e versamento di porfirine nel sangue.

V. anche: EMOGLOBINE; EMOGLOBINURIA; MUSCOLO.

Bibliografia

Antonini E., Brunori M., *Hemoglobin and Myoglobin*, 1971, North-Holland, Amsterdam.
Biörck G., *Acta Med. Scand.*, 1949, Suppl. **226**.
Bywaters E. C., *Br. Med. J.*, 1941, **1**, 427.
MacMunn C. A., *Philos. Trans. R. Soc. London*, 1886, **171**, 235.
Millikan G. A., *Physiol. Rev.*, 1939, **19**, 503.
Mörner K. A. H., *Nord. Med.*, 1897, **30**, 1.
Rossi Fanelli A., *Arch. Sci. Med.*, 1940, **16**, 244.
Rossi Fanelli A., *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1947, **25**, 1.
Rossi Fanelli A., in *Haemoglobin Barcroft Memorial Conference*, 1949, Butterworths, London.
Rossi Fanelli A., in *The Muscle. Proc. Symposium held at Royament (France)*, 1950, Expansion Scientifique Française, Paris.
Rossi Fanelli A., *Le mioglobine*, in *Giornate biochimiche italo-franco-elvetiche*, 1955, Napoli, Suppl. *La Ricerca scientifica*.
Rossi Fanelli A., in *VII Giornate biochimiche latine*, 1963, S. Margherita Ligure, *Biochimica latina*, 1963, 288.
Rossi Fanelli A., Antonini E., Caputo A., *Adv. Protein Res.*, 1964, **19**, 73.
Rossi Fanelli A., Brunori M., *Mioglobina*, in *Enciclopedia della Chimica*, VII, 1978, USES, Firenze.
Theorell H., *Biochem. Z.*, 1932, **252**, 1.
Theorell H., *Biochem. Z.*, 1933, **268**, 46; 55; 64; 73.

ALESSANDRO ROSSI FANELLI

MIOGLOBINURIE: v. EMOGLOBINURIA (V, 1448); MIOGLOBINE; MUSCOLO, *le mioglobinurie*.

MIOMA CUTANEO: v. LEIOMIOMA (VIII, 1369).

MIOMETRIO: v. UTERO.

MIOMI

F. *myomes*. - I. *myomas*. - T. *Myome*. - S. *miomas*.

I miomi sono i tumori primitivi che si originano dal tessuto muscolare. Essi possono essere benigni o maligni. Per i tumori derivati dal tessuto muscolare liscio si usano i termini leiomioma (v.) per la forma benigna, e leiomiosarcoma (v.) per la forma maligna; i termini corrispondenti per i tumori derivati dal tessuto muscolare striato sono, rispettivamente, rabdomioma (v.) e rabdomiosarcoma (v.).

In passato veniva incluso tra questi tumori anche il mioblastoma a cellule granulose (v. MIOBLASTOMA), in quanto si pensava, erroneamente, che esso derivasse dalle cellule muscolari striate immature (mioblasti). In realtà questo tumore, secondo la teoria più accreditata, sembra origini dalle cellule di Schwann.

DOMENICO CALUORI

MIOPATIE

F. *myopathies*. - I. *myopathies*. - T. *Myopathien*. - S. *miopatías*.

È un vasto campo della patologia che negli ultimi decenni, per i progressi compiuti in genetica, biochimica, elettrofisiologia e microscopia elettronica, ha ricevuto un inquadramento nosografico più chiaro, anche se perdurano alcune incertezze e alcune forme morbose non hanno trovato ancora una loro specifica collocazione.

Con il termine miopatia vengono raggruppate in senso estensivo (Walton) un vasto numero di malattie, la cui sintomatologia è determinata da alterazioni strutturali o funzionali dei muscoli o dei tessuti interstiziali della muscolatura volontaria. Tale patologia comprende forme primitive geneticamente determinate, infiammatorie, infettive, dismetaboliche, e forme secondarie endocrine e tossiche. Sono logicamente escluse da questo capitolo tutte le atrofie muscolari legate a lesioni del S.N.C. e di quello periferico. Vi si comprendono, invece, la miastenia e le sindromi miasteniche, che pur non essendo m. in

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE MIOPATIE

Distrofie muscolari progressive
- distrofie muscolari recessive { grave (Duchenne); benigna (Becker);
- distrofie muscolari autosomiche recessive { forme cingolari; forme infantili; forme congenite;
- distrofie muscolari fascio-scapolo-omerali (Landouzy-Déjerine);
- distrofie muscolari distali (Gowers, Biemond, Welander);
- distrofia muscolare oculare (Kilch, Nevin);
- distrofia muscolare oculofaringea (Victor, Adams).

Malattie miotoniche
- distrofia miotonica (Steinert);
- miotonia congenita (Thomsen);
- paramiotonia congenita (Eulenburg);
- miotonia condrodistrofica.

Malattie infiammatorie dei muscoli
- infezioni specifiche (batteriche, virali, parassitarie);
- miopatie nelle malattie del collagene e nella sarcoidosi;
- polimiosite;
- polimialgie reumatiche.

Sindromi miasteniche
- miastenia grave;
- sindrome miastenico-miopatica (Lambert, Eaton).

Miopatie endocrine
- da disordini tiroidei:
  - a) miopatia tireotossica;
  - b) oftalmoplegia esoftalmica;
  - c) sindrome miastenica da tireotossicosi;
  - d) paralisi periodica tireotossica;
  - e) miopatia ipotiroidea;
- da disordini dell'ipofisi nell'acromegalia e nell'ipopituitarismo;
- da disfunzioni paratiroidee con iperparatiroidismo;
- da disfunzioni delle surrenali in:
  - a) sindrome di Cushing;
  - b) morbo di Addison;
  - c) iperaldosteronismo primario con ipokaliemia.

Miopatie dismetaboliche
- *forme geneticamente determinate*:
  - paralisi periodiche:
    - a) ipokaliemica;
    - b) iperkaliemica;
    - c) normokaliemica;
  - miopatie da accumulo di glicogeno;
  - mioglobinuria;
  - miopatia ipermetabolica (Luft);
  - miopatia nell'iperpiressia maligna;
- *forme acquisite*:
  - paralisi diskaliemiche da:
    - a) nefropatie;
    - b) malattie gastroenteriche;
  - miopatia uremica;
  - amiotrofia diabetica.

Miopatie tossiche
- miopatia da farmaci;
- miopatia alcolica.

Miopatie congenite di incerta classificazione
- ipotonia e miopatie congenite benigne;
- malattia a rarefazione centrale;
- miopatia nemalinica;
- miopatia mitocondriale e da deposito di lipidi;
- miopatia miotubulare.

senso stretto, trattandosi di disfunzioni a livello della placca neuromuscolare, clinicamente si manifestano pressoché esclusivamente con un'abnorme faticabilità muscolare.

Vi è poi, come detto in precedenza, un gruppo di m. ancora d'incerta classificazione.

Riportiamo, a scopo esemplificativo, uno schema completo delle m. (tab. I), rimandando alle voci specifiche per quelle forme di maggiore rilevanza clinica. V. DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE; MIASTENIA; MIOTONIA ATROFICA; MIOTONIA CONGENITA; MUSCOLO.

RED.

MIOPIA

F. *myopie.* - I. *myopia.* - T. *Myopie.* - S. *miopía.*

SOMMARIO

Definizione

Per miopia s'intende quel difetto di rifrazione in cui, in condizioni di rilasciamento massimo dell'accomodazione, l'immagine di un punto posto all'infinito si forma al davanti della retina. Su di essa si forma quindi un cerchio di diffusione, che dà un'immagine sfocata e ingrandita (fig. 1).

Dal punto di vista ottico, il punto remoto è posto a una distanza finita; quello prossimo è invece posto a una distanza inferiore rispetto al punto prossimo dell'occhio normale. Va rilevato che per punto remoto s'intende il punto più lontano che può essere visto distintamente quando l'accomodazione è rilasciata al massimo (nei soggetti emmetropi tale punto corrisponde all'infinito); per punto prossimo s'intende invece il punto più vicino che si può vedere distintamente accomodando al massimo.

Classificazione

La m. si può classificare seguendo diversi criteri:

a) a seconda dell'origine del difetto di rifrazione. In tal caso si parla di *m. assile* quando è l'asse anteroposteriore dell'occhio che è troppo lungo rispetto alla media, e di *m. d'indice* quando sono i mezzi diottrici oculari ad aumentare il loro indice di rifrazione;

b) a seconda del grado del vizio di rifrazione: *m. leggera* fino a 4 diottrie, *m. media* fino a 8-10 diottrie, *m. forte* dalle 10 alle 30 diottrie e oltre;

c) a seconda dello stato delle membrane oculari: *m. semplice* quando i costituenti dell'occhio appaiono clinicamente normali; *m. degenerativa* quando al difetto refrattivo si aggiungono alterazioni più o meno gravi delle membrane oculari, specie della tonaca vascolare e nervosa; in questo ultimo tipo si ha sempre un abnorme allungamento del bulbo oculare, prevalendo quindi la componente assile menzionata in a).

A

B

C

Fig. 1. Emmetropia e m. *A*) Occhio emmetrope: l'immagine di un punto posto all'infinito ha il suo fuoco sulla retina; *B*) m. assile; *C*) m. d'indice: l'immagine di un punto posto all'infinito ha il suo fuoco al davanti della retina.

Etiopatogenesi

La m. semplice, non superiore alle 4 diottrie, ha una trasmissione ereditaria che segue i caratteri della dominanza autosomica. La m. degenerativa segue invece una trasmissione autosomica recessiva. Nei casi associati ad altre malformazioni oculari, anch'esse trasmissibili ereditariamente secondo varie caratteristiche, la trasmissione della m. può seguire schemi diversi da quelli precedentemente indicati.

Anche la razza ha la sua importanza: infatti forme di m. degenerativa si ritrovano più frequentemente nei popoli dell'Estremo Oriente di razza gialla, negli arabi e negli ebrei; tra gli europei sono più frequenti nell'Est e nel Centro Europa, mentre sembrano essere meno frequenti in America e in Africa.

Oltre al momento etiologico legato all'ereditarietà, non vi sono altre cause certe della m. Attenzione va tuttavia posta alle abitudini di vita (alimentazione, disvitaminosi, lavoro) e all'ambiente.

Per quanto riguarda la patogenesi della m., il meccanismo più frequente è un alterato rapporto tra lunghezza del bulbo e potere di rifrazione dei mezzi diottrici.

Come cause accessorie, in rapporto con i mezzi diottrici, possiamo ritrovare un'aumentata curvatura corneale, spesso associata ad astigmatismo; un aumento dell'indice di rifrazione del cristallino come nelle cataratte iniziali; una dislocazione in avanti del cristallino; uno spasmo del muscolo ciliare; un traumatismo che porta a una m. traumatica transitoria di ancora incerta interpretazione; l'intossicazione da farmaci (sulfamidici); l'iperglicemia (che provoca un aumento dell'indice di rifrazione del cristallino); la m. dei piloti d'aereo e la m. notturna. La m. nel buftalmo (glaucoma infantile) è dovuta a una distensione della tonaca fibrosa dell'occhio (sclera e cornea) sotto la spinta dell'aumentata tensione endoculare, con conseguente aumento dell'asse anteroposteriore del bulbo.

Un'ipertonia del muscolo ciliare, favorita da un eccessivo lavoro accomodativo, può causare condizioni temporanee di falsa ametropia (*m. apparente*).

Anatomia patologica

Nella m. semplice, quando l'allungamento dell'asse anteroposteriore del bulbo o l'aumento del potere di rifrazione del sistema diottrico sono limitati, le modificazioni a carico delle strutture oculari sono talmente esigue da poter considerare l'occhio come anatomopatologicamente normale.

Invece nel caso della m. patologica o degenerativa le alterazioni oculari sono considerevoli, e colpiscono soprattutto la sclera, la coroide, la retina, il nervo ottico e il vitreo (fig. 2).

A. von Graefe descrisse per primo le alterazioni del polo posteriore in corso di m., e le denominò «sclero-coroidite posteriore», attribuendo loro un'etiologia infiammatoria. Oggi sappiamo invece che si tratta sempre di lesioni di tipo degenerativo.

A carico della sclera, è presente un assottigliamento diffuso,

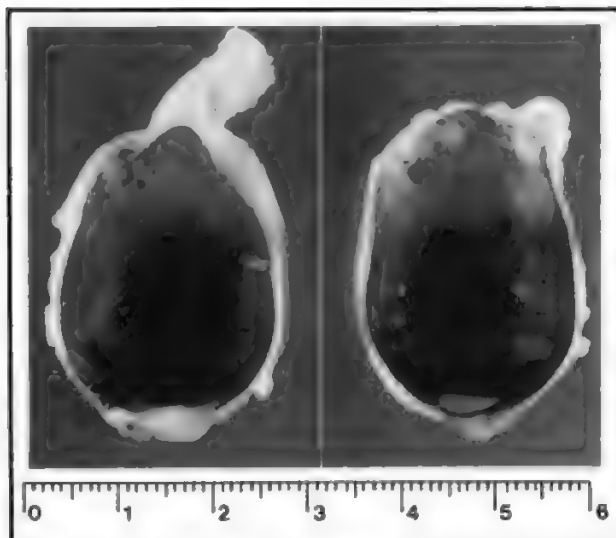



Fig. 2. M. degenerativa di grado elevato. Il reperto anatomopatologico dimostra le due metà di un bulbo miope (sezionato lungo un piano sagittale) viste dall'interno. Si nota l'abnorme lunghezza del bulbo, la presenza di un'ectasia sclerale a livello del polo posteriore (stafiloma postico) con un'atrofia quasi totale della coroide e della retina. (*Preparato del Prof. L. Giarelli*).

particolarmente marcato nel segmento posteriore, dove spesso si formano degli stafilomi. L'assottigliamento è frequente dal lato nasale della papilla, ma l'ectasia stafilomatosa è più comune a livello del polo posteriore (stafiloma postico). Tale assottigliamento è di origine distrofica.

La coroide va incontro a fatti degenerativi che consistono in un assottigliamento *in toto*, e particolarmente in zone di atrofia della coriocapillare o di atrofia di tutti gli strati coroideali (fig. 3).

A carico della retina si hanno alterazioni di tipo distrofico determinate dalle modificazioni che si verificano nella coroide. Il primo a soffrirne è lo strato dell'epitelio pigmentato, in cui fatti atrofici si associano a fatti di proliferazione, specie nella regione del polo posteriore, dove, in presenza di deiscenze della membrana di Bruch e di emorragie coroideali, si formano dei conglomerati di pigmento che si apprezzano oftalmoscopicamente e prendono il nome di chiazze di Fuchs. Il neuroepitelio e lo strato nucleare esterno vanno incontro a fenomeni di assottigliamento e di atrofia. La periferia retinica subisce invece fenomeni degenerativi di vario aspetto.

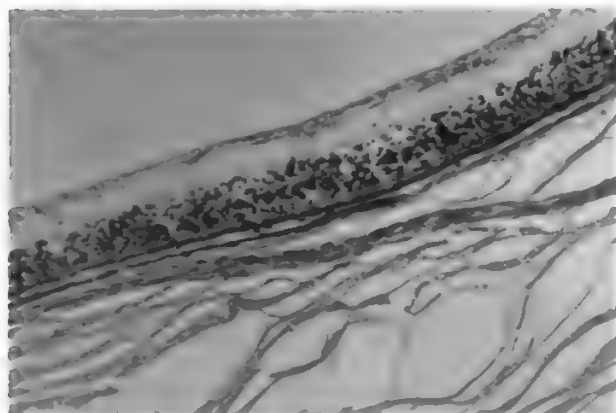



Fig. 3. M. degenerativa. Il preparato istologico dimostra l'atrofia della sclera, con grave dissociazione delle fibre, e l'atrofia della coroide. La retina appare anche essa atrofica, con confusione degli strati e scomparsa delle cellule ganglionari. (*Preparato del Prof. L. Giarelli*).

Il nervo ottico di per sé non va incontro a particolari alterazioni. La papilla ottica invece assume nel miope di grado elevato aspetti particolari. Essa è più grande del normale e, a causa della maggior obliquità di ingresso del nervo ottico attraverso la sclera, è spesso contornata, dal lato temporale, dal cono miopico. Ciò è dovuto al fatto che coroide, membrana di Bruch ed epitelio pigmentato della retina spesso terminano a distanza dal margine della papilla. Dal lato nasale della papilla la retina può superare il margine stesso della papilla e sovrapporsi ad essa.

Il vitreo, nel miope, va incontro a fatti degenerativi simili a quelli presenti nella senilità.

Il segmento anteriore nel miope non subisce particolari alterazioni: talvolta, il muscolo ciliare può andare incontro ad un'atrofia «da disuso», dovuta al fatto che il miope che non fa uso di lenti correttive non utilizza l'accomodazione nella visione da vicino.

Clinica

Il sintomo principale nella m. semplice è la deficiente visione da lontano. Ma nei piccoli difetti refrattivi tale condizione può essere migliorata da un volontario restringimento della rima palpebrale a mo' di fessura stenopeica capace di aumentare l'ampiezza focale del sistema ottico oculare. Il *visus*, dopo opportuna correzione ottica, è normale. Da vicino il miope non avrà bisogno di accomodare e questo lo renderà particolarmente adatto per i lavori minuti; la mancanza però del normale sinergismo tra accomodazione e convergenza può essere causa di alterazioni dell'equilibrio muscolare necessario alla visione binoculare e, conseguentemente, di uno strabismo divergente.

Nella m. degenerativa, invece, la vista, anche se corretta, è sempre deficitaria. Il miope grave spesso non tollera la correzione totale e inoltre le alterazioni corioretiniche sono all'origine di aree scotomatose (allargamento della macchia cieca, scotoma centrale nella chiazza di Fuchs, etc.). C'è inoltre una diminuzione del senso luminoso e un deficit nella visione dei colori specie per il blu. Anche elettrofisiologicamente sono evidenziabili delle alterazioni: l'ERG (elettroretinogramma [v. ELETTRORETINOGRAFIA]) è subnormale nella m. elevata.

Dal punto di vista clinico, l'occhio miope appare più prominente rispetto alla norma, con una cornea di solito più piatta, una camera anteriore profonda e una pupilla che reagisce pigramente.

Nel segmento anteriore del miope di grado elevato è possibile spesso ritrovare un'accentuata dispersione del pigmento irideo che va a depositarsi sulla superficie endoteliale della cornea assumendo una disposizione a fuso (fuso di Krukenberg).

Gli aspetti più caratteristici rilevabili oftalmoscopicamente sono legati alle alterazioni anatomiche già descritte. La papilla è spesso allungata e deformata, la retina è stirata e spesso sopravanza il lato nasale della papilla stessa. Il cono miopico, che di solito è limitato al lato temporale della papilla, può estendersi a tutta la sua circonferenza e assumere una forma anulare.

I vasi retinici, soggetti allo stiramento di tutta la retina, hanno un aspetto sclerotico. Il polo posteriore può essere occupato da accumuli di pigmento, che si formano sotto lo stimolo di fatti emorragici coroideali, e che assumono l'aspetto caratteristico già ricordato della chiazza nera di Fuchs (fig. 4).

La retina periferica va incontro a fatti degenerativi fra i quali spesso una degenerazione microcistica.

La coroide subisce fenomeni involutivi che ricordano, nel loro aspetto oftalmoscopico, le lesioni degenerative e sclerotiche che si possono ritrovare nell'occhio senile.

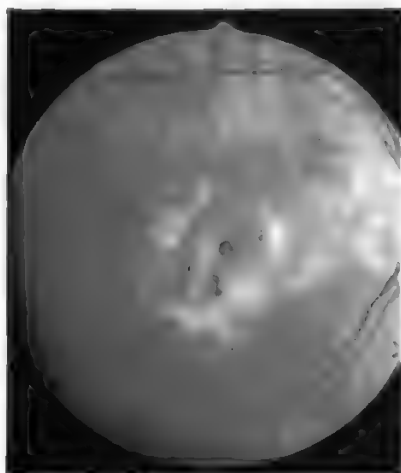



Fig. 4. M. degenerativa. Aspetto oftalmoscopico di un occhio affetto da una distrofia corioretinica miopica, con zone cicatriziali e una chiazza di Fuchs in formazione a seguito di una emorragia in sede maculare.

Lo stafiloma postico appare oftalmoscopicamente come una linea arcuata, a gradino, sulla quale i vasi retinici si piegano a gomito.

Nel miope di grado elevato il vitreo è simile a quello che si ritrova nell'età avanzata. A una colliquazione del vitreo si associa una sua degenerazione microfibrillare. Sul lato nasale della papilla ottica, il vitreo assume nella m. elevata un riflesso brillante fibrillare descritto da Weiss. Esso, sotto forma però di un anello, è molto ben visibile nella regione papillare in occasione del distacco posteriore di vitreo, evenienza molto frequente negli occhi miopi.

Tra le complicazioni della m., oltre alle opacità vitreali e alle emorragie coroideali, bisogna ricordare in primo luogo il distacco di retina. Esso è più frequente nella m. di medio grado in quanto nella m. elevata i fatti degenerativi determinano aderenze retino-coroideali che servono da sbarramento spontaneo a eventuali zone di rottura retinica. Il fattore etiologico più comune del distacco di retina nei miopi è costituito dalla formazione di un foro retinico in una zona atrofica, particolarmente alla periferia retinica dove questo processo è facilitato dalla presenza di zone di degenerazione cistica e dalle aderenze di una trama vitreale degenerata che esercita trazioni su un'area retinica limitata lacerandola (v. RETINA).

Bisogna ricordare che nella m. elevata l'asse visivo, che anche normalmente non coincide con l'asse ottico, può cadere all'esterno di questo rispetto al centro corneale, formando così un angolo α-negativo che può far simulare una condizione di strabismo convergente.

La diagnosi della m. si effettua per mezzo della misurazione del grado di rifrazione dell'occhio mediante vari metodi obiettivi e soggettivi.

Terapia

Per quanto riguarda la terapia, dal punto di vista rifrattivo sarà necessario prescrivere lenti correttive negative o divergenti, che siano in grado di far divergere i raggi luminosi di quel tanto che basti a far cadere l'immagine sulla retina (v. LENTI E OCCHIALI).

Non esiste attualmente né una profilassi né una terapia della m. Sono state preconizzate terapie mineralizzanti per irrobustire la sclera nella speranza che essa non ceda sotto la pressione endoculare. Per aumentare il trofismo retinico sono state in auge le terapie vitaminiche e tessutali, queste ultime sia per via generale, sia per impianto endorbitario di frammenti di placenta. Purtroppo però i risultati sono stati in ogni caso estremamente scarsi.

Per evitare l'uso di lenti molto forti, si è praticata per un certo tempo l'estrazione del cristallino trasparente in soggetti con m. elevata (intervento di Fukala). Attualmente, viste le gravi complicazioni cui può andare incontro un occhio miope operato, prima fra tutte il distacco di retina, tale pratica è stata da molti abbandonata.

La cheratotomia radiale, recentemente introdotta quale ulteriore tentativo di ridurre il potere diottrico della cornea, e quindi la m., attraverso un appiattimento chirurgico della cornea stessa, si deve considerare ancora allo stadio sperimentale e quindi ben lontana dal rappresentare una valida alternativa all'uso dei tradizionali mezzi di correzione ottica.

L'utilizzazione delle lenti corneali consente invece di evitare i disagi derivanti dall'uso di occhiali con lenti molto forti. A parte i fattori estetici, le lenti a contatto trovano una precisa indicazione in quanto, essendo poste molto vicino all'occhio (solo un film di lacrime le separa dalla cornea), non riducono la grandezza delle immagini retiniche, come le normali lenti negative, non riducono il campo visivo e neppure il campo di sguardo, e inoltre sopprimono le aberrazioni ottiche presenti alla periferia delle comuni lenti correttive di forte potere.

Bibliografia

Duke-Elder S., *System of Ophthalmology,* V, 1970, Kimpton, London.
Hartstein J., *Review of Refraction,* 1971, Mosby, St. Louis.
Paliaga G. P., *I vizi di refrazione,* 1971, Minerva Medica, Torino.
Toselli C., Miglior M., *Oftalmologia clinica,* 1979, Monduzzi, Bologna.

GIUSEPPE RAVALICO

MIORILASSANTI FARMACI

F. *médicaments myorelaxants.* - I. *myorelaxant drugs.* - T. *muskelentspannende Mittel.* - S. *remedios miorelajantes.*

Per farmaci miorilassanti [m.] s'intendono quelle sostanze in grado di modificare il tono della muscolatura scheletrica. Tali farmaci possono esercitare la loro azione a *livello periferico* (sia per azione competitiva rispetto all'acetilcolina per i recettori della placca motrice [m. competitivi], sia per l'eccessiva depolarizzazione della membrana muscolare [m. depolarizzanti]) oppure a *livello centrale* (strutture nervose spinali o sopraspinali). In questa voce verranno trattati solo i m. ad azione centrale, mentre per quelli ad azione periferica si rimanda alle voci: CURARO E SOSTANZE CURAROSIMILI; ANESTESIA CHIRURGICA, *miorilassanti di impiego chirurgico.* Inoltre in tempi relativamente recenti è stato sintetizzato un farmaco miorilassante *ad azione periferica diretta sulla fibra muscolare striata,* il *dantrolene* (Dantrium®), che trova impiego nella terapia della spasticità e nella iperpiressia maligna. V. MUSCOLO, col. 2188; v. anche: SPASTICITÀ.

Sotto la denominazione di m. ad azione centrale vengono indicati quei farmaci che hanno in comune la caratteristica di provocare la perdita del tono, dei riflessi e infine la paralisi dei muscoli volontari, mediante un'azione esercitata sul S.N.C. sia a livello spinale, sia a livello mesencefalico. È da notare, a questo proposito, che un certo numero di sostanze, appartenenti a categorie farmacologiche diverse, possono influenzare l'attività motoria con un meccanismo di azione centrale, come, ad es., gli anestetici generali, la morfina e i morfinosimili, gli antiparkinsoniani (v. ANTIPARKINSONIANI FARMACI). La sintomatologia che segue la somministrazione dei m. ad azione centrale si distingue tuttavia da quella provocata dagli altri farmaci soprattutto per il fatto che il quadro paralitico non è accompagnato da disturbi dell'attività nervosa superiore.

TAB. I. PRINCIPALI FARMACI MIORILASSANTI

	Nome registrato	Dose (per os) 3 volte al dì
Mefenesina	Relaxar	250 mg
Meprobamato	Perequil; Oasil; Quanil	400 mg
Mebutamato	Axiten; Mebutina	300 mg
Carisoprodol	Soma	350 mg
Metocarbamolo	Miowas	500 mg
Fenaglicodol	Felixyn	300 mg
Clormezanone	Rilaquil; Trancopal	100-200 mg
Baclofen	Lioresal	10-20 mg
Tiocolchicoside	Musco-Ril	4 mg

Per le benzodiazepine v. le singole voci: CLORDIAZEPOSSIDO (N.R.: Librium); DIAZEPAM (N.R.: Valium); LORAZEPAM (N.R.: Tavor); NITRAZEPAM E ANALOGHI (N.R.: Mogadon).

Farmacologia

La prima descrizione del quadro di intossicazione provocato da farmaci ad azione paralizzante centrale è probabilmente quella fatta nel 1910 da Gilbert e Descamps per il fenossipropandiolo, preparato da Fourneau e introdotto in seguito in terapia come analgesico e febbrifugo con il nome di *Antodyne*. Dovevano passare più di 30 anni perché l'attenzione dei ricercatori fosse di nuovo richiamata su composti ad azione muscolorilassante con i lavori di Goodman (1943) sul benzimidazolo e soprattutto con l'indagine dettagliata fatta da Berger (1946) sul meccanismo dell'azione paralizzante dell'ortotolossipropandiolo (*mefenesina*; N.R.: Mianesina, Relaxar).

Dal 1946 sono stati descritti diversi prodotti con analoghe proprietà (tab. I).

Questi farmaci hanno caratteristiche farmacologiche molto simili a quelle della mefenesina, che si possono riassumere nei seguenti punti: *a*) effetto ipotonizzante (a piccole dosi) e paralizzante (a forti dosi) sulla muscolatura volontaria; *b*) blanda azione anticonvulsivante e azione litica nei riguardi di vari tipi di rigidità di origine centrale; *c*) attività dopo somministrazione sia per via orale, sia per via parenterale; *d*) rapida reversibilità degli effetti.

Il quadro di intossicazione che la mefenesina provoca nei vari animali di laboratorio si può considerare come una paralisi di tipo ascendente, nella quale gli ultimi muscoli interessati sono quelli respiratori: solo dopo forti dosi (100-150 mg/kg per via endovenosa) si ha la morte per asfissia, secondaria all'arresto respiratorio. La conduzione nervosa e la trasmissione neuromuscolare non sono influenzate da dosi che provocano una paralisi di tutti i muscoli scheletrici.

La scoperta di questi farmaci ha posto nuovi problemi per quanto riguarda il meccanismo con cui provocano la perdita del tono, dei riflessi ed infine la paralisi generalizzata dei muscoli volontari. I primi studi di Berger avevano messo in evidenza soprattutto l'azione deprimente sui riflessi spinali, per cui questi farmaci erano stati riuniti sotto la definizione di *spinal cord depressant drugs* (Berger, 1949). Ulteriori ricerche avevano però messo in luce un'azione più generale sulla conduzione interneuronica: caratteristica di questi farmaci sarebbe perciò una azione inibente sui vari sistemi internunciali dell'asse cerebrospinale, per cui più adatta era sembrata la denominazione *interneuronic blocking agents* (farmaci bloccanti le sinapsi interneuroniche). Le osservazioni sperimentali, unite a quelle cliniche, suggerirebbero che l'azione dei m. ad azione centrale dovrebbe essere considerata in special modo al lume della loro influenza sul *sistema extrapiramidale*. Il loro intimo meccanismo di azione non è noto, soprattutto perché il controllo nervoso del tono muscolare e dei movimenti associati è estremamente complesso e ancora non completamente chiarito.

La ricerca sperimentale nel campo dei m. ad azione centrale è ancora in piena attività: le nuove tecniche neurofarmacologiche e neurochimiche hanno permesso un'analisi accurata del meccanismo di azione di questi farmaci, per cui sotto tale aspetto si sono aperti ulteriori sviluppi.

Nell'ambito dei m. ad azione centrale, le più recenti acquisizioni farmacologiche sono costituite dalle sostanze GABAmimetiche, quelle cioè che interagiscono con il recettore GABAergico, e dai farmaci che modulano l'affinità di questo recettore per il GABA (ac. γ-aminobutirrico). Se si tiene presente l'importanza che riveste il GABA nell'inibizione del S.N.C. di mammifero, è chiaro l'interesse sperimentale e clinico suscitato da queste due classi di farmaci.

Tra i farmaci GABAmimetici, il β-*p*-clorofenil-GABA (baclofen, N.R.: Lioresal) è quello che ha suscitato più interesse. Sperimentalmente è stato dimostrato che tale sostanza produce una potente e prolungata inibizione dell'attività riflessa spinale, inibizione che sarebbe mediata da un'azione postsinaptica a livello del recettore GABAergico del motoneurone spinale, e da un'azione presinaptica inibente la liberazione del trasmettitore eccitatore, con conseguente diminuzione o completa abolizione dei potenziali postsinaptici eccitatori. In particolare il baclofen inibirebbe la liberazione dell'ac. glutammico, che è considerato il trasmettitore rapido, eccitatore sia a livello encefalico che midollare (Fox *et al.*, 1978). In clinica il baclofen si è mostrato in grado di ridurre notevolmente l'ipertono di tipo piramidale. Va segnalata inoltre la tollerabilità e maneggevolezza del farmaco alle usuali dosi terapeutiche.

Tra i m. che agiscono modulando l'affinità del recettore GABAergico per questo aminoacido, hanno trovato largo impiego nella pratica clinica le benzodiazepine e i loro derivati. Tali farmaci, inizialmente introdotti per il trattamento dell'ansia, successivamente sono stati utilizzati anche per la loro spiccata attività miorilassante. L'azione delle benzodiazepine sul S.N.C. di mammifero è stata in parte chiarita in questi ultimi anni. La loro applicazione sulle cellule di Purkinjie del cervelletto potenzia l'inibizione GABA-mediata su questi neuroni da parte delle cellule a canestro (Curtis *et al.*, 1976).

Un effetto simile è stato riscontrato sui neuroni della corteccia cerebrale, del nucleo cuneato e del midollo spinale. Tali farmaci agirebbero sia a livello presinaptico, facilitando la liberazione di GABA dai terminali assonici, sia a livello postsinaptico, interagendo competitivamente con una proteina di membrana, non ancora del tutto identificata, che avrebbe la capacità di diminuire l'affinità del recettore per il GABA (Guidotti *et al.*, 1978).

Applicazioni cliniche

Le applicazioni terapeutiche dei m. sono relativamente ristrette. Si usano soprattutto per via orale, da soli, o più spesso associati a pirazolonici o salicilici, per la terapia delle malattie reumatiche acute e croniche e degli spasmi muscolari. Il baclofen trova impiego nell'ipertono di tipo piramidale, nelle sindromi spastiche e nella rieducazione degli emiplegici. L'impiego delle benzodiazepine nella terapia della spasticità si è rivelato utile, anche se le dosi efficaci sono spesso tali da indurre un marcato effetto sedativo. Il diazepam (v.) è anche usato, per via parenterale, nel trattamento del tetano (v.). Il meprobamato e il fenaglicodol si impiegano anche come ansiolitici e ip-

noinducenti, mentre il mebutamato è utilizzato nella terapia dell'ipertensione arteriosa.

Bibliografia
Berger F. M., Bradley W., *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, 1946, **1**, 265.
Berger F. M., *Pharmacol. Rev.*, 1949, **1**, 243.
Curtis D. R., Lodge D. *et al.*, *Brain Res.*, 1976, **118**, 344.
Fox S., Krnjevic K. *et al.*, *Neuroscience*, 1978, **3**, 495.
Gilbert A., Descamps R., *C. R. Soc. Biol.*, 1910, **69**, 145.
Guidotti A., Toffano G., Costa E., *Nature*, 1978, **257**, 553.

GIORGIO BERNARDI E PATRIZIA GIACOMINI

MIOSI

[lat. scient. *myòsis*, deriv. del gr. *mýō* 'ammiccare']. - F. *myosis*; *myose*. - I. *myosis*. - T. *Myosis*. - S. *miosis*.

Restringimento della pupilla ad un diametro inferiore ai valori normali (2,5-4 mm). Il «diametro fisiologico» della pupilla è influenzato, oltre che dall'illuminazione e dallo stato psichico del soggetto al momento dell'osservazione, anche dall'età. Piuttosto ridotto nel bambino, raggiunge il suo massimo fra i 14 e i 18 anni per poi diminuire col passare degli anni (miosi senile).

La m. può essere fisiologica o patologica. La prima si manifesta, ad es., per effetto dell'illuminazione, la seconda per alterazioni interessanti il globo oculare (flogosi iridee), per lesioni delle vie e dei centri pupillari: m. spastica (meningiti, encefaliti, tumori o emorragie pontine, etc.); m. paralitica (lesione distruttiva in un punto del lungo tragitto del simpatico cervicale); m. nelle lesioni corticali o del corpo striato. Rara è la m. congenita.

M. può essere indotta, con vario meccanismo, ad opera di numerosi farmaci (v. MIOTICI).

V. PUPILLA E PUPILLARI RIFLESSI.

Bibliografia
Duke-Elder S., *System of Ophthalmology*, XII, 1971, Kimpton, London.
Morone G., *La pupilla*, 1960, Idea, Roma.

GIULIO MORONE

MIOSINA: V. MUSCOLO; MUSCOLARE TESSUTO.

MIOSITI

F. *myosites*. - I. *myosites*. - T. *Myositiden*. - S. *miositis*.

SOMMARIO

Generalità

Le miositi sono le malattie infiammatorie dei muscoli [gr. *mŷs* (genit. *myòs*) 'muscolo'] striati. Tra le forme infettive o batteriche si possono distinguere le *m. da germi piogeni* e le *m. specifiche* (tubercolari e luetiche); un carattere particolare assume la m. da clostridi detta anche m. anaerobica o gangrena gassosa (v.). È nota anche una m. virale o malattia di Bornholm (v. COXSACKIOSI). Le m. infettive possono interessare un solo muscolo (m. isolate) o diversi muscoli dell'organismo (polimiositi). Per quanto concerne la patogenesi, le m. si manifestano come affezioni secondarie ad un preesistente focolaio dell'organismo dal quale l'infezione viene trasmessa per via ematogena (m. ematogene o metastatiche) o per contiguità (m. da contiguità); anche per le forme «primitive», chiamate così allorché la sede primitiva dell'infezione non viene messa in evidenza né con l'anamnesi né con l'esame obiettivo, si ammette attualmente una diffusione ematogena da un focolaio distante misconosciuto. Le m. si distinguono in acute e croniche.

Vi è poi un altro gruppo di m. a carattere più diffuso e sistemico, che non hanno un'etiologia precisa e definita. È questo il gruppo delle polimiositi e dermatomiositi primarie, che sono entrate a far parte delle connettiviti reumatiche e per le quali è stata prospettata un'etiopatogenesi di tipo autoimmunitario. Per quanto riguarda quest'ultimo argomento, si rimanda il lettore alla voce DERMATOMIOSITE.

Miositi da germi piogeni

Miositi acute

La m. acuta è sempre stata una malattia poco frequente e, dopo l'avvento della terapia antibiotica, è diventata ancor più rara. La malattia colpisce in egual misura i due sessi e può manifestarsi a qualsiasi età, anche nell'infanzia; tuttavia, essa dimostra una particolare predilezione per gli individui giovani.

I germi responsabili dell'infezione sono nell'ordine: lo stafilococco, lo streptococco e lo pneumococco; la flora della m. acuta per inoculazione settica diretta è invece molto varia e gli anaerobi hanno un ruolo predominante. La m. acuta si manifesta quasi esclusivamente come infezione secondaria ad un focolaio già presente nell'organismo (metastasi piemica in corso di setticopiemia oppure trapianto di un'infezione per contiguità da una periostite, da un'artrite purulenta, da una pleurite, da un'ulcerazione profonda, etc.). La porta d'ingresso del germe non può essere messa sempre facilmente in evidenza perché può essere sfuggita anche all'osservazione del paziente. Tra i fattori predisponenti vanno segnalati: i traumi, le contusioni, il superlavoro muscolare, i mestieri pesanti, l'esposizione al freddo, il decadimento delle condizioni generali, le disvitaminosi e le intossicazioni.

Anatomia patologica. – Dal punto di vista macroscopico, le m. acute possono essere distinte in forme con suppurazione e forme senza suppurazione. Pergola distingue: 1) la m. acutissima grave: il muscolo è tumefatto, grigiastro, si rompe schiacciandolo fra le dita, non vi è raccolta di pus; 2) la forma acuta con ascesso, nella quale la raccolta di pus non è però localizzata in una sacca delimitata da una vera membrana piogena; alla periferia del fo-

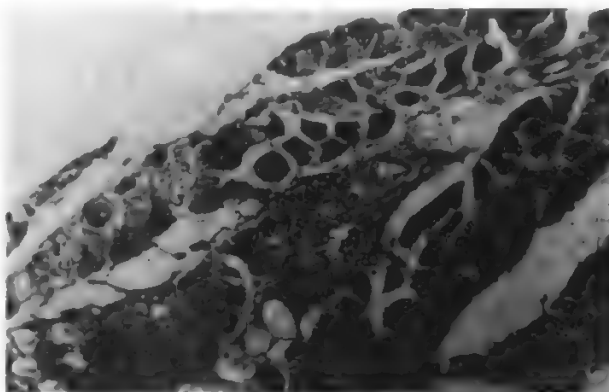



Fig. 1. Polimiosite acuta. Massivo infiltrato infiammatorio di elementi parvirotondocellulari perivasali. Alcune fibre muscolari appaiono omogeneizzate e scolorate. 25 ×. (*Osservazione Colombo*).

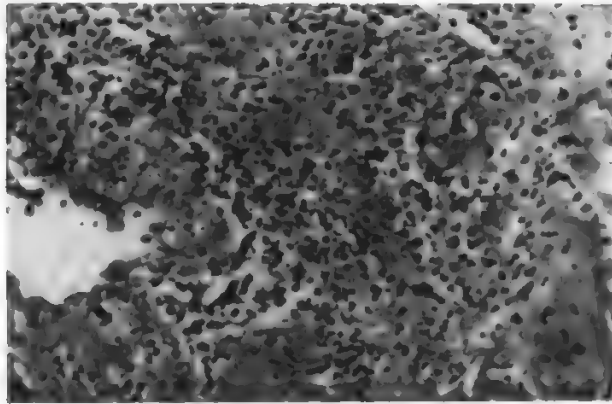



Fig. 2. Polimiosite acuta. Infiltrato massivo prevalentemente granulocitario e necrobiosi delle fibre muscolari. 250 ×. (*Osservazione Colombo*).

colaio principale vi è una parete di fibre muscolari necrotiche tra le quali si ha infiltrazione di pus, che ha un aspetto variabile, quasi sempre sanguinolento; 3) la m. acuta a focolai suppurativi multipli: si hanno molti focolai di suppurazione, tra questi vi può essere o tessuto muscolare in un primo tempo sano, oppure flemmone muscolare non suppurato; 4) la m. acuta non suppurata: è caratterizzata da un'infiammazione diffusa senza che si abbia formazione di ascessi.

Dal punto di vista istologico (figg. 1 e 2), si riscontrano lesioni microscopiche di due tipi: alcune a carico del tessuto connettivo e altre a carico delle fibre muscolari propriamente dette. Infatti, accanto ai reperti dell'infiammazione locale (essudazione plasmatica, infiltrazione cellulare, reazione mesenchimale) si hanno lesioni più o meno intense della miocellula di tipo tossico e dismetabolico (dagli aspetti del rigonfiamento torbido, della degenerazione granulare e vacuolare con perdita della striatura specifica, fino alla necrosi e alla distruzione con fagocitosi dei frammenti e colliquazione dell'essudato purulento). Si associano lesioni vascolari con possibilità di emorragie intramuscolari anche imponenti.

Accanto a questi fatti regressivi, nelle fasi di guarigione delle m. si osservano processi progressivi, poiché si assiste a tentativi di rigenerazione delle fibre muscolari meno colpite.

Sintomatologia. – Ogni muscolo può essere colpito dalla lesione; più frequentemente lo è il quadricipite femorale, quindi, in ordine decrescente di frequenza, il grande pettorale, il tricipite surale, il deltoide, gli adduttori, i grandi retti addominali, etc. Gli aspetti clinici potranno naturalmente variare in rapporto alla maggiore o minore acuzie del processo (forme acutissime, acute o croniche) o al tipo di lesione e di evolutività anatomopatologica (forme a focolai suppurativi multipli, ad ascesso unico, forme non suppurative); essi saranno condizionati dalla virulenza e dalla carica batterica da un lato, dalla resistenza organica generale e locale muscolare dall'altro.

Forme cliniche. – La *m. batterica acutissima grave*, insorge spesso in soggetti defedati e affetti da intossicazioni o in preda ad una malattia cronica. I germi più frequentemente in causa sono gli streptococchi e gli stafilococchi. La porta d'entrata è spesso ignorata e talora è rappresentata da una lesione cutanea insignificante: una piccola piaga, un foruncolo, un patereccio o una follicolite suppurata. L'inizio della forma è improvviso e caratterizzato da gravi segni generali: prostrazione, adinamia, ipertermia, cefalea intensa, delirio, talvolta vomito, diarrea, spesso oliguria con albuminuria, segni di compromissione cardiovascolare. Localmente, nei muscoli colpiti, si ha tumefazione; a volte il dolore può essere modesto. Le localizzazioni muscolari in genere sono multiple. La cute soprastante alle zone lese può presentare eruzioni a tipo orticarioide. Questa forma di m. è caratterizzata da una evoluzione rapida e fatale qualora non si intervenga con un trattamento antibiotico tempestivo, possibilmente mirato e in dosi adeguate o, se necessario, con un trattamento chirurgico precoce.

La *m. batterica acuta a focolai multipli suppurativi* colpisce prevalentemente soggetti debilitati e cachettici. L'etiologia è soprattutto stafilococcica e la porta d'entrata del germe è spesso rappresentata da una foruncolosi, da un ascesso stafilococcico, da un parto o aborto settico. Il quadro clinico è quello di una piemia a insorgenza acuta, con puntate termiche e brividi e con localizzazioni muscolari multiple. I muscoli colpiti sono sede di vivo dolore e presentano una tumefazione che corrisponde alla sede di un ascesso a rapida colliquazione oppure di una m. indurativa, senza colliquazione. Associate alla m. si possono osservare artriti, osteiti, etc. L'evoluzione è molto variabile e possono aversi remissioni in concomitanza con la momentanea guarigione di alcuni focolai purulenti muscolari. La prognosi, una volta grave, è oggigiorno notevolmente migliorata grazie alla terapia antibiotica.

La *m. batterica acuta con ascesso unico*, consiste in un ascesso muscolare isolato ad evoluzione acuta, ben colliquato, che guarisce in breve tempo dopo incisione e drenaggio. L'inizio è subdolo, accompagnato da modesti segni di interessamento locale; quando l'ascesso è costituito, la sintomatologia locale prevale su quella di ordine generale: tumefazione del muscolo interessato che appare immobilizzato in posizione antalgica. Talora è presente edema sottocutaneo. La porta d'ingresso del germe è spesso evidente: una foruncolosi, un patereccio, una lesione infettiva circostante. La prognosi è buona.

La *m. acuta non suppurata*, clinicamente si presenta con un focolaio di m. acuta con sintomi generali anche gravi, ma senza la formazione di una raccolta purulenta. L'inizio di regola è brusco. Si ha febbre non elevata, il dolore non è notevole, a volte il paziente avverte solo una pesantezza locale; vi è sempre tumefazione, mentre l'edema della cute soprastante al muscolo interessato non è sempre presente. Spesso si hanno focolai multipli. Questo tipo di m. è caratterizzato dall'evoluzione favorevole e dalla guarigione senza reliquati.

Terapia. – Il trattamento delle m. acute è antibiotico e, in presenza di raccolte ascessuali, chirurgico.

Miositi croniche

Le m. croniche da germi piogeni rappresentano a volte la cronicizzazione di una forma inizialmente acuta, oppure il processo miositico esordisce con i caratteri della cronicità. L'etiologia è spesso stafilococcica. Questa evoluzione della m. sembra sia da attribuire ad un'attenuata virulenza del germe o ad una maggiore resistenza dell'organismo o all'associazione di queste due condizioni. L'inizio è spesso insidioso, senza segni generali e con scarse manifestazioni locali. Clinicamente si hanno tumefazioni dure o fluttuanti. Nel primo caso si hanno focolai di consistenza lignea, mal delimitati, con evoluzione lenta. Nelle forme croniche sin dall'inizio, la diagnosi può non essere facile e a volte si rende necessaria la biopsia. La forma fluttuante è costituita da un ascesso cronicizzato e «raffreddato» ben capsulato. La puntura esplorativa chiarisce la diagnosi; la cura è chirurgica.

Miositi specifiche

Miosite tubercolare

La tbc muscolare è dovuta a diffusione per contiguità da un focolaio osseo e articolare o da altri organi vicini (ad es., tbc dei muscoli intercostali da pleurite tubercolare). Molto rara è la m. tubercolare dovuta a trasferimento ematogeno di germi in corso di batteriemia o setticemia tubercolare (localizzazioni ematogene o miliariche). Sono colpiti in eguale misura i maschi e le femmine; l'età più colpita è il 3°-4° decennio. Evidente è l'importanza dei precedenti specifici. Nella patogenesi di tale forma, diversi AA. danno valore ai traumi quale fattore favorente.

Anatomia patologica. – L'anatomia patologica della m. tubercolare ricalca, nelle grandi linee, le caratteristiche delle altre localizzazioni dell'infezione tubercolare. La lesione primitiva si osserva a carico del connettivo; le modificazioni delle fibre muscolari sono secondarie a quelle del tessuto interfascicolare: si ha proliferazione dei nuclei del sarcolemma, accompagnata da scomparsa della striatura trasversale; la fibra diventa ialina ed è poi fagocitata dagli elementi mobili del granuloma.

Sintomatologia. – La m. tubercolare può assumere i seguenti aspetti anatomoclinici: *a*) estensione locale da un focolaio tubercolare vicino. Abbastanza frequente è il processo miositico del tessuto muscolare che circonda un ascesso freddo tubercolare. Il materiale infetto erode l'epimisio e si diffonde lungo le guaine muscolari; l'estensione del processo necrotico e l'entità della reazione fibroblastica sono condizionate dallo stato immunobiologico individuale. I muscoli più comunemente colpiti sono l'ileopsoas e i muscoli retti addominali in caso di ascessi ossifluenti vertebrali; gli intercostali e altri muscoli toracici e paravertebrali nell'empiema tubercolare; il quadricipite e il tricipite surali nella tbc del ginocchio; *b*) m. tubercolare nodulare diffusa in corso di tbc generalizzata. È forma molto rara e si verifica durante la batteriemia o setticemia tubercolare. Il quadro clinico è caratterizzato dalla comparsa progressiva di tumefazioni multiple di piccolo volume (al massimo della grandezza di un pisello), di consistenza lignea, che si apprezzano nella compagine del muscolo. Di solito il processo è limitato ad un solo muscolo; a volte può interessare tutto il sistema muscolare. L'evoluzione è molto lenta, stazionaria per molti mesi, talora con fasi di riacutizzazione. La diagnosi viene posta in base ai precedenti tubercolari del paziente e all'esame istologico mediante biopsia; *c*) polimiosite tubercolare. Anche questa forma è molto rara e può insorgere in qualsiasi stadio della malattia tubercolare. Istologicamente, a carico del muscolo si riscontrano in alcuni punti tipici granulomi, in altri si hanno lesioni di tipo fibroblastico. Le fibre muscolari mostrano fenomeni degenerativi secondari. Non si riescono a dimostrare bacilli di Koch né si giunge alla necrosi caseosa. Clinicamente il paziente accusa una debolezza muscolare progressivamente ingravescente, atrofia muscolare, riduzione e poi scomparsa dei riflessi tendinei degli arti. Con la progressiva diffusione del processo e con la progressiva sostituzione del tessuto muscolare ad opera di connettivo di riparazione si vengono ad instaurare contratture più o meno gravi. Il decorso è insidioso, progressivo, molto lungo.

Diagnosi. – La diagnosi può risultare difficile in quanto la malattia si confonde facilmente con affezioni di altra natura a sintomatologia simile. Si devono tenere presenti principalmente l'ascesso cronico del muscolo, l'ematoma non riassorbito, la cisti idatidea, i tumori muscolari o delle fasce, la lue, l'actinomicosi. Il riconoscimento della forma è più facile nei casi in cui si ha fluttuazione e fistolizzazione; altrimenti è necessario ricorrere alla biopsia.

Terapia. – Come per tutte le forme di tbc, il trattamento è chemioantibiotico specifico. Talora si ricorre all'intervento chirurgico asportando *in toto* la porzione infiltrata. Quando possibile, può rendersi necessaria l'immobilizzazione del muscolo interessato con docce o con apparecchi ortopedici.

Miosite luetica

Nel periodo secondario dell'infezione luetica è frequente la comparsa di mialgie che fanno parte del cosiddetto «pseudoreumatismo luetico» di Fournier, talora associato a lievi tumefazioni muscolari. La m. luetica vera e propria si manifesta nel periodo terziario della malattia e assume l'aspetto della gomma luetica muscolare. In genere si presenta come lesione solitaria, ma talvolta può essere multipla. Frequentemente sono colpiti lo sternocleidomastoideo e il bicipite brachiale, raramente i glutei, il quadricipite, il pettorale, etc. L'inizio della m. è subdolo, il malato nota la comparsa di una tumefazione a sede muscolare che non dà eccessivi disturbi funzionali e che non è dolorosa; essa fa corpo col muscolo e quindi è mobile nel rilasciamento e fissa nella contrazione. Dal punto di vista anatomopatologico la m. luetica è una forma sclerogommosa che evolve attraverso lo stadio di formazione, rammollimento, ulcerazione e riparazione fibrosa. La diagnosi viene posta in base alle indagini sierologiche ed eventualmente alla biopsia. Il trattamento antiluetico può condurre a guarigione; nelle forme resistenti ad una terapia specifica, è necessario ricorrere all'intervento chirurgico.

Miositi ad etiologia ignota. Polimiosite-dermatomiosite

Vengono comprese in questo gruppo affezioni caratterizzate da alterazioni infiammatorie e degenerative dei muscoli striati. Spesso le manifestazioni della malattia riguardano esclusivamente la muscolatura scheletrica, ma altrettanto sovente a queste ultime si associano alterazioni cutanee: ai primi casi si riserva la denominazione di *polimiosite*, mentre per i secondi trova giustificazione quella di *dermatomiosite*. La polimiosite ha un'individualità clinica sfumata sia a causa del suo polimorfismo sia per la frequente associazione con altre malattie (altre connettiviti, neoplasie). Fra le varie classificazioni, quella di Pearson bene si adatta a quelle che sono le caratteristiche cliniche della malattia; essa distingue: la polimiosite tipica, la dermatomiosite tipica, la dermatomiosite (o polimiosite) associata alle neoplasie maligne (soprattutto del polmone, della mammella, dello stomaco, dell'ovaio), la dermatomiosite della fanciullezza, la miolisi acuta e la polimiosite associata alla sindrome di Sjögren. L'etiologia della polimiosite è sconosciuta; la malattia viene oggigiorno compresa tra le connettiviti reumatiche per le quali si ammette una patogenesi autoimmunitaria. La malattia colpisce individui di qualsiasi razza e può insorgere a qualsiasi età con una frequenza che presenta due massimi: uno nell'età infantile, l'altro tra i 40 e 60 anni. È più colpito il sesso femminile con un rapporto fra i due sessi di 2 a 1. L'argomento è svolto sotto la voce DERMATOMIOSITE; V. anche: MALATTIE AUTOIMMUNI.

Miosite ossificante traumatica

Alcune volte nei muscoli sede di lesioni traumatiche si nota la comparsa di ossificazioni. Il termine m. è improprio ma ormai radicato dalla consuetudine. Questa forma di m., detta anche calcificazione metatraumatica dei mu-

scoli o ematoma ossificante, può conseguire ad un trauma violento ovvero a microtraumi ripetuti. Per quanto concerne la patogenesi, l'ossificazione avverrebbe per metaplasia del connettivo intermuscolare oppure per metaplasia delle aree fibrocartilaginee normalmente presenti nei tendini. Questa sindrome si osserva più spesso nei giovani adulti, in particolare negli atleti, e alcuni muscoli sono più frequentemente sede di queste ossificazioni post-traumatiche: così il quadricipite femorale, gli adduttori della coscia, il brachiale anteriore e i retti addominali. Le ossificazioni, giunte a completa evoluzione, non sono di per sé dolenti, ma talora causano disturbi giacché interferiscono meccanicamente con la funzione muscolare o comprimono formazioni vascolari o nervose contigue. La m. ossificante traumatica in fase precoce può trarre qualche vantaggio dall'immobilizzazione e dalla roentgenterapia; in seguito si ricorre all'asportazione chirurgica, nonostante la quale spesso si possono avere recidive.

Miosite ossificante progressiva

La m. ossificante progressiva o malattia di Münchmeyer, fibrocellulite ossificante progressiva di Rosenstirn o fibrosite ossificante progressiva di Nutt, è una malattia rara, descritta per la prima volta da Münchmeyer nel 1869; venne considerata allora di natura infiammatoria e da ciò derivò la denominazione di m., che tuttavia è impropria, sia perché non si tratta di un'alterazione infiammatoria, sia perché la lesione non coinvolge soltanto il muscolo ed ha luogo nel connettivo. La malattia ha carattere ereditario, è più frequente nei maschi ed è caratterizzata da progressive ossificazioni delle aponeurosi, dei tendini, dei legamenti e del connettivo interstiziale.

Eziopatogenesi. – L'etiologia e la patogenesi non sono note; verosimilmente la malattia origina da una displasia congenita del connettivo, forse su base enzimatica.

Anatomia patologica. – Il quadro istologico nelle fasi iniziali è quello di una m. interstiziale cronica con infiltrazione linfomonocitaria, produzione istiofibroblastica e degenerazione delle fibrocellule muscolari. Nelle fasi più avanzate si osserva iperplasia vivace del connettivo, con abbondanti fibroblasti, accumulo di osteoblasti e produzione di tessuto preosseo e cartilagineo, che gradualmente evolvono in osso maturo.

Sintomatologia. – Pare che la malattia venga trasmessa come carattere dominante con scarsa e irregolare penetranza, sì che spesso non si trovano altri casi nella stessa famiglia. I primi segni clinici si manifestano in età infantile e, se successivamente, quasi sempre prima dei 20 anni, con comparsa di tumefazioni multiple nei tessuti fasciale, tendineo, muscolare, sottocutaneo del collo, del dorso e più tardi nelle regioni prossimali degli arti. Gradualmente, con un decorso lento, le tumefazioni si estendono e assumono le caratteristiche del tessuto osseo (figg. 3 e 4). Si formano così colate e ponti ossei lungo il decorso di fasce, muscoli, tendini e legamenti, provocando la comparsa di marcate rigidità e anchilosi, talora in atteggiamenti viziati dei segmenti articolari interposti.

Fig. 3. M. ossificante progressiva. Estese ossificazioni allungate nell'ambito del grande gluteo di sinistra e nelle regioni periarticolari dell'anca destra. (*Istituto Ortopedico G. Pini, Milano*).

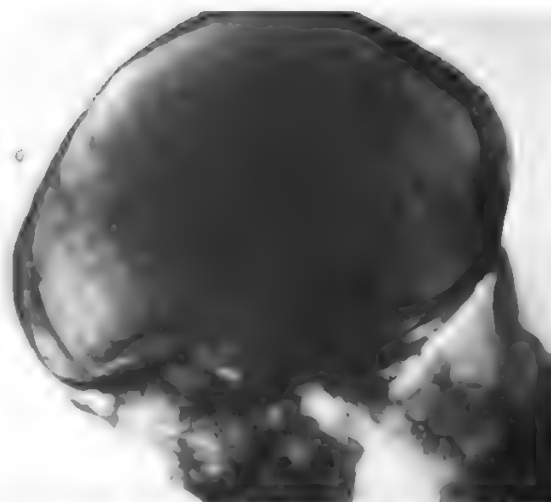



Fig. 4. M. ossificante progressiva. Alla radiografia laterale del cranio e della colonna cervicale sono evidenti le calcificazioni dei muscoli della nuca. (*Istituto Radiol. Med., Univ. Roma*).

In questi pazienti è presente, pressoché costantemente, microdattilia, rappresentata più spesso da brevità dell'alluce, talora anche del pollice.

La malattia ha un decorso lento, di mesi e anni; può dare notevoli invalidità, ma non è per se stessa fatale e talora consente la sopravvivenza fino ad età avanzata. Tuttavia, predispone alle complicanze infiammatorie perché compromette le condizioni generali del paziente e ne debilita notevolmente le capacità reattive.

Terapia. – Non esiste una terapia specifica. A malattia stabilizzata, alcune delle ossificazioni possono essere asportate. Talora, per vincere posizioni coatte e viziate degli arti, sono indicati interventi chirurgici di osteotomia dei muscoli ossificati.

Bibliografia

Adams R. D., *Diseases of Muscle. A Study in Pathology*, 1975, Harper & Row, New York.
Walton J. N., *Disorders of Voluntary Muscle*, 1974, 3 ed., Churchill-Livingstone, Edinburgh.
Walton J. N., Adams R. D., *Polymyositis*, 1958, Livingstone, Edinburgh.

BRUNO COLOMBO

MIOTICI

F. *myotiques*. - I. *myotics*. - T. *Myotika*. - S. *mióticos*.

I miotici sono farmaci che provocano un restringimento del diametro pupillare (*miosi* [v.]) per costrizione del muscolo sfintere dell'iride (parasimpaticomimetici) o per rilassamento del muscolo dilatatore dell'iride (farmaci inibenti i nervi adrenergici).

I farmaci parasimpaticomimetici, a loro volta, possono essere divisi in due sottogruppi: quelli che agiscono di-

rettamente sulle cellule effettrici dello sfintere irideo (ad es. acetilcolina, pilocarpina) e quelli ad azione indiretta (ad es. eserina, diisopropilfluorofosfato), inibenti la colinesterasi, enzima che idrolizza, inattivandola, l'acetilcolina con conseguente eccesso di quest'ultima, responsabile a sua volta della miosi.

Tutti questi farmaci sostituiscono la stimolazione fisiologica del mediatore chimico liberato all'estremità delle fibre colinergiche, e sono, pertanto, efficaci anche dopo sezione di queste ultime.

I farmaci antiadrenergici agiscono per inibizione dell'attività stimolante dell'adrenalina (e quindi del dilatatore della pupilla); di questi solo la guanetidina è utilizzata in oculistica. Quest'ultima promuove una lenta ma prolungata deplezione del mediatore neuroumorale adrenergico, che viene metabolizzato prontamente non appena liberato.

Esistono infine numerose altre sostanze quali i gangliopIegici, i barbiturici, gli ipnotici, i tranquillanti e i betastimolanti che provocano una miosi come semplice fenomeno collaterale per cui, a rigore, non rientrano tra i farmaci miotici.

Parasimpaticomimetici

a) Farmaci che agiscono direttamente sulle cellule effettrici dello sfintere irideo.

L'acetilcolina o (β-acetossietil) trimetilammonio rappresenta il prototipo naturale di questa classe di farmaci. È tale l'affinità per l'acqua, che quando tale sostanza è somministrata per instillazione nel sacco congiuntivale, in preparazione acquosa, possiede un'affinità maggiore per il veicolo che per i tessuti e pertanto la penetrazione attraverso l'epitelio corneale avviene scarsamente, mentre quella assorbita viene ad essere rapidamente distrutta sia dall'acetilcolinesterasi che da una colinesterasi aspecifica.

Per le ragioni dianzi dette, per provocare la miosi è necessario usare la via sottocongiuntivale o l'introduzione diretta in camera anteriore, previa aspirazione di parte di umore acqueo, alla dose di 0,1 ml a diluizioni fino a 1:400.000. Nell'uomo, l'introduzione in camera anteriore di acetilcolina si usa soprattutto durante l'intervento chirurgico per cataratta dopo l'estrazione del cristallino e specie quando si teme un prolasso vitreale.

Tra i derivati sintetici più stabili dell'acetilcolina, quindi ad azione più persistente e pertanto maggiormente utilizzabili, ricordiamo la metacolina e il carbacolo.

La *metacolina* (N.R.: Mecholyl) è stata utilizzata in collirio nella terapia del glaucoma alla concentrazione del 2,5% o per iniezioni retrobulbari in caso di glaucoma acuto e di ostruzione dell'arteria centrale della retina. Per iniezione è controindicato negli asmatici nei quali può provocare uno spasmo bronchiale. L'instillazione nel sacco congiuntivale induce una dilatazione dei vasi congiuntivali e uno spasmo accomodativo maggiore di quello ottenibile con la pilocarpina ma minore di quello provocato da altri farmaci miotici.

Il *carbacolo* (N. R.: Carbyl) si impiega in soluzione oftalmica all'1-2%, con effetti analoghi a quelli dell'eserina allo 0,25% e superiori a quelli della pilocarpina al 2%, nella terapia del glaucoma (in quanto produce ipotensione oculare). L'instillazione è perfettamente tollerata e non dà sensazioni spiacevoli all'infuori di quel fenomeno di visione sfocata che si ha con tutti i m. per lo spasmo accomodativo (miopia) che accompagna questi farmaci (v. ACCOMODAZIONE).

Tra gli altri m. di questo gruppo citiamo la *pilocarpina* (v.), alcaloide estratto dalle foglie di diverse specie di *Pilocarpus*. L'alcaloide non trova impiego per via generale (aumenta la secrezione gastrica, salivare, bronchiale, il tono e la motilità intestinale e rallenta la frequenza cardiaca) ma è utilizzato in oftalmologia come m. sotto forma di cloridrato alla concentrazione dallo 0,5 all'8%.

La miosi prodotta dalla pilocarpina è accompagnata, come avviene per gli altri m., da stimolazione del muscolo ciliare con apertura degli spazi del trabecolato corneosclerale, cui segue un aumentato deflusso dell'umore acqueo, e per tale ragione il farmaco trova utile impiego nella terapia del glaucoma (v.). L'ipotonia non decorre parallela con la miosi, che è sempre netta e costante negli occhi sani. Si possono accompagnare dolori oculari, periorbitali, nausea, spasmo accomodativo (miopia) con visione sfocata, iperemia congiuntivale e congiuntivite follicolare.

La pilocarpina (ma non gli anticolinesterasici) è ancora capace di provocare miosi dopo iniezione retrobulbare di anestetici locali, che provocano il blocco del ganglio ciliare e delle fibre postgangliari (denervazione temporanea dell'iride). Principale controindicazione al suo impiego sono le flogosi uveali perché l'aumento della congestione iridea rende più facile la formazione di sinechie iridee posteriori.

b) Anticolinesterasici (parasimpaticomimetici ad azione indiretta). Questo gruppo di farmaci ha in comune una maggiore persistenza di azione sulla miosi e sull'ipotono oculare rispetto ai parasimpaticomimetici ad azione diretta.

Tra gli anticolinesterasici ricordiamo l'*eserina* o *fisostigmina*, che viene utilizzata nella terapia del glaucoma alla concentrazione dello 0,25-1%. Aumenta il deflusso dell'umore acqueo e dà luogo ad effetti collaterali quali l'iperemia congiuntivale, la congestione e lo spasmo accomodativo, la congiuntivite follicolare, le cisti del bordo pupillare e la sindrome muscarinica quando il prodotto viene assorbito in modo eccessivo.

Anche la *neostigmina* al 3% trova utile impiego come m. e antiglaucomatoso con minori effetti collaterali.

Un altro anticolinesterasico utilizzato come collirio è il *bromuro di demecario* (Tosmilen®).

Ricordiamo infine l'*isopropilfluorofosfato* (D.F.P.), il *nitrofenildietilfosfato* (Mintacol®) e lo *ioduro di ecotiopato* (Phospholine®). Si tratta di m. estremamente attivi ma fortemente tossici, che di conseguenza provocano una maggiore incidenza di effetti collaterali, precedentemente segnalati.

Farmaci antiadrenergici

Tra questi ricordiamo l'*ergotamina*, farmaco noto da anni e sperimentato anche nel glaucoma (v.), la *johimbina*, il *benzodiossano*, la *fenossibenzamina*. Il loro impiego come m. è estremamente raro.

Più usata è la *guanetidina* (5-10%); dopo una fase di midriasi, non sempre presente e di breve durata, il farmaco produce una miosi abbastanza lunga con ipotonia oculare per diminuzione della produzione di umore acqueo e aumento del deflusso. Tra gli effetti collaterali ricordiamo una lieve ptosi palpebrale.

Bibliografia

Ellis P. P., *Ocular Therapeutics and Pharmacology*, 1978, Mosby, St. Louis.
Goodman Gilman A., Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1980, 6 ed., Macmillan, New York.
Morone G., *La pupilla*, 1960, Idea, Roma.
Paliaga G. P., *I vizi di refrazione. Diagnosi e correzione*, 1971, 2 ed., Minerva Medica, Torino.

MASSIMO G. BUCCI E NICOLA PESCOSOLIDO

MIOTONIA ATROFICA

Sin.: distrofia miotonica; malattia di Steinert. - F. *myotonie atrophique.* - I. *myotonia atrophica.* - T. *atrophische Myotonie.* - S. *miotonía atrófica.*

Generalità

Nella monografia sulla malattia di Thomsen, Erb (1886) notava che in alcuni casi, definiti atipici, alla miotonia (cioè il persistere della contrazione muscolare al cessare dell'atto muscolare o della stimolazione) si associavano amiotrofie; per questi casi Rossolimo (1902) propose il termine *miotonia atrofica*; di Steinert (1909) è il merito della prima completa descrizione che ha reso autonoma la malattia e le ha dato il nome; Curschmann (1912) propone la denominazione di distrofia miotonica.

Si tratta di una malattia sistemica con miotonia e distrofia muscolare cui si associano sintomi gonadici, oculari, respiratori, cutanei, etc.

La m. a. è una delle tre sindromi miotoniche a trasmissione autosomica dominante; le altre sono la miotonia congenita, nella forma di Thomsen, e la paramiotonia congenita (V. MIOTONIA CONGENITA). (V. anche: DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE [V, 463]).

Genetica e fisiopatologia

La m. a. è malattia a trasmissione autosomica dominante con presenza media di 2-6 casi per 100.000 abitanti; non vi sono differenze apprezzabili tra i due sessi, essendosi constatata solo una lieve prevalenza per il sesso maschile, fatta eccezione per il tipo congenito. Tra una generazione e l'altra è ritrovabile il fenomeno dell'anticipazione, possibilità che si realizza con la precoce insorgenza del quadro (età giovanile o infantile) e con la maggior completezza e gravità dello stesso: il fenomeno viene interpretato come aumento progressivo di penetranza ed espressività del gene (Klein, 1958). S'impone quindi una profilassi attraverso consultori genetici e la ricerca dei portatori, possibile con un attento esame clinico e con esami diagnostici chimici e strumentali (Polgar, 1972).

Sul piano fisiopatologico la maggiore imputata è stata la membrana della miocellula: essa si troverebbe in un costante stato di lieve ipopolarizzazione rispetto alla membrana normale; non vi sono state tuttavia dimostrazioni di anomalia nella produzione e nel metabolismo dell'acetilcolina, dell'acetilcolinesterasi né degli elettroliti (calcio, potassio, sodio, etc.); l'attività miotonica non varia con la curarizzazione. McComas (1971) ha sottolineato la riduzione del numero di motounità valorizzando alcune ipotesi «neurogene» dell'atrofia muscolare, peraltro già esplicitate in passato; queste si associano a ipotesi polifattoriali per spiegare la polimorfa sintomatologia che interessa vari organi e apparati, riferibile ad anomalie delle strutture diencefaloipofisarie o ad anomalie enzimatiche membranarie di più sistemi cellulari.

Semeiologia

Segni muscolari: la miotonia è il sintomo che contraddistingue questa malattia con il descritto (v. anche: MIOTONIA CONGENITA) aspetto di difficoltà alla decontrazione dopo contrazione muscolare sostenuta (fig. 1) e con il corrispettivo elettromiografico tipico. Il fenomeno miotonico è molto evidente nella muscolatura della mano, ma si osserva anche in altri distretti: l'occlusione palpebrale con deficit di riapertura, il segno dello «sfasamento palpebrale» (*lid-lag phenomenon*), l'ostacolo alla deambulazione sciolta, etc. La miotonia meccanica è ben evidente in vari distretti (ventri muscolari dei muscoli lunghi, lingua, etc.) e più dimostrabile all'inizio della sintomatologia; diviene meno evidente con il sopravvenire del secondo sintomo muscolare: la distrofia. Questa interessa gli arti superiori e inferiori nei loro territori distali, simmetricamente: infatti i muscoli prevalentemente colpiti sono il gruppo dei peronieri, il lungo supinatore, i lunghi flessori. Non fa parte del quadro, anche se sporadicamente segnalata, l'ipertrofia muscolare.

Fig. 1. Aspetto atrofico e ritardo di decontrazione in un caso di m. a.

Particolare è la *facies*, caratterizzata da atrofia dei muscoli del collo e facciali (sternocleidomastoidei, orbicolari, mimici, etc.) che danno luogo ad un volto inespressivo, con lieve ptosi bilaterale, capelli radi (cfr. fig. 12 della voce DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE) a cui si aggiunge una voce sorda, monotona e nasalizzata. Tali aspetti sono dovuti, oltre che all'atrofia, a un certo deficit stenico; infatti nell'evoluzione del quadro si osservano difficoltà al movimento fine delle dita e impaccio nella deambulazione con *steppage*.

Segni extramuscolari: la cataratta è stata segnalata come uno dei primi segni extramuscolari, i quali sono molti e spesso più evidenti degli stessi aspetti muscolari (concetto di malattia multisistemica: Pruzanski, 1965); la cataratta è presente in un altissimo numero di casi e spesso è un monosintomo nei familiari, talora è precoce o addirittura congenita; a carico dell'occhio e dei suoi annessi sono state segnalate anche ridotta secrezione lacrimale, ipotonia oculare e retinite pigmentosa. I disturbi della sfera genitale sono molto frequenti: nell'uomo si hanno impotenza, atrofia testicolare e azoospermia, raramente ginecomastia; nella donna si possono avere amenorree, sterilità, menopausa precoce, etc. Non meno frequenti sono i disturbi endocrini; disturbi dell'increzione tiroidea e surrenale, magrezze, adiposità, diabete insipido hanno frequentemente suggerito un danno ipotalamico; talora è segnalato un diabete mellito in forma conclamata o come ridotta tolleranza al carico glicidico. La cute e gli annessi sono frequentemente interessati: ipercheratosi, discromie, precoce rugosità, acrocianosi e caduta dei capelli, fino alla calvizie.

L'apparato osteoarticolare è interessato comportando frequenti deformità e fornendo un aspetto sgraziato del paziente: ipertelorismo, anomalie dell'articolazione temporomandibolare, deformità del torace, anomalie della colonna vertebrale. L'apparato respiratorio è colpito in un'alta percentuale di casi sia in maniera clinicamente evidente (sindromi di ipoventilazione, frequenti aspetti bronchitici, polmonitici e broncopolmonitici), sia in forma

subclinica (costanti anomalie delle prove di funzionalità respiratoria; Ederli, 1978); spesso si hanno complicanze respiratorie, come pure anomala reazione all'anestesia generale (ipersensibilità ai barbiturici) (Vilde, 1971); talora l'interessamento della muscolatura liscia del tubo gastroenterico è alla base di atonie faringoesofagee, megacolon, sindromi da malassorbimento, litiasi biliare, etc.

Segni neurologici e psichiatrici: scarsi i disturbi neurologici, che sono rappresentati da progressiva riduzione dei riflessi profondi, sindromi narcolettiche, disturbi dell'oculomozione (deficit di sguardo verso l'alto), disturbi ipotalamici, di cui si è già detto. Più frequenti i disturbi della sfera psichica, consistenti in quasi costante frenastenia lieve e in frequente decadimento mentale, senza un vero processo demenziale; segnalata una caratteristica personalità con labilità di umore e gaiezza fatua (Bini).

Evoluzione e prognosi

L'esordio della malattia avviene con i disturbi motori in età giovanile (25-30 anni) anche se vari segni possono essere evidenziati in antecedenza; talora l'inizio può essere rappresentato dal disturbo visivo legato alla cataratta. L'evoluzione della malattia è di solito lenta ma con durata della vita media ridotta del 20-30%; la complicanza respiratoria o cardiaca colpisce fatalmente il paziente tra i 50 e i 60 anni; l'invalidità è notevole nel 50% dei casi. Sono descritte rare forme infantili e forme neonatali (Aicardi, 1974).

Diagnosi

Numerosi apporti di indagini biochimiche e strumentali possono delineare meglio i limiti della malattia di Steinert. L'elettromiografia fornisce tre aspetti che si embricano: il più evidente è il fenomeno miotonico (v. MIOTONIA CONGENITA) con i suoi tipici elementi; in secondo luogo nei territori colpiti si può dimostrare qualche aspetto miogeno con precoce interferenzialità dell'elettromiogramma e modificazione dei potenziali di motounità, che appaiono più brevi e meno ampi che di norma; rari gli aspetti neurogeni con potenziali di fibra e riduzione dei valori della velocità di conduzione motoria e sensitiva (Caccia, 1972). La biopsia muscolare, pur non dimostrando anomalie peculiari, è frequentemente alterata: nuclei centralizzati, irregolarità delle fibre (aspetti anulari, segmentazioni e, negli stati avanzati, sostituzione connettivale).

Terapia

Non essendovi alcuna terapia causale, il trattamento è strettamente sintomatico e solo parziale; i medicamenti per il sintomo miotonico sono gli stessi descritti per la miotonia congenita, con l'eccezione dei casi in cui vi sia disturbo di conduzione intracardiaca dello stimolo, perché allora tali farmaci possono essere peggiorativi. Per i disturbi ormonali spesso sarà opportuna l'opoterapia in cicli, a giudizio dell'endocrinologo; non si può essere certi del vantaggio di farmaci «stenizzanti» spesso usati come *placebo* (UTP, ATP, aminoacidi, etc.); raccomandabile una blanda terapia fisica per evitare retrazioni tendineomuscolari.

Bibliografia

Aicardi J., Conti D., Goutieres F., *J. Neurol. Sci.*, 1974, **22**, 149.
Caccia M. R., Negri S., Parvis V. P., *J. Neurol. Sci.*, 1972, **16**, 252.
Ederli A. *et al.*, *Riv. Neurobiol.*, 1978, **24**, 64.
Erb W., *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1891, **13**, 173.
Klein D., *J. Genet. Hum.*, 1958, **7**, 328.
Polgar J. G., Bradley W. G. *et al.*, *Brain*, 1972, **95**, 761.
Pruzanski W., Huvos A. G., *Arch. Pathol.*, 1967, **83**, 229.
Pruzanski W., *Psychiatr. Neurol. (Basel)*, 1965, **149**, 302.
Pruzanski W., *Brain*, 1966, **89**, 563.
Tomé F. M. S., in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 1976, 17178 B10-1, Paris.
Vilde L., Dufour M., *Ann. Med. Pharmacol. (Reims)*, 1971, **8**, 59.
Walton J. N., Gardner-Medwin D., in Walton J. N. ed., *Disorders of Voluntary Muscle*, 1974, Churchill-Livingstone, Edinburgh, chapt. 15.

LUIGI SINIBALDI

MIOTONIA CONGENITA

F. *myotonie congénitale.* - I. *myotonia congenita.* - T. *angeborene Myotonie.* - S. *miotonía congénita.*

Generalità

Nel 1876, il medico tedesco Thomsen individuò e descrisse una turba muscolare che colpiva la sua famiglia, ed era rappresentata da difficoltà alla decontrazione muscolare. Egli fu spinto a ciò anche per difendere suo figlio che era stato preso per simulatore dai neurologi dell'epoca all'atto della visita di leva.

La miotonia è caratterizzata dall'associazione di segni clinici ed elettroclinici: i primi sono rappresentati da difficoltà nel rilasciare i muscoli con rapidità dopo contrazione muscolare volontaria, specialmente se massimale e prolungata (fig. 1); i secondi sono rappresentati da una particolarità elettromiografica: si osservano potenziali ripetitivi in salve con progressivo *décalage* di ampiezza e frequenza, con il corrispettivo sonoro di «aereo in picchiata»; il dato elettromiografico è evidente all'inserzione dell'ago elettrodo, può essere evidenziato a riposo o nel corso della contrazione volontaria ed è evocabile da piccoli spostamenti dell'ago infisso nel muscolo.

Sul piano clinico, oltre che con la suddetta difficoltà alla decontrazione (miotonia d'azione), il fenomeno miotonico si manifesta anche con una particolare contrattura di alcuni fascetti muscolari, osservabile dopo percussione del ventre muscolare con un martelletto e persistente oltre il tempo del fisiologico riflesso idiomuscolare (miotonia meccanica); questo fenomeno è particolarmente evidente a livello linguale.

Il paziente si rivolge per la prima volta al medico per un lieve impaccio nei movimenti che lo rende meno pronto nella corsa, nella marcia e nell'iniziare le attività al mattino; spesso il fenomeno miotonico ha la caratteristica di ridursi con la ripetizione della contrazione; la miotonia si può accentuare col freddo e di solito non si accompagna a dolenzia muscolare. Sul piano semeiologico un segno da ricercare è quello dello «sfasamento palpebrale» o *lid-lag phenomenon,* consistente in un

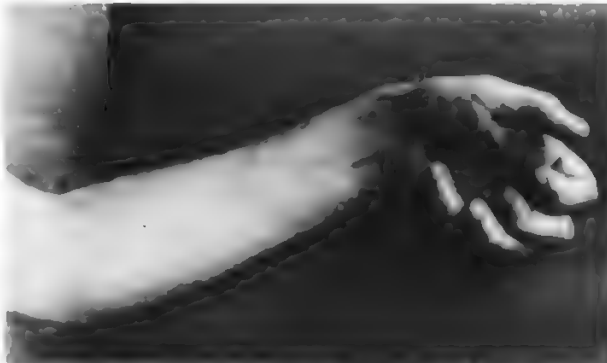



Fig. 1. Ritardo nella decontrazione dopo energica e protratta contrazione della mano in un caso di m. c.

mancato spostamento in basso delle palpebre quando dallo sguardo verso l'alto, mantenuto per alcuni secondi, si passi bruscamente a quello verso il basso.

Quando in un paziente fosse assente uno dei due aspetti fondamentali, cioè il clinico o l'elettrico, si deve parlare rispettivamente di miotonia subclinica in caso di presenza del solo fenomeno elettrico, di pseudomiotonia quando è presente il solo fenomeno clinico.

Nosografia

Il fenomeno miotonico inizialmente era considerato rarissimo e caratteristico di un solo quadro: la malattia di Thomsen; attualmente si descrivono diversi quadri miotonici in rapporto a differenze cliniche e di trasmissione ereditaria. V. anche: DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE (V, 463).

Miotonia congenita a trasmissione autosomica dominante (malattia di Thomsen)

È la forma più conosciuta e meglio descritta; gli uomini sono colpiti in maniera più frequente ed evidente delle donne; il disturbo motorio è spesso lieve e i pazienti non si rivolgono per molto tempo al medico perché considerano la loro lentezza motoria come una caratteristica personale; in questa forma il fenomeno miotonico, se ricercato, può essere evidente già alla nascita, comunque molto precocemente; la miotonia è generalizzata e si evidenzia meglio col freddo; la semeiologia e i fenomeni elettrici sono quelli già descritti.

De Jong (1965) descrisse una *myotonia levior* che è caratterizzata da scarsa miotonia d'azione e maggior miotonia meccanica; è opinione corrente che si tratti di espressioni lievi di questa prima forma.

Miotonia congenita a trasmissione autosomica recessiva (malattia di Becker)

In questa forma, individuata da Becker (1954), l'insorgenza dei disturbi è più tardiva, di solito nella terza infanzia, e più subdola; inizia di solito agli arti inferiori e interessa poi gli arti superiori e il volto. L'impaccio motorio è netto e spesso è evidente un aspetto erculeo del soggetto, derivante dalla particolare pronunciatezza delle salienze muscolari esterne; a questo proposito è nota la discrepanza tra tale aspetto e la forza muscolare che, anziché accresciuta, risulta ridotta a vari test; talora si descrive una lieve amiotrofia distale degli arti superiori.

Una forma miotonica, con paralisi a riposo che migliorano con l'esercizio, è stata descritta da Sabouraud (1965); in essa si associano alla miotonia note miopatiche, malformazioni osteotendinee, nanismo e blefarofimosi; trattasi probabilmente di forme di passaggio verso altri quadri di distrofia muscolare.

Miotonie acquisite

Sono forme molto rare e spesso l'evoluzione clinica ne chiarisce il momento etiologico trattandosi di «pseudomiotonie». In alcuni casi di intossicazione da farmaci o altri composti chimici è stata osservata una sindrome miotonica che si è risolta con l'allontanamento della sostanza in causa (ad es., alcuni acidi aromatici monocarbossilici); aspetti miotonici si sono osservati anche in ipotiroidismo, polineuropatie e polimiositi, sindrome di Isaacs, etc.

Paramiotonia

Descritta da Eulenburg (1886), è una malattia a trasmissione autosomica dominante, differenziabile dalla miotonia congenita perché più nettamente influenzata dal freddo; spesso localizzata ad un distretto muscolare e seguita da paresi del territorio muscolare interessato, è aggravata dall'esercizio (miotonia paradossa); la miotonia meccanica è poco evidente; nella forma tipica di Eulenburg vi è in genere un'evoluzione benigna; sul piano semeiologico si osserva, col freddo, la presenza di un'occlusione delle palpebre tale da renderne difficile la riapertura (occhi da cinese); il caldo la risolve in maniera drammatica. Frequentemente la paramiotonia si associa a paralisi diskaliemica: in tal caso si ha un aggravamento legato alla comparsa di paralisi parossistiche che, in associazione a iperkaliemia, realizzano un quadro di variante dell'adinamia episodica ereditaria; sono stati descritti anche casi con associata paralisi periodica e ipokaliemia; in queste forme le crisi paretiche possono avere durata brevissima, a tipo cataplettico, o durare alcune ore; l'individuazione di questa associazione ha suggerito l'opportunità, di fronte a forme di paramiotonia, di eseguire costantemente test di induzione paretica con potassio o glicoso-insulina, a seconda dei casi. Becker (1970) ha descritto una «paralisi periodica paramiotonica» con normokaliemia (Lundberg, 1974); in questo quadro la paralisi può durare una o due settimane e insorge su un terreno di affaticabilità di base.

Fisiopatologia

È ben stabilito che la reazione miotonica non scompare dopo resezione del nervo né dopo curarizzazione; invece scompare dopo novocainizzazione del muscolo; ne deriva che la scarica miotonica ha un'origine prettamente muscolare. Non è ancora chiarito il meccanismo che è alla base della miotonia: è stata ipotizzata una diminuzione della permeabilità agli ioni potassio o agli ioni cloro con conseguente elevazione della resistenza di membrana; oppure una riduzione distrettuale degli ioni calcio; ovvero un'accresciuta permeabilità agli ioni sodio. Bryant (1969) ha sperimentalmente avvalorato il ruolo delle variazioni dello ione cloro. Alla base delle variazioni di permeabilità è possibile, tuttavia, che si ponga la carenza di un fattore trofico, che può essere genetica o indotta farmacologicamente. Sul piano anatomopatologico non vi sono dati rilevanti eccetto una lieve diffusa ipertrofia delle fibre; sul piano istochimico, una diminuzione del rapporto fibre I/fibre II. Al microscopio elettronico vi è evidenza di scarse anomalie e limitatamente a poche fibre, come il raggruppamento dei mitocondri ad un'estremità e, talora, la frammentazione della banda «Z».

Terapia

Il trattamento di queste forme è estremamente limitato ed empirico, come dimostra il fatto che è d'obbligo citare ancora il chinino come farmaco da provare in questi casi; il suo dosaggio è di 0,5 g *per os*, 3 volte al dì; la sua azione sembra legata ad un prolungamento del periodo refrattario della cellula muscolare; l'azione è di tipo sintomatico e cessa col cessare dell'effetto farmacologico. Meglio utilizzabile è la difenilidantoina che è più attiva e meglio tollerata; il dosaggio è di 100-300 mg/*die, per os*, in più somministrazioni quotidiane. Anche in questo caso l'azione è sintomatica e aspecifica; la difenilidantoina è infatti molto attiva anche nella sindrome di «attività muscolare continua» di Isaacs (Laterza e coll., 1967). Utilizzati anche, con risultati incostanti, i cortisonici, il diazepam, l'uridin-5'-difosfato, ormoni sessuali e steroidi anabolizzanti. Nelle forme paramiotoniche associate a diskaliemia si potranno utilizzare acetazolamide (Diamox®) e spironolattone (Aldactone®) rispettivamente nelle forme iperkaliemiche e ipokaliemiche.

Bibliografia

De Jong J. G., *8th Int. Congr. of Neurology, Vienna*, 1965, Springer, Berlin.

Delwaide P. J., in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 1976, 17177 B-10, Paris.
Erb W., *Die Thomsensche Krankheit*, 1886, Vogel, Leipzig.
Eulenburg A., *Neurol. Zentralbl.*, 1886, 5, 265.
Kuhn E., *New Developments in EMG and Clinical Neurophysiology*, I, 1973, Desmedt-Karger, Basel, p. 415.
Laterza A., Paolella P., Valassi F., *Riv. Otoneurofialmol.*, 1967, 42, 51.
Lipicky R. J., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 40, 1979, North-Holland, Amsterdam.
Walton J. N., Gardner-Medwin D., *Progressive Muscular Dystrophy and the Myotonic Disorders*, in Walton J. N. ed., *Disorders of Voluntary Muscle*, 1974, Churchill-Livingstone, Edinburgh, chapt. 15.

LUIGI SINIBALDI

MIRIAPODI

F. *myriapodes*; *millepieds*. - I. *myriapods*; *centipedes*; *millipedes*. - T. *Myriapoden*; *Tausendfüssen*. - S. *miriápodos*.

Classe del tipo *Artropoda* (V. ARTROPODI). Il corpo allungato consta di numerosi segmenti uguali tra loro, forniti di uno o più paia di appendici ambulatorie: il primo paio può essere trasformato in organo velenoso. Il capo, distinto dal tronco, porta un solo paio di antenne, pluriarticolate, un paio di mandibole, uno o due paia di mascelle, talora due occhi. Il tubo digerente, rettilineo, è provvisto di ghiandole salivari; nel suo tratto posteriore sboccano uno o più paia di tubi di Malpighi, organi di escrezione. La respirazione avviene per trachee che si aprono all'esterno mediante stigmi. Il sistema circolatorio consta tipicamente di un lungo tubo dorsale a più camere (cuore). Il sistema nervoso, di tipo gangliare, è formato da un cingolo periesofageo e da una catena gangliare ventrale con un paio di gangli ad ogni segmento. Organi di senso sono peli tattili e olfattivi e gli organi di Tömösvary, fossette sensitive situate alla base delle antenne.

I sessi sono separati: le gonadi, impari o pari, hanno dotti che si aprono anteriormente o posteriormente. L'uovo ha, in genere, sviluppo diretto.

I Miriapodi hanno abitudini terrestri: vivono nei luoghi umidi e oscuri, nei muschi, nel terriccio, sotto i sassi. Si nutrono di vegetali e in tal caso sono dannosi all'agricoltura, oppure sono carnivori e predatori.

Anticamente i Miriapodi erano stati distinti in due sottoclassi: *Progoneata* e *Opisthogoneata*, caratterizzate dalla posizione dei pori genitali, situati rispettivamente al 3°, 4° e penultimo segmento. Questi aggruppamenti sono tuttavia così diversi tra loro da essere considerati oggi classi separate. Secondo alcuni AA. la classe *Myriapoda* comprende i soli *Progoneata* suddivisi in 3 ordini: *Pauropoda*, *Diplopoda* e *Symphyla*, mentre i *Chilopoda*, unico ordine degli *Opisthogoneata*, formano una classe a sé stante. Secondo altri AA. tutti e quattro gli ordini già compresi nei *Myriapoda* dovrebbero essere elevati al rango di classe.

Solo i Diplopodi e i Chilopodi interessano la patologia umana. I primi, detti *millepiedi*, hanno due paia di appendici ad ogni segmento e le due mascelle fuse in un *gnatochilario*: gli *Julidae* hanno corpo cilindrico e sono provvisti di occhi, i *Polydesmidae* corpo piatto e non hanno occhi. I secondi, o *centopiedi*, hanno un paio di appendici ad ogni segmento: i piedi del primo paio (*forcipule*) sono foggiati a tenaglia e servono ad inoculare il veleno secreto da speciali ghiandole; i *Geophilidae* non hanno occhi, gli *Scolopendridae* hanno corpo allungato, i *Lithobiidae* e *Scutigeridae* corpo breve.

I M. interessano la patologia umana: 1) come parassiti accidentali; 2) come ospiti intermedi di Elminti; 3) come animali velenosi (V. VELENI ANIMALI).

Quando l'uomo dorme, possono penetrare per via attiva nelle fosse nasali, dove si localizzano, o passano nei seni frontali e mascellari, nel condotto uditivo e nell'apparato digerente; provocano prurito, starnuti, cefalee. Per via passiva sono introdotti nell'intestino con frutta e verdure crude; possono dare disturbi intestinali. È stata anche supposta l'ingestione volontaria da parte di soggetti isterici e malati di mente.

Sono parassiti delle cavità nasali e del condotto uditivo alcuni Chilopodi dei generi *Geophilus*, *Lithobius* e *Chaetochelyne*. Sono parassiti dell'intestino alcuni Diplopodi dei generi *Julus*, *Polydesmus* e alcuni Chilopodi dei generi *Himantarium*, *Haplophilus* e *Scutigera*.

I parassiti vengono estirpati dalle cavità nasali con pinze ed eliminati dall'intestino mediante antielmintici.

I Diplopodi dei generi *Fontaria*, *Polydesmus* e *Julus* sono poi ospiti intermedi di Elminti (*Hymenolepis diminuta*).

Chilopodi velenosi sono: alcune specie di *Scolopendra*, soprattutto *S. morsitans*, *S. gigantica*, *S. valida*, frequenti in Africa, India e America, *S. cingulata*, comune anche nelle regioni mediterranee, e alcune specie di *Scutigera*. Il veleno inoculato non è mortale: produce infiammazione, edemi e talora turbe nervose sempre di breve durata. Nei casi più gravi si usa la stessa terapia utile per le punture di ragni e scorpioni. Non sembra vi sia immunizzazione.

Bibliografia

Cloudsley-Thompson J. L., *Spiders, Scorpions, Centipedes and Mites*, 1958, Pergamon Press, Oxford.

EMILIA STELLA

MIRINGITE

[lat. scient. *myringa* 'membrana timpanica', dal lat. mediev. *míringa* 'membrana', e questo dal lat. tardo *mininga*, dal gr. dei medici gr. *mêninx*, genit. *mèningos* 'membrana cerebrale', 'membrana timpanica']. - F. *myringite*. - I. *myringitis*. - T. *Trommelfellentzündung*; *Myringitis*. - S. *miringitis*.

La miringite è l'infiammazione dello strato esterno, o epidermico, della membrana timpanica, tanto da poter essere considerata un'epidermite. Tuttavia le lesioni osservabili in corso di m. raramente si limitano al solo strato epidermico e, in genere, interessano invece anche quello intermedio connettivale e quello interno mucoso, coesistendo presumibilmente reazioni consensuali clinicamente non rilevabili a livello della cassa del timpano.

L'*etiologia* è essenzialmente batterico-virale: gli agenti patogeni raggiungono la membrana timpanica per via ematogena, specie in corso di malattie esantematiche, o per contiguità.

Frequentemente l'etiologia è in prevalenza virale: tipica è la m. bollosa emorragica che insorge in corso d'influenza. Talora, infine, la m. può essere indirettamente determinata da manovre che possono produrre infezioni o lesioni della membrana del timpano (ad es. lavaggi).

Per quanto riguarda la *sintomatologia*, la m. si manifesta clinicamente con otodinia generalmente localizzata al fondo del condotto uditivo, spesso associata a febbre, la quale tuttavia non raggiunge mai gradi molto elevati, e a modesta ipoacusia.

I quadri otoscopici possono essere vari: semplice arrossamento della membrana del timpano, cui in alcuni casi si associano zone ecchimotiche e bollose.

Raramente, quale complicanza, può subentrare la perforazione del timpano configurandosi un quadro di vera e propria otite media.

La *terapia* consiste nell'applicazione locale di sostanze disinfettanti e anestetiche e nella somministrazione di antibiotici per via generale.

V. anche: OTITI.

RED.

MIRRA

Sin.: *myrrha*; gomma mirra. - F. *myrrhe.* - I. *myrrh.* - T. *Myrrhe.* - S. *mirra.*

Gommoresina proveniente da diverse specie del genere *Commiphora* (*C. opobalsamum* Engler, *C. abyssinica* Engler, *C. Schimperi* Engler; famiglia *Burseracee*), alberi ad alto fusto che crescono in Arabia, Nubia, Etiopia ed Egitto.

La mirra contiene 2,5-10% di olio etereo, 27-50% di resina, 40-60% di gomma. L'olio etereo contiene fenoli, terpeni, sesquiterpeni, aldeidi (ciminica e cinnamica), acidi (acetico e palmitico) e un estere acido (ac. mirrolico). Nella resina si trovano gli acidi α-, β-, e γ-commiforico, α- e β-arabomirrolo e araboresene. La gomma contiene pentosani (ca. il 14%) e galattani (ca. il 12%).

Usata un tempo in terapia nelle affezioni dell'apparato gastrointestinale, è oggi completamente abbandonata.

Bibliografia

Claus E. P., Tyler V. E. jr., *Pharmacognosy*, 1965, Lea & Febiger, Philadelphia.

EMANUELA ORTOLANI

MISURE, UNITÀ DI:

V. C.G.S. SISTEMA (III, 1935); M.K.S. SISTEMA; SISTEMA INTERNAZIONALE.

MITOCONDRI

F. *mitochondries.* - I. *mitochondria.* - T. *Mitochondrien.* - S. *mitocondrias.*

SOMMARIO

Biochimica

I mitocondri sono particelle subcellulari presenti nella maggioranza delle cellule eucariote (v. CELLULA, III, 1372; EUCARIOTI). La loro funzione principale consiste nell'ossidazione totale delle catene di carbonio con la formazione di biossido di carbonio (CO_2) e acqua; l'energia libera così rilasciata viene utilizzata per sintetizzare l'adenosintrifosfato (ATP [v. ADENOSINTRIFOSFORICO ACIDO]) dall'adenosindifosfato (ADP) o dall'adenosinmonofosfato (AMP) e il fosfato inorganico (P_i).

Le vie dell'ossidazione totale

I substrati principali che entrano nei m. sono: il piruvato, derivato dai glicidi della glicolisi citoplasmatica; i coenzima A-derivati degli acidi grassi (soprattutto C_{16}-C_{18}), prodotti dai trigliceridi (grassi); gli α-ossiacidi, derivati dagli aminoacidi delle proteine dietetiche mediante reazione di transaminazione. Questi substrati sono convertiti, dentro i m., inizialmente a un intermedio comune, l'acetil-CoA, poi a CO_2 per mezzo delle reazioni descritte di seguito (la struttura dei più importanti componenti menzionati è riportata sotto la voce COENZIMI e le altre voci richiamate nel testo).

1. *Deidrogenazione del piruvato ad acetil-CoA.* – Il piruvato entra dal citoplasma al compartimento matrice dei m. La sua conversione a CoA (CoASH)-acetilderivato avviene mediante una reazione catalizzata da un complesso multienzimatico, la piruvato-deidrogenasi (NAD e $NADH_2$ rappresentano nicotinamideadenindinucleotide, rispettivamente ossidato e ridotto):

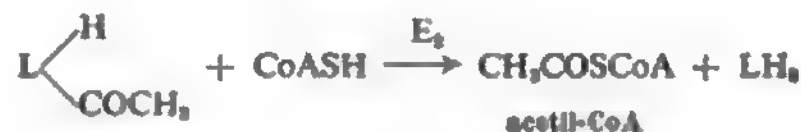
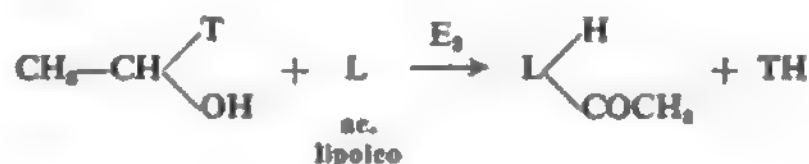
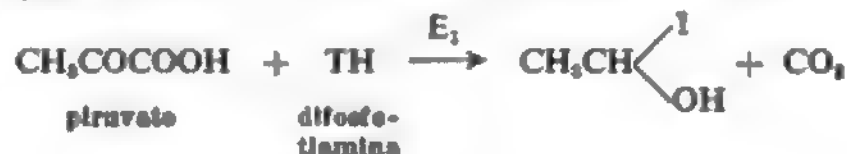
$$\text{Piruvato} + \text{CoASH} + \text{NAD} \rightarrow \text{AcetilSCoA} + \text{NADH}_2 + \text{CO}_2.$$

La piruvato-deidrogenasi contiene tre diversi enzimi che catalizzano le reazioni parziali riportate nello schema seguente:

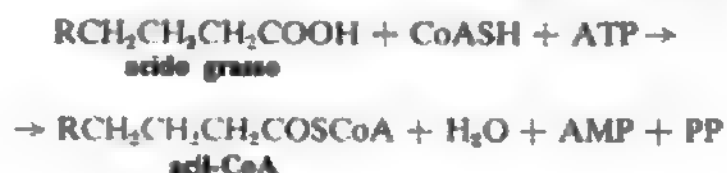
$$\underset{\text{piruvato}}{CH_3COCOOH} + \underset{\text{difosfotiamina}}{TH} \xrightarrow{E_1} CH_3CH\langle^{T}_{OH} + CO_2$$

$$CH_3{-}CH\langle^{T}_{OH} + \underset{\text{ac. lipoico}}{L} \xrightarrow{E_2} L\langle^{H}_{COCH_3} + TH$$

$$L\langle^{H}_{COCH_3} + CoASH \xrightarrow{E_3} \underset{\text{acetil-CoA}}{CH_3COSCoA} + LH_2$$

$$LH_2 + NAD \xrightarrow{E_3} L + NADH_2$$

2. *Deidrogenazione degli acidi grassi ad acetil-CoA.* – Dapprima gli acidi grassi sono attivati nel citoplasma tramite enzimi che catalizzano la seguente reazione:

$$\underset{\text{acido grasso}}{RCH_2CH_2CH_2COOH} + CoASH + ATP \rightarrow$$

$$\rightarrow \underset{\text{acil-CoA}}{RCH_2CH_2CH_2COSCoA} + H_2O + AMP + PP$$

Uno di questi enzimi è legato alla membrana esterna dei m. I CoA-derivati degli acidi grassi non possono entrare direttamente nei m. Prima, devono convertirsi ai rispettivi carnitina-derivati. Vi sono alcuni enzimi che si trovano sulla superficie esterna della membrana interna e che posseggono una specificità limitata a particolari gruppi distinguibili in base alla lunghezza della catena; questi enzimi catalizzano la seguente reazione:

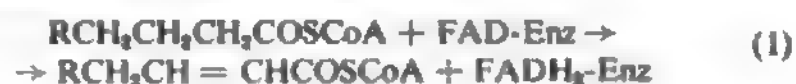
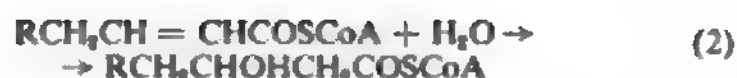
$$\text{acil-CoA} + \text{carnitina} \rightarrow \text{acilcarnitina} + \text{CoA}.$$

Le acilcarnitine vengono trasportate dentro i m. da una traslocasi che contemporaneamente esporta una quantità equivalente di carnitina libera. In tal modo la carnitina può agire cataliticamente. Una volta dentro i m., le acilcarnitine si riconvertono nei CoA-derivati, usando enzimi distinti che risiedono nella membrana interna e che catalizzano la reazione sopra riportata, nella direzione contraria. I CoA-derivati degli acidi grassi si convertono ad acetil-CoA con la β-ossidazione (v. LIPIDI). Questo processo comprende una deidrogenazione in tre tappe del gruppo $-CH_2-$ più vicino a quello che porta il gruppo $-COSCoA$ (cioè la posizione β) con la formazione di un gruppo $-CO-$, seguito da una scissione operata da una seconda molecola di CoA; si vengono così a formare l'acetil-CoA e un acil-CoA con due atomi di carbonio in meno rispetto al prodotto iniziale. Le tappe del ciclo sono riassunte nel seguente schema:

$$RCH_2CH_2CH_2COSCoA + FAD\text{-}Enz \rightarrow$$
$$\rightarrow RCH_2CH = CHCOSCoA + FADH_2\text{-}Enz \qquad (1)$$

$$RCH_2CH = CHCOSCoA + H_2O \rightarrow \rightarrow RCH_2CHOHCH_2COSCoA \quad (2)$$

$$RCH_2CHOHCH_2COSCoA + NAD \rightarrow \rightarrow RCH_2COCH_2COSCoA + NADH_2 \quad (3)$$

$$RCH_2COCH_2COSCoA + CoASH \rightarrow \rightarrow RCH_2COSCoA + CH_3COSCoA \quad (4)$$

Le ripetizioni successive del ciclo possono compiere la conversione completa delle catene degli acidi grassi in molecole di acetil-CoA purché questa catena originalmente contenga (come infatti avviene per la maggioranza degli acidi grassi) un numero pari di atomi di carbonio. L'enzima che catalizza la prima tappa (la deidrogenazione dei CoA-derivati) è una flavoproteina che contiene il flavinadenindinucleotide (FAD) legato all'enzima e che si trova nella membrana interna dove è intimamente associata con la catena respiratoria (v. sotto); gli altri tre enzimi sono solubili, cioè sono presenti nella matrice.

3. *La deidrogenazione dell'acetil-CoA.* – L'acetil-CoA è il substrato del ciclo di Krebs (ciclo degli acidi tricarbossilici [v. CICLI METABOLICI, III, 2210]) riassunto nel seguente schema:

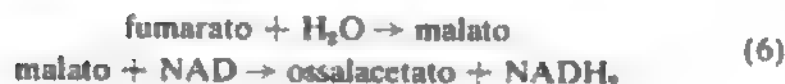
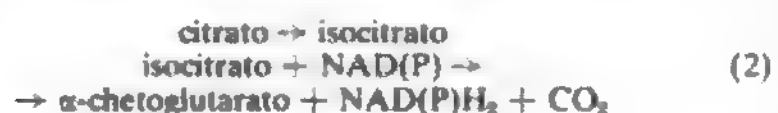
$$\text{ossalacetato} + \text{acetilSCoA} \rightarrow \text{citrato} + CoASH \quad (1)$$

$$\text{citrato} \rightarrow \text{isocitrato}$$
$$\text{isocitrato} + NAD(P) \rightarrow \rightarrow \alpha\text{-chetoglutarato} + NAD(P)H_2 + CO_2 \quad (2)$$

$$\alpha\text{-chetoglutarato} + NAD + CoASH \rightarrow \rightarrow \text{succinilSCoA} + NADH_2 + CO_2 \quad (3)$$

$$\text{succinilSCoA} + GDP + P_i \rightarrow \rightarrow \text{succinato} + CoASH + GTP \quad (4)$$

$$\text{succinato} + \text{Enz-FAD} \rightarrow \rightarrow \text{fumarato} + \text{Enz-FADH}_2 \quad (5)$$

$$\text{fumarato} + H_2O \rightarrow \text{malato}$$
$$\text{malato} + NAD \rightarrow \text{ossalacetato} + NADH_2 \quad (6)$$

C'è una serie di reazioni, nella prima delle quali l'ossalacetato si combina con il gruppo acetile dell'acetil-CoA per formare il citrato. Le reazioni successive, poi, riconvertono il citrato ad ossalacetato e i due atomi di carbonio derivati dal gruppo acetile sono rilasciati come CO_2. Il bilancio del ciclo di Krebs è il seguente:

$$CH_3COSCoA + 3\ H_2O \rightarrow 2\ CO_2 + CoASH + \text{"8H"}$$

"8H" rappresenta il potere riducente del prodotto. Questi atomi d'idrogeno, che sono liberati a coppie, vengono legati e così possono ridurre tre molecole di NAD e una molecola di FAD rispettivamente. Poiché queste sostanze agiscono cataliticamente, devono esse stesse essere ossidate per permettere al ciclo di continuare; è questa la funzione della catena respiratoria con la quale il ciclo è intimamente connesso. Le reazioni individuali del ciclo di Krebs (v. sopra) richiedono 8 enzimi; tra questi l'α-chetoglutarato-ossidasi (tappa 3) è un sistema multienzimatico che rassomiglia strettamente a quello della piruvato-ossidasi perché catalizza una reazione analoga, cioè la decarbossilazione ossidativa di un α-chetoacido a un CoA-derivato.

La deidrogenazione del succinato a fumarato (tappa 5) è catalizzata da una flavoproteina, la succinildeidrogenasi, il cui FAD legato viene ridotto. A differenza degli altri enzimi del ciclo di Krebs, questo enzima è legato alla membrana e così il potere riducente viene trasferito direttamente alla catena respiratoria.

4. *Rigenerazione degli intermedi del ciclo di Krebs: il destino degli aminoacidi.* – Gli intermedi del ciclo di Krebs, possono anche essere coinvolti in altre reazioni, per cui le loro concentrazioni diminuiscono oppure aumentano con conseguenze importanti per la velocità con cui il ciclo può operare. Fra le sostanze che possono produrre questi intermedi ci sono gli aminoacidi. Ad es., il glutammato e l'aspartato possono, dopo il loro ingresso nei m., essere convertiti mediante transaminazione ad α-chetoglutarato e ossalacetato rispettivamente. Le vie degradative con processi più lunghi, ma in modo simile, convertono altri aminoacidi in tali intermedi. Forse la via più importante per generare questi intermedi del ciclo di Krebs è comunque quella del piruvato che viene carbossilato dal CO_2 per formare ossalacetato (P_i rappresenta il fosfato inorganico):

$$\text{piruvato} + CO_2 + ATP \rightarrow \text{ossalacetato} + ADP + P_i.$$

L'enzima che catalizza questa reazione è stimolato dall'acetil-CoA con il risultato che questo substrato innesca il proprio catabolismo. Un eccesso di intermedi può venire eliminato in quanto l'ossalacetato può decarbossilarsi, via fosfoenolpiruvato, a piruvato e così ad acetil-CoA.

Deidrogenazione dei coenzimi ridotti

Le reazioni descritte finora ossidano le catene carboniose a CO_2 e riducono il NAD e il FAD. Così l'ossidazione totale di una molecola di piruvato riduce 4 molecole di NAD e 1 di FAD; similmente, una molecola di ac. palmitico (un acido saturo a 16 atomi di carbonio) riduce 32 molecole di NAD e 16 di FAD. L'ossidazione simultanea di questi coenzimi da parte dell'ossigeno molecolare:

$$2\ NADH_2 \text{ oppure } 2\ FADH_2 + O_2 \rightarrow \rightarrow 2\ NAD \text{ oppure } 2\ FAD + 2H_2O$$

avviene in un numero di tappe denominate complessivamente catena respiratoria (fig. 1). Molta energia libera è rilasciata durante ciascuna di queste tappe e usata per spingere la sintesi dell'ATP da ADP e P_i (v. sotto). La catena respiratoria è localizzata nella membrana interna mitocondriale, la cui superficie è enormemente aumentata dalle numerose pieghe, che si chiamano creste. Le diverse tappe avvengono così in un ambiente lipidico non acquoso, e i vari componenti sono relativamente immobili in quanto sono strettamente connessi l'uno con l'altro. Le varie tappe comprendono così successive reazioni di ossidazione e riduzione per cui il potere riducente del $NADH_2$ o del $FADH_2$ passa lungo tutta la catena finché alla fine raggiunge l'ossigeno (v. CITOCROMI). Le principali tappe di questa catena oggi generalmente accettate sono le seguenti.

1) Il NAD trasferisce il suo potere riducente ad un complesso contenente parecchie proteine; una molecola di flavinmononucleotide (FMN) legato all'enzima accetta due idrogenioni (protoni) e due elettroni. Si hanno, inoltre, altre reazioni (ancora non completamente chiarite) fra le quali riveste attualmente grande interesse quella a cui partecipano le proteine ferro-solfo del complesso stesso.

2) Le flavoproteine ridotte (NAD-deidrogenasi, succinildeidrogenasi e acil-CoA-deidrogenasi) trasferiscono, ognuna, i propri elettroni e protoni ad un chinone, l'ubichinone (UQ). Questa sostanza (che si chiama anche coenzima Q) contiene una lunga catena idrofobica che le

SUCCINATO → FAD-Enz
ACIL-SCoA → FAD-Enz → UQ → cit-b → cit-c_1 → cit-c → cit-a,a_3 → O_2
NADH$_2$ → FMN-Enz
ROT | AM | ASCORBATO | KCN
SITO I | SITO II | SITO III

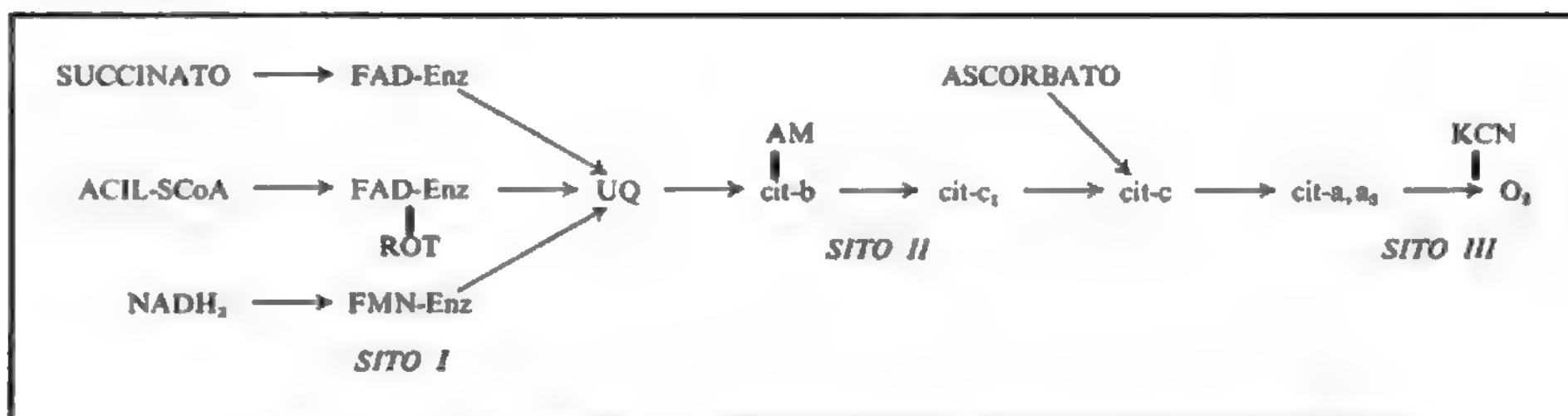



Fig. 1. La catena respiratoria con siti di inibizione e fosforilazione (per il commento e le sigle, v. testo).

impartisce la solubilità e la mobilità nei lipidi della membrana.

3) L'UQ dona i suoi due elettroni, ognuno a una distinta molecola di citocromo b ([cit-b] una fra le varie emoproteine necessarie per la catena respiratoria). Tutte queste proteine contengono un atomo di ferro per molecola che può oscillare fra la forma ridotta (Fe^{2+}) e la forma ossidata (Fe^{3+}). La riduzione non coinvolge il consumo dei protoni che, quindi, rimangono liberi. Questo è un aspetto molto importante di cui sarà trattato in seguito. È stato recentemente dimostrato che il cit-b è eterogeneo e consiste di due frazioni, b_K e b_T. Quest'ultima è coinvolta nella trasformazione dell'energia. I citocromi sono anche connessi con un centro ferro-solfo di una proteina.

4) Il cit-b trasferisce i suoi elettroni successivamente al cit-c_1, -c e -a,a_3. Questi trasferimenti comportano l'ossidazione e la riduzione degli atomi di ferro dei citocromi. Le reazioni si possono seguire nei m. intatti perché i citocromi ridotti hanno spettri di assorbimento distinti e caratteristici, diversi da quelli presenti nelle forme ossidate. Di questi citocromi, il più semplice riguardo alla struttura è il cit-c che è anche il solo citocromo ad essere solubile sia nell'acqua che nei lipidi.

5) i cit-a e -a_3 sono presenti insieme in un complesso, la cit-ossidasi, che contiene anche del rame presente come catione. La funzione della cit-ossidasi consiste nel trasferimento degli elettroni all'ossigeno molecolare che può, perciò, legarsi al complesso. Quattro molecole di cit-c sono ossidate per ogni molecola d'ossigeno ridotto, ma il modo in cui questi elettroni sono raccolti e poi passati all'ossigeno che viene ridotto non è attualmente conosciuto: non vi è, cioè, alcuna evidenza di intermedi del tipo dei radicali ossigeno. La reazione con l'ossigeno si può scrivere così:

$$O_2 + 4\ e \rightarrow 2\ H_2O + 4OH^{\ominus}.$$

Questi ioni $OH^{\ominus}$ naturalmente bilanciano le cariche positive dei protoni rilasciati nella tappa 3. La catena respiratoria è inibita dal cianuro, dall'antimicina A (AM) e dal rotenone (ROT) nei siti indicati nella fig. 1.

La fosforilazione ossidativa

A ogni tappa della catena respiratoria, mano a mano che gli elettroni passano dal NADH$_2$ all'ossigeno, progressivamente perdono energia. In altre parole, un intermedio ridotto nella catena è un agente tanto più riducente (cioè ha un potenziale di ossidoriduzione standard più negativo) quanto più lontano si trova l'ossigeno. Nei m., l'energia rilasciata per il passaggio degli elettroni lungo la catena respiratoria spinge una reazione richiedente energia, cioè la sintesi di ATP da ADP e P_i. Nella cellula, questi due processi sono obbligatoriamente accoppiati per cui, non solo non è possibile sintetizzare l'ATP se non si ha il trasporto degli elettroni, ma, ugualmente, il trasporto degli elettroni non può avvenire se non c'è la sintesi di ATP (cioè l'ADP e il P_i devono essere disponibili nella matrice). Senza entrare in merito al meccanismo di sintesi si possono però individuare le parti della catena respiratoria che sono più direttamente coinvolte nella sintesi dell'ATP. Quando il NADH$_2$ (prodotto per aggiunta, ad es., di un substrato come il β-idrossibutirrato che specificamente riduce il NAD dei m.) viene ossidato, per ogni molecola di acqua formata (cioè per un solo atomo di ossigeno ridotto) vengono sintetizzate 3 molecole di ATP. Invece, quando viene ossidato il succinato, si formano solo 2 molecole di ATP. Infine, l'ac. ascorbico (che riduce specificamente il cit-c) forma una sola molecola di ATP. Se si esamina l'ordine della catena (fig. 1), si può desumere dai fatti sperimentali sopra riportati la localizzazione dei tre siti di sintesi dell'ATP.

I disaccoppianti e gli inibitori. – Numerose sostanze sono in grado di rilasciare il trasporto degli elettroni senza la limitazione di essere accoppiato alla sintesi di ATP. Questi disaccoppiamenti permettono che il trasporto avvenga rapidamente ma senza una concomitante sintesi di ATP. Due disaccoppianti ben conosciuti sono il dinitrofenolo e, più recentemente, il carbonilcianuro -*p*-trifluorometossifenilidrazone, $F_3C—O—C_6H_4NH—N{=}C(CN)_2$. Gli inibitori della catena respiratoria necessariamente inibiscono la fosforilazione. Comunque ci sono anche degli inibitori diretti e fra questi l'oligomicina. Questa sostanza non influenza il trasporto degli elettroni qualora i m. siano disaccoppiati.

Il meccanismo di sintesi dell'ATP. – Il modo in cui la sintesi di ATP è accoppiata alla catena respiratoria è oggi vicino ad una soluzione, grazie principalmente al lavoro di P. Mitchell. Secondo questo autore la catena respiratoria segue un corso a zig-zag dentro la membrana interna andando ripetutamente dall'esterno all'interno. Questo corso è ripetuto in modo da dare un certo numero di giri (fig. 2, *a*). Nei tre punti in cui la catena si porta verso l'esterno, i protoni che, come abbiamo visto, sono rilasciati durante il trasporto degli elettroni, vengono espulsi nel *medium* esterno. La membrana interna (a differenza della membrana esterna) generalmente (v. anche sotto) non è permeabile ai protoni che non possono diffondere attraverso essa. Di conseguenza viene generato un gradiente di pH. La perdita dei protoni (come cariche positive) crea un potenziale di membrana che è negativo all'interno. Questo potenziale aumenta fino ad un valore al quale la forza di attrazione fra i

protoni interni e il potenziale interno è troppo grande, sì da non permetterne più l'uscita. A questo punto l'ossidazione del substrato si ferma; essa non può ricominciare finché i protoni (o altri cationi) non possono rientrare. Un modo in cui ciò può avvenire si verifica nella reazione con un disaccoppiante. Queste sostanze, nella teoria di Mitchell, si combinano con i protoni e l'insieme così formatosi può penetrare attraverso la membrana interna (perché è solubile nei lipidi della membrana), rilasciare i protoni all'interno e quindi tornare fuori. Il rientro dei protoni è naturalmente una reazione che rilascia l'energia libera e, in condizioni normali, tale energia è utilizzata per spingere la sintesi di ATP da ADP e P_i. Benché la membrana interna non sia permeabile ai protoni, ci sono dei canali specifici, tra i quali il più importante è l'ATP-asi (riportata in letteratura come F_1). La membrana è punteggiata in molti luoghi da queste molecole enzimatiche che penetrano attraverso tutto lo spessore della membrana. Esse legano l'ADP e il P_i sul lato della matrice, e l'ATP è sintetizzato quando i protoni penetrano dall'esterno tramite i canali che questo enzima contiene (fig. 2, *b*). I canali sono chiusi, a meno che l'ADP e il P_i non siano presenti nella matrice. Comunque, se è presente solo l'ATP si osserva l'effetto contrario: cioè, l'ATP viene idrolizzato e i protoni escono tramite i canali. La questione di quanti protoni debbano uscire per un atomo di ossigeno ridotto è al presente controversa (6-12?), e lo è anche quella di quanti protoni debbano rientrare per permettere la sintesi di una molecola di ATP (2-4?).

Altri processi che richiedono energia. – Il gradiente di pH ed il potenziale di membrana nei m. accoppiati può spingere gli elettroni indietro tramite la catena respiratoria: cioè, essi possono effettuare il contrario di quello che normalmente si verifica. Questo trasporto indietro si osserva inibendo la parte terminale della catena respiratoria con il cianuro; il succinato o l'ascorbato sono così in grado di ridurre il NAD a $NADH_2$ (che può venir riossidato, ad es., dall'ossalacetato) con il consumo dell'ATP aggiunto che viene idrolizzato. Un altro processo è la transidrogenazione:

$$NADH_2 + NADP \rightarrow NAD + NADPH_2.$$

Quando la reazione è catalizzata dalla transidrogenasi isolata, l'equilibrio della reazione è lo stesso in entrambe le direzioni. Comunque, nei m., la reazione è spinta dall'ossidazione di un substrato tramite la catena respiratoria o dall'idrolisi dell'ATP aggiunto.

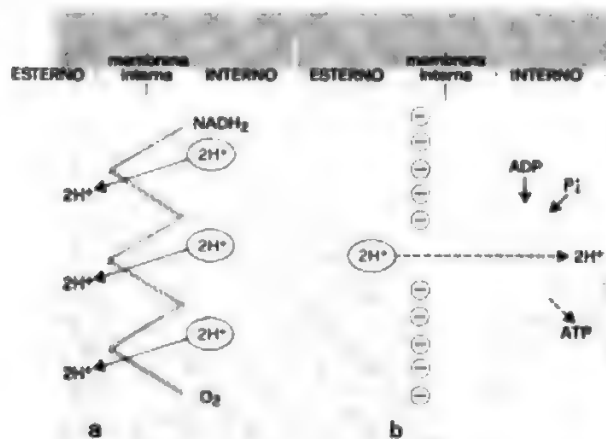



Fig. 2. Movimenti dei protoni secondo l'ipotesi chemiosmotica. La linea a zig-zag rappresenta la catena respiratoria (per il commento, v. testo).

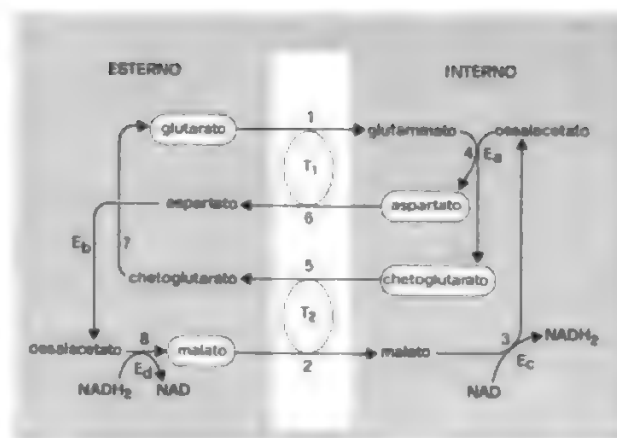



Fig. 3. Spola malato-aspartato. Lo schema va interpretato seguendo la successione dei numeri. T_1 rappresenta una traslocasi di membrana che scambia l'aspartato con il glutammato (1 a 1) e T_2 una traslocasi che scambia l'ossoglutarato con il malato. E_a, E_b sono le transaminasi ed E_c, E_d le malato-deidrogenasi.

Il trasporto dei substrati

I m. regolano anche la composizione della matrice nei confronti di molti substrati. Questa regolazione è effettuata da una serie di «traslocasi», proteine che, fissate nella membrana interna, riconoscono i vari substrati, li trasportano attraverso la membrana e li rilasciano dall'altro lato. Alcune traslocasi sembrano trasportare un solo substrato (ad es., quella per il P_i), ma la maggioranza funziona per scambio. Così, la traslocasi per i dicarbossilici permette l'entrata del succinato in scambio, uno per uno, con il P_i. Di grande interesse è l'adeniltraslocasi che scambia l'ADP con l'ATP; qualora venga inibita (e c'è un inibitore specifico, l'attratilato), anche la fosforilazione ossidativa è inibita poiché l'ADP non può entrare nella matrice per essere fosforilato. Altre traslocasi sono importanti per il trasporto attivo dei cationi (ad es. dello ione calcio) e funzionano permettendo agli ioni di entrare usando l'attrazione elettrica del potenziale di membrana negativo generato dalla catena respiratoria. Il $NADH_2$ esterno non può penetrare nella matrice, ma sono conosciuti vari sistemi «a spola» che permettono il trasferimento del potere riducente. Ad es., l'acetoacetato può essere ridotto dal $NADH_2$ al 3-idrossibutirrato nel citoplasma. Questa sostanza, poi, può entrare tramite la membrana e, poiché vi è una deidrogenasi anche all'interno, può ridurre il NAD della matrice. L'acetoacetato, così riformato, può poi tornare al citoplasma e completare il ciclo. Vi sono anche altre importanti «spole» e specialmente quelle del diidrossiacetone-fosfato e del malato-aspartato (fig. 3).

Bibliografia

Ferri L., Galiazzo F. *et al.*, *Progr. Med.*, 1978, **34**, 1.
Greville G. D., Tubbs P. K., *Essays Biochem.*, 1968, **4**, 155.
Klingenberg M., *Essays Biochem.*, 1970, **6**, 119.
Lemberg R., Barret J., *Cytochromes*, 1973, Academic Press, New York.
Lowenstein J. M., *Reactions of Pyruvate in Comprehensive Biochemistry*, 1971, **18S**, Elsevier, Amsterdam.
Meister A., *Biochemistry of the Aminoacids*, 1965, 2 ed., Academic Press, New York.
Mitchell P., *Biochem. Soc. Trans.*, 1976, **4**, 399.

Orme Johnson W. H., *Ann. Rev. Biochem.*, 1973, **42**, 159.
Racker E., *A New Look at Mechanisms in Bioenergetics*, 1976, Academic Press, New York.
Rydstrom J., *Biochim. Biophys. Acta*, 1977, **463**, 151.

PETER JOCELYN

Genoma mitocondriale

Le prime ipotesi sull'esistenza di determinanti genetici localizzati nei m. si ricollegano ad un'osservazione compiuta da Ephrussi e coll. nel 1949: nelle popolazioni del lievito *Saccharomyces cerevisiae* insorgono con notevole frequenza mutanti (detti *piccola colonia* o *petite*) caratterizzati da una deficienza respiratoria che si trasmette, nella progenie degli incroci, in modo non mendeliano. Fu poi sperimentalmente dimostrata la natura citoplasmatica di tale mutazione e il fatto che essa alterasse specificamente il contenuto enzimatico e la capacità respiratoria dei m. suggerì l'idea che un determinante genetico potesse essere localizzato nei m. stessi (Slonimski, 1953).

L'esistenza di un DNA mitocondriale (mtDNA) fu però dimostrata solo negli anni '60, prima in base all'osservazione al microscopio elettronico di fibre di DNA nei m., e poi in base all'estrazione, dai m. stessi, di un DNA distinguibile da quello nucleare per densità, in gradienti di cloruro di cesio. Quest'ultima tecnica, effettuata in ultracentrifuga analitica, consentiva di determinare la composizione in basi del DNA mitocondriale, e di valutarne la quantità rispetto al DNA nucleare (fig. 4).

La microscopia elettronica mise in evidenza anche che si trattava, nella grande maggioranza dei casi, di molecole circolari di dimensioni variabili a seconda degli organismi (fig. 5).

È abbastanza notevole il fatto che negli organismi unicellulari il p. m. del DNA mitocondriale è più alto ($50 \cdot 10^6$ dalton in lievito, $38 \cdot 10^6$ in *Neurospora*, $30 \cdot 10^6$ in *Tetrahymena pyriformis*), mentre negli organismi più complessi (dalla *Drosophila* all'uomo) oscilla intorno a 10^7 dalton, con una circonferenza, osservata al microscopio elettronico, sempre vicina ai 5 µm.

Va forse menzionato anche che lo studio al microscopio elettronico dei DNA mitocondriali animali ha messo in evidenza l'esistenza di una certa percentuale di forme catenate o polimeriche, percentuale che risulta molto più elevata nelle cellule neoplastiche (Clayton e Smith, 1975).

La scoperta dell'esistenza del mtDNA fu seguita a breve distanza dalla scoperta di un apparato mitocondriale per la sintesi proteica, al quale fu immediatamente attribuita la funzione di tradurre l'informazione genetica contenuta nel mtDNA. I costituenti di tale apparato hanno, in genere, caratteristiche diverse dai corrispondenti costituenti citoplasmatici (per una rassegna dei primi risultati in questo campo, cfr. Borst, 1972).

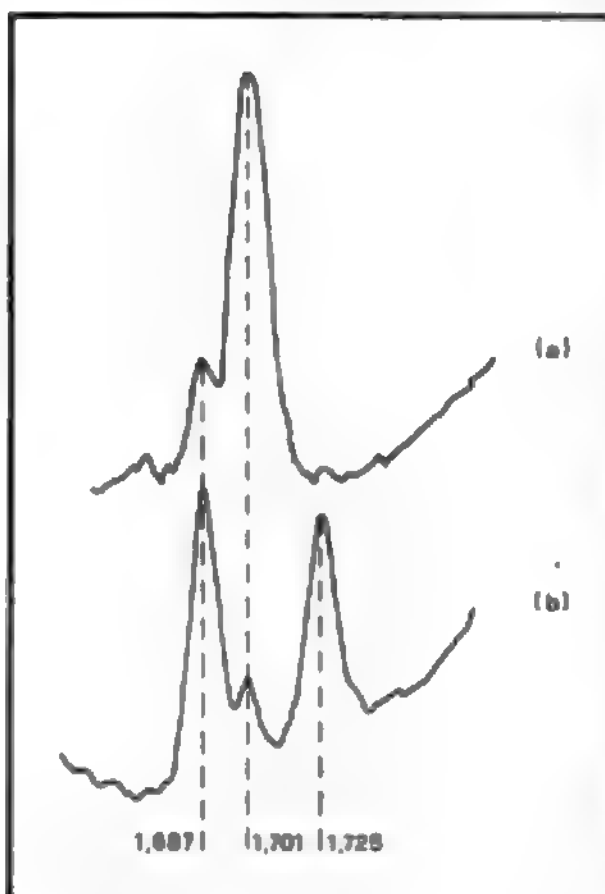



Fig. 4. Tracciato densitometrico di DNA di *S. cerevisiae* centrifugato in gradiente di densità in CsCl. a) DNA totale; b) DNA estratto dai m. a cui è stato aggiunto DNA denaturato di *E. coli* come marcatore di densità (1,725). La densità del DNA nucleare risulta di 1,701, mentre quella del DNA mitocondriale è di 1,687. Le diverse densità corrispondono a diverse composizioni in basi. Come si vede il mtDNA rappresenta una piccola percentuale (ca. 10%) del DNA cellulare totale. (*Da Bernardi et al.*).

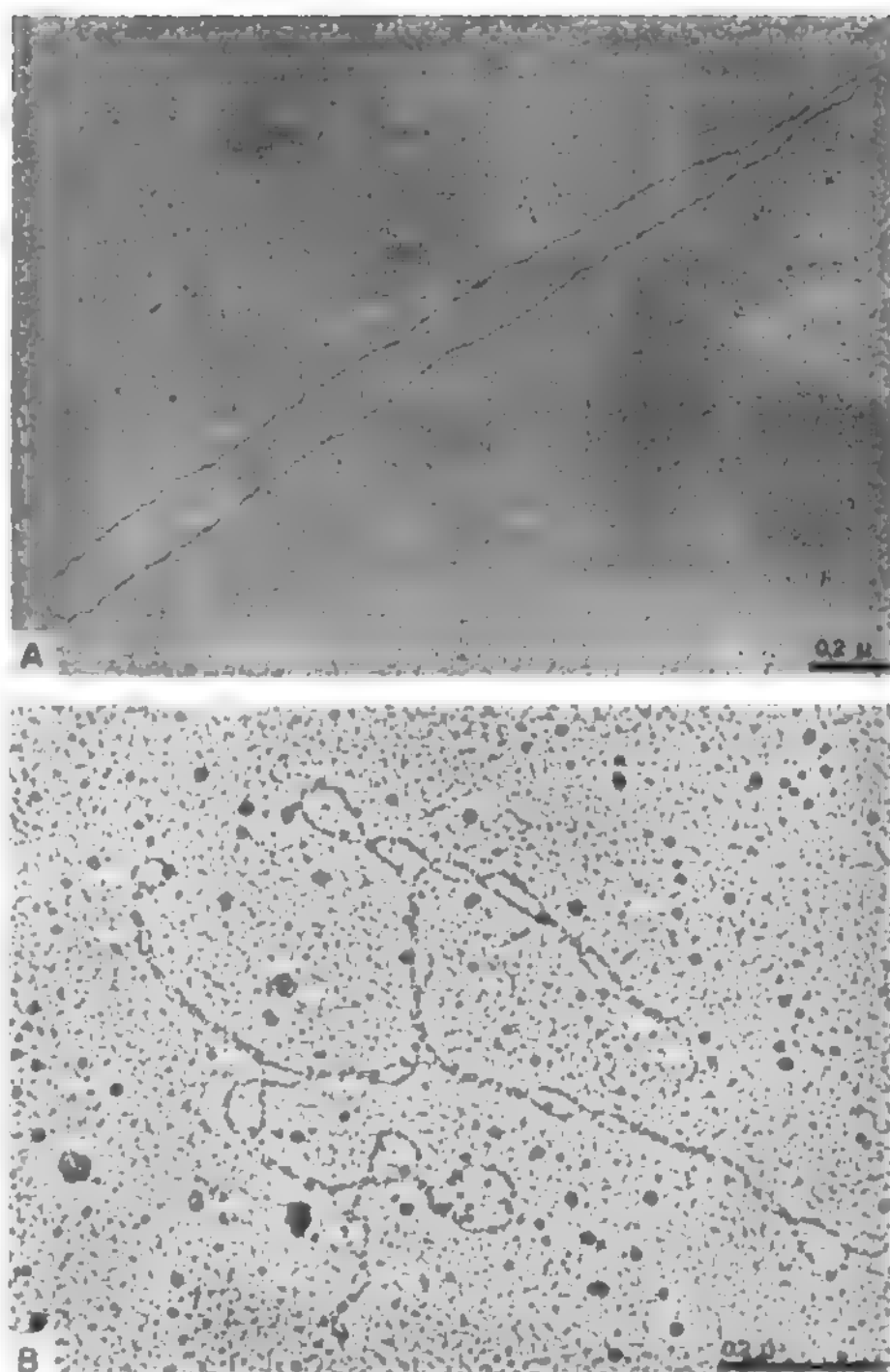



Fig. 5. Immagini al microscopio elettronico di DNA mitocondriale. *A*) Cerchio disteso di mtDNA di pulcino. *B*) Idem superavvolto. (*Osservazione Van Bruggen, in Croon e Borst, per gentile concessione della Academic Press, New York*).

Una delle differenze più importanti riguarda i ribosomi, che sono in genere di dimensioni inferiori a quelli citoplasmatici, ma soprattutto hanno una diversa sensibilità agli antibiotici. Infatti, antibiotici quali l'eritromicina, il cloramfenicolo, la streptomicina, inibiscono specificamente la sintesi proteica che ha luogo sui ribosomi batterici (coefficiente di sedimentazione 70S) e non quella che ha luogo sui ribosomi del citoplasma delle cellule eucariotiche (coefficiente di sedimentazione 80S). Inversamente, altri antibiotici (cicloesimide) inibiscono la sintesi proteica sui ribosomi da 80S e non quella sui ribosomi batterici. Il fatto che i ribosomi mitocondriali abbiano uno spettro di sensibilità agli antibiotici del tutto corrispondente a quello dei ribosomi batterici ha stimolato le ipotesi di parentele evolutive tra m. e cellule batteriche e suggerito una possibile origine evolutiva dei m. da organismi aerobi di tipo batterico, stabilitisi come simbionti all'interno di cellule cui avrebbero conferito la capacità respiratoria.

In realtà, è anche possibile pensare che una parte dell'informazione genetica nucleare si sia andata a localizzare in strutture che si sono poi specializzate per la funzione respiratoria. Inoltre, come vedremo fra poco, le somiglianze tra batteri e m. sono assai meno estese di quanto inizialmente si fosse pensato.

Ad ogni modo la sensibilità dei ribosomi mitocondriali agli antibiotici antibatterici ha una grande importanza, sia

perché essa comporta che l'uso di questi antibiotici in terapia non è scevro di rischi per le cellule dell'ospite, sia perché l'inibizione selettiva dell'apparato mitocondriale o di quello citoplasmatico ha consentito di identificare sperimentalmente i prodotti della sintesi proteica mitocondriale e di distinguerli da quelli della sintesi proteica citoplasmatica.

Questo sistema, insieme alle tecniche di ibridazione DNA-RNA, ha consentito di stabilire che il mtDNA contiene l'informazione genetica per i due RNA dei ribosomi mitocondriali, per un certo numero di tRNA e per un certo numero di subunità dei complessi enzimatici mitocondriali della catena respiratoria terminale.

In particolare, sono codificate e sintetizzate nei m. 3 delle 7 subunità delle citocromossidasi, il citocromo b e alcune delle subunità dell'ATP-asi oligomicina-sensibile (per una rassegna recente, cfr. Borst e Grivell, 1978).

L'uso degli enzimi di restrizione, cioè di enzimi capaci di scindere il DNA in corrispondenza di sequenze specifiche, consente di ottenere da un DNA di dimensioni limitate, quale quello mitocondriale, un numero limitato di frammenti che possono essere separati elettroforeticamente e identificati.

È stato possibile così costruire per i numerosi mtDNA studiati, le cosiddette mappe fisiche, costruite per giustapposizione dei vari frammenti di restrizione. Su alcuni di questi frammenti è stata localizzata, per ibridazione, l'informazione genetica per i vari RNA mitocondriali (ribosomali e *transfer*). La localizzazione degli altri geni, fino a tempi recentissimi era possibile solo in quegli organismi, quali il lievito, in cui sono possibili tecniche di genetica mitocondriale.

Nel lievito, infatti, la possibilità di ottenere ricombinazione dei genomi mitocondriali, di effettuare saggi di complementazione mitocondriale e l'uso di mutanti *petite*, che si sono rivelati come dovuti a grosse delezioni del genoma mitocondriale, consentono un'analisi genetica, nei cui dettagli non possiamo entrare per brevità, ma che ha permesso di ottenere una mappa genetica assai estesa e dettagliata (fig. 6). Tuttavia, si può prevedere che, in tempi brevi, altrettanta informazione potrà essere ottenuta anche per altri genomi mitocondriali, e in particolare per quello umano. È infatti possibile determinare la sequenza di basi dei frammenti ottenuti, mediante enzimi di restrizione, dal DNA mitocondriale. È quindi in via di completamento la sequenza nucleotidica del DNA mitocondriale di lievito e del DNA mitocondriale umano. Ciò consente, in base alla conoscenza del codice genetico e delle sequenze aminoacidiche dei citocromi (che presentano in varie specie estese omologie), di risalire, anche per il genoma mitocondriale umano, alla struttura e alla localizzazione dei geni mitocondriali.

L'avanzamento delle conoscenze sulla struttura dei geni mitocondriali ha consentito di mettere in evidenza due punti di estremo interesse dal punto di vista evolutivo.

Innanzitutto, esistono nel genoma mitocondriale di lievito, come nei genomi degli eucarioti, geni *interrotti*: geni, cioè, in cui regioni codificanti sono intercalate con regioni non codificanti (Lazowska *et al.*, 1980). Ciò non si verifica, invece, nel DNA mitocondriale umano.

In secondo luogo, il confronto tra le sequenze nucleotidiche del mtDNA e le sequenze aminoacidiche delle proteine corrispondenti note, ha rivelato, per la prima

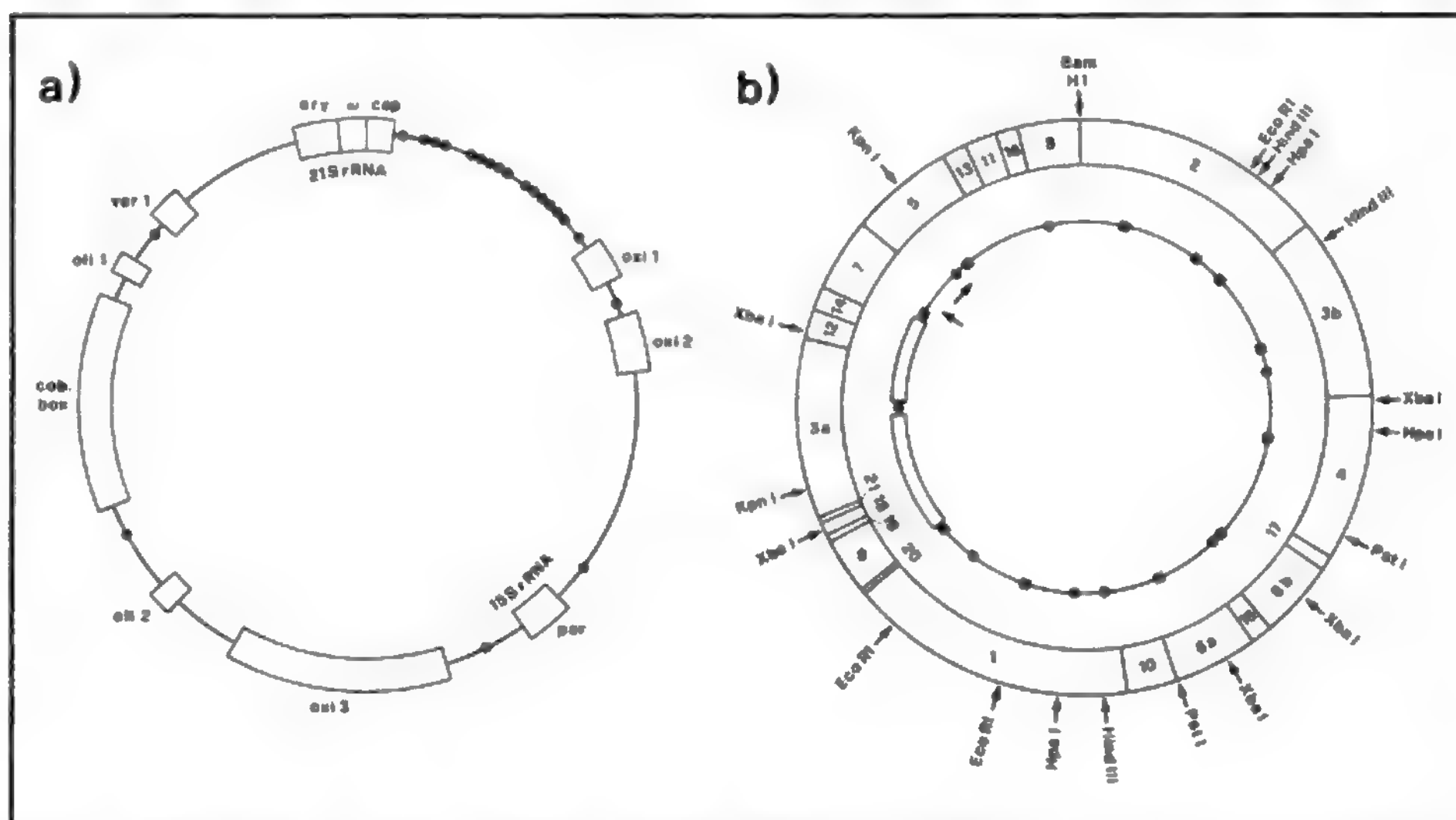



Fig. 6. *a*) Mappa genetica del mtDNA del lievito *S. cerevisiae*. Significato dei simboli: ery, cap, par, oli 1, oli 2 = resistenza agli antibiotici eritromicina, cloramfenicolo, paromomicina, oligomicina. I marcatori oli 1 e oli 2 corrispondono ai geni per 2 subunità dell'ATPasi oligomicina-sensibili; oxi 1, oxi 2 e oxi 3 sono i geni per 3 subunità della citocromossidasi; cob. box è il gene per il citocromo b e var 1 per una proteina ribosomale. 21S e 15S sono i geni per gli RNA delle due subunità ribosomali e i simboli ○ indicano i geni per il tRNA. (*Da Perlman et al., 1980*). *b*) Mappa fisica e genetica del mtDNA umano. Le barre aperte indicano i geni per gli RNA delle 2 subunità ribosomali. I simboli ■ e ○ indicano i geni per tRNA. Il cerchio esterno indica la mappa dei frammenti ottenibili con l'enzima di restrizione MboI. Le frecce indicano i siti di attacco di altri enzimi di restrizione. (*Da Barrell et al., 1979*).

volta, deviazioni dall'universalità del codice genetico. Ad es., il codone UGA, che è un nonsenso nel codice genetico finora noto, codifica nei m. per triptofano, e la tripletta AUA che normalmente indica isoleucina, codifica, nei m. umani, per metionina (Barrell *et al.*, 1979).

Per quanto riguarda, infine, la rilevanza a livello medico del sistema genetico mitocondriale, vale la pena di segnalare alcuni punti, che si aggiungono a quelli già menzionati, relativi alla sensibilità del sistema mitocondriale di sintesi proteica agli antibiotici antibatterici e alla presenza di forme catenate del DNA mitocondriale in cellule neoplastiche.

La possibile esistenza di un legame tra un difetto della capacità respiratoria e la cancerogenesi, inizialmente proposta da Otto Warburg (1931; 1956), ha sollevato molti dubbi e discussioni che non è qui la sede di approfondire, se non per sottolineare lo stimolo che da questa discussione è venuto agli studi su possibili implicazioni del genoma mitocondriale nella cancerogenesi. Ricerche recenti in questo campo riguardano, ad es., l'analisi degli effetti a livello del genoma mitocondriale di varie sostanze cancerogene (Egilsson *et al.*, 1979) o lo studio delle caratteristiche di ibridi cellulari di topo ottenuti fondendo cellule tumorigene anucleate con cellule non tumorigene e viceversa, per saggiare un'eventuale trasmissione citoplasmatica della tumorigenicità (Howell e Sager, 1978). Resta da chiarire il significato dei DNA mitocondriali anormali delle cellule cancerose.

Va infine menzionato che, negli animali, i caratteri mitocondriali vengono trasmessi per via materna (Leister e Dawid, 1975).

Per gli anticorpi antimitocondriali, V. ORGANOSPECIFICI E NON-ORGANOSPECIFICI AUTOANTICORPI; CIRROSI EPATICA, *cirrosi biliare* (III, 2447); MALATTIE AUTOIMMUNI.

Bibliografia

Barrell B. G., Bankier A. T., Drouin J., *Nature*, 1979, **282**, 189.
Bernardi *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 1968, **37**, 493.
Borst P., *Ann. Rev. Biochem.*, 1972, **41**, 333.
Borst P., Grivell L. A., *Cell*, 1978, **1**, 705.
Clayton D. A., Smith C. A., *Int. Rev. Exp. Pathol.*, 1975, **1**, 1.
Croon A. M., Borst P., in Bourne G. H., Danielli J. F. eds., *International Review of Cytology*, vol. 26, 1969, Academic Press, New York, p. 119.
Egilsson V. *et al.*, *Mol. Gen. Genet.*, 1979, **174**, 39.
Ephrussi B. *et al.*, *Ann. Inst. Pasteur*, 1949, **76**, 419.
Howell A. N., Sager R., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1978, **75**, 2358.
Lazowska J., Jacq C., Slonimski P., *Cell*, 1980, **22**, 333.
Leister D. E., Dawid I. B., *J. Mol. Biol.*, 1975, **96**, 119.
Perlman *et al.*, in Dean *et al.* eds., *Mosaic Genes in Yeast Mitochondria*, 1980, Ohio State Univ. Press, Columbus, Ohio.
Slonimski P., *La formation des enzymes respiratoires chez la levure*, 1953, Masson, Paris.
Van Bruggen *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1968, **161**, 402.
Warburg O., *The Metabolism of Tumors*, 1931, Smith, New York.
Warburg O., *Science*, 1956, **123**, 309.

LAURA FRONTALI

MITOMANIA

F. *mythomanie*. - I. *mythomania*; *pathological lying*. - T. *Mythomanie*; *Pseudologia phantastica*. - S. *mitomania*.

Termine usato soprattutto nella letteratura psichiatrica francese. Il Dupré descrisse con tale termine la tendenza più o meno volontaria e cosciente alla menzogna e alla creazione di favole immaginarie.

L'attività mitica, entro certi limiti, sarebbe normale in età infantile e si esprimerebbe con alterazioni della realtà, per inesperienza, immaginazione e suggestione, o con vere bugie, intese come negazione cosciente della verità (*mitomania semplice* e *difensiva*); nel bambino anormale e nell'adulto *squilibrato* la m. si presenta invece nella forma di una ben strutturata fabulazione (*m. aggressiva, vanitosa, maligna, perversa*).

Sulla base della *costituzione mitopatica* il Dupré ha poi particolarmente studiato, assieme al Logre, alcuni aspetti psicopatologici dell'immaginazione, come i *deliri immaginativi* e le *psicosi immaginative acute*.

Alla m. di Dupré corrisponde, nella scuola tedesca, la *pseudologia fantastica* di Delbrueck, considerata da altri AA. come una forma della *bugia patologica* (Birnbaum). L'argomento è stato trattato anche da AA. italiani (Battistelli, Bellavitis).

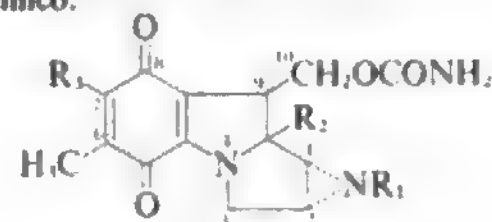
Nella più recente nosologia psichiatrica questa reazione anomala viene meglio descritta tra le personalità psicopatiche: personalità *isterica* (Jaspers), *bisognosa di valorizzazione* (Schneider) o *istrionica* (Henderson e Gillespie, Bini e Bazzi). V. PERSONALITÀ PSICOPATICHE.

RED.

MITOMICINE

F. *mitomycines*. - I. *mitomycins*. - T. *Mitomyzine*. - S. *mitomicinas*.

Le mitomicine sono un gruppo di antibiotici isolati in Giappone, alla fine degli anni '50, da varie specie di streptomiceti e caratterizzati da una potente attività battericida e antitumorale. Il relativamente basso indice terapeutico ne ha impedito l'impiego come farmaci antimicrobici ed ha rallentato, almeno negli U.S.A., la sperimentazione clinica in campo antitumorale del capostipite di questo gruppo di farmaci, la mitomicina C.

Le m., che si ottengono oggi interamente per sintesi, hanno in comune la struttura chimica del «mitosano» caratterizzata da tre gruppi funzionali citostatici, il chinonico, il carbamato, l'aziridinico, con vari radicali sostituenti in posizione 7, 9a e nell'azoto dell'anello aziridinico:

	R_1	R_2	R_3
mitomicina A	H	OCH_3	CH_3O
mitomicina B	CH_3	OH	CH_3O
mitomicina C	H	OCH_3	NH_2
porfiromicina	CH_3	OCH_3	NH_2

Gli antibiotici mitosanici non sono attivi in forma chinonica ma si possono trasformare, dopo una riduzione enzimatica NADPH-dipendente, in molecole alchilanti bifunzionali molto reattive: i derivati idrochinonici interagiscono formando legami covalenti con acidi nucleici, proteine e altre molecole endocellulari. L'alchilazione mono- o bifunzionale del DNA ne inibisce la duplicazione e conseguentemente impedisce la divisione cellulare con un effetto finale citolitico: *in vitro* quest'azione delle m. sul DNA è potenziata dal danno cellulare diretto del perossido di idrogeno e dei radicali superossidi che si formano nel processo di attivazione «riduttiva» di questi antibiotici. La struttura chimica non comune e la necessità di una bioattivazione perché possano esercitare il loro meccanismo d'azione rendono le m. molto interessanti dal punto di vista del rapporto struttura-attività. Il numero e la natura dei gruppi alchilanti, il potenziale di riduzione del sistema chinonico e l'idrofilia sembrano essere le principali caratteristiche strutturali e fisico-chimiche che influenzano direttamente il grado di attività dei vari derivati. In particolare i diversi gruppi sostituenti R_1, R_2 e R_3, variando i potenziali di riduzione dell'anello chinonico, condizionano l'attività, che è maggiore per le molecole che subiscono una riduzione più rapida: i derivati metossilati in posizione 9a (mitomicina A, C e porfiromicina) sono più attivi di quelli idrossilati (mitomicina B).

Appare comunque evidente, da un'analisi approfondita dei rapporti struttura-attività, che la mitomicina C possiede una combinazione di funzioni alchilanti, un potenziale di riduzione chinonico e un'idrofilia difficili da superare, nonostante i numerosi sforzi compiuti per isolare o sintetizzare molecole mitosaniche ad attività superiore.

Tutti gli analoghi e derivati mitomicinici sono in genere dotati di una notevole attività antitumorale ma nessuno di essi, esclusa la mitomicina C, ha trovato applicazione nella pratica clinica: la porfiromicina in particolare, e cioè l'N-metilderivato dotato di minor potenza ma anche di minor tossicità, ha completato la sperimentazione nell'animale e si trova alle prime fasi di valutazione clinica nell'uomo.

Sono elencate nella tab. I le principali m. attive nei confronti di tumori o leucemie murine: è stato dimostrato, da parte di alcuni AA., un livello di attività insufficiente della mitomicina B nei confronti del sarcoma ascite e del sarcoma solido 180, mentre decisamente superiore, almeno nel primo tipo di neoplasia, è l'attività della mitomicina A. Gli antibiotici mitosanici 7-aminoderivati e in particolare la mitomicina C e la porfiromicina sono discretamente efficaci anche nei confronti delle due leucemie murine L 1210 e P 388 dimostrando, alle dosi comprese fra 1,5-3,2 mg/kg, per il primo farmaco, e 10-12,8 mg/kg, per il secondo, un aumento superiore al 60% della percentuale di sopravvivenza negli animali trattati rispetto ai controlli.

I risultati della sperimentazione preclinica sui tumori animali hanno permesso e stimolato un vasto impiego della mitomicina C in vari tipi di tumori solidi e leucemie dell'uomo: i primi studi giapponesi di farmacologia clinica in fase I e II registrarono risposte discrete nella terapia del carcinoma della mammella, dello stomaco e della cervice uterina, non confermate però dalle prime pubblicazioni americane. La sperimentazione clinica effettuata negli U.S.A., infatti, mise in evidenza soprattutto la tossicità, con un'elevata percentuale di mortalità farmacodipendente (11%), e non l'attività antitumorale della mitomicina C; l'esperienza successiva fu improntata soprattutto alla messa a punto dei dosaggi e delle posologie al fine di un'ottimalizzazione dell'efficacia terapeutica.

La mitomicina C viene impiegata oggi nel trattamento palliativo delle seguenti neoplasie: adenocarcinoma dello stomaco, pancreas, colon e retto; carcinomi epidermoidi della testa, collo, polmone e cervice uterina; adenocarcinoma e carcinoma a cellule duttali della mammella; epatocarcinoma e melanoma maligno.

L'uso di questo farmaco, da solo o in combinazione con altri antiblastici, è quindi limitato alla terapia di neoplasie in fase di avanzata metastatizzazione e una precisa valutazione della sua attività è fortemente condizionata dall'impiego in forme spesso chemioresistenti e in studi clinici non randomizzati, mancanti quindi di gruppi di pazienti di controllo.

Le percentuali di risposte cliniche, intendendo per queste una diminuzione della massa tumorale uguale o superiore al 25%, variano a seconda del tipo di neoplasia: soltanto dal 10 al 17% di pazienti con adenocarcinoma pancreatico diffuso o melanoma maligno al 3° o 4° stadio rispondono al trattamento con mitomicina C, e di poco superiore è la percentuale di risposta (20%) per i carcinomi epidermoidi della testa, del collo, del polmone o della cervice uterina. Le regressioni tumorali, in genere brevi e variabili da 1 a 4 mesi, sono generalmente maggiori in pazienti con carcinoma gastrico o della mammella, che rispondono in ca. il 30% dei casi.

Il principale effetto tossico che si manifesta in quasi la metà dei pazienti, indipendentemente dalla dose totale somministrata, consiste nella tossicità a carico del midollo osseo emopoietico. La trombocitopenia e la leucopenia possono essere talvolta di grave entità e lentamente reversibili: le infezioni in pazienti leucopenici sono rare ma talvolta mortali. Nausea, vomito e diarrea si manifestano nel 20-40% dei casi, mentre di minore entità sono la stomatite e la tossicità cutanea con alopecia, desquamazione e prurito; raramente sono stati descritti fenomeni di tossicità renale o polmonare con emottisi, dispnea e tosse. La somministrazione endovenosa di questo farmaco è estremamente irritante e può provocare dolore nella sede di iniezione, tromboflebiti e parestesie con la possibilità di gravi ulcerazioni e necrosi tessutali in caso di stravasi ematici.

Sono stati riportati in letteratura una gran varietà di dosaggi; la posologia ottimale della mitomicina C in monochemioterapia è di 50 μg/kg per via endovenosa rapida dal 1° al 5° giorno e dall'8° al 12°, con la possibilità di ripetere i cicli ad intervalli di 3-4 settimane fino ad una dose totale media di 50-60 mg.

Alle normali dosi terapeutiche, le concentrazioni ematiche di mitomicina C sono discrete (1,7-2,4 μg/ml, valori medi) ma diminuiscono rapidamente in funzione non solo di una buona distribuzione tessutale, ma anche di una inattivazione enzimatica da parte soprattutto della frazione microsomale epatica: le più alte concentrazioni del farmaco sono state dimostrate nei tessuti neoplastici.

TAB. I. ATTIVITÀ ANTITUMORALE DELLE MITOMICINE

Composto	Sarcoma ascite	Sarcoma 180	L 1210	P 388
Mitomicina C	+++	+++	++	+++
Porfiromicina	+++	++	++	+++
Mitomicina A	+++	+		
Mitomicina B	±	±		

± = attività insufficiente
\+ = attività scarsa
++ = attività discreta
+++ = attività buona

Bibliografia

Comis R. L., Carter S. K., *Cancer Treat. Rev.*, 1974, **1**, 221.
Periti P., *Chinonici antibiotici*, in *Enciclopedia della Chimica*, III, 1974, USES, Firenze, p. 362.
Remers W. A., *Mitomycins and Porfiromycin*, in *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*, I, 1979, Wiley, New York, p. 221.

TERESITA MAZZEI

MITOSI

F. *mitose*. - I. *mitosis*. - T. *Mitose*. - S. *mitosis*.

SOMMARIO

Generalità

Una delle proprietà degli organismi viventi è quella di accrescersi e riprodursi. Una cellula eucariota che non faccia parte di un tessuto a elementi perenni (ad es.,

tessuto nervoso) può, su stimoli non ancora chiariti, andare incontro, per moltiplicarsi, ad un processo detto *mitosi*, che darà origine a due cellule identiche.

La m. (o *cariocinesi* o *divisione indiretta*) è quel processo biologico che permette a una cellula eucariota di dividersi per dare origine a due cellule geneticamente uguali. Questo significa che, mentre i costituenti citoplasmatici possono essere suddivisi tra le due cellule «figlie» in maniera anche approssimativa, per quanto riguarda l'informazione genetica associata ai cromosomi, questa verrà ripartita con assoluta garanzia di identità.

Un tempo si parlava di amitosi o divisione diretta, specialmente nei tessuti di cicatrizzazione, o a rapidissima moltiplicazione (rigenerazione, neoplasie). Questo processo, consistente essenzialmente nello strozzamento ad otto del nucleo cellulare, con successiva separazione e ripartizione nelle due masse citoplasmatiche che andavano a costituire le due nuove cellule, non garantisce affatto che queste contengano le stesse informazioni genetiche. A parte il fatto che numerose istanze di «amitosi», esaminate con maggiore accuratezza, sono da ricondurre a normali processi mitotici, l'amitosi è oggi meglio considerata una forma patologica o degenerativa della m.

Il termine m. (dal gr. *mitos* 'filamento') si riferisce alla comparsa nel nucleo, durante le varie fasi del processo di divisione, dei filamenti cromosomici. Ed è proprio il materiale cromosomico, già duplicato all'inizio del processo, che viene ripartito tra le due nuove cellule, in maniera che numero e qualità dei cromosomi possano rimanere costanti nelle varie generazioni cellulari. Si pensi che un organismo come l'uomo è composto da centinaia di miliardi di cellule, tutte derivanti da ripetute divisioni mitotiche dello zigote (l'uovo fecondato) e tutte identiche dal punto di vista del numero cromosomico, o numero diploide 2n ($2n = 46$). Il problema dei diversi tipi di cellule nei vari tessuti (differenziamento) va, infatti, ricondotto a un'attivazione o repressione differenziale dell'attività genica, e non certo a un diverso numero di cromosomi o a una perdita di materiale genetico. Solo i gameti maturi, infatti, contengono un corredo di cromosomi ridotto alla metà (numero aploide, $n = 23$), in maniera che, all'atto della fecondazione e della fusione dei due gameti, si possa ricostituire il numero diploide caratteristico della specie. Va ricordato, però, che la formazione dei gameti aploidi è dovuta a un particolare processo di riproduzione cellulare, la meiosi (v.), sempre intercalato in un qualche momento del ciclo vitale degli organismi a riproduzione sessuale.

Fig. 1. Le fasi del ciclo cellulare. Le cellule umane normali hanno un ciclo di ca. 30 h. P) Profase; M) metafase; A) anafase; T) telofase. (*Da Sandberg, ridisegnata*).

Fig. 2. Nella m. un nucleo in stato di riposo (A) subisce una continua sequenza di cambiamenti indicati come profase (B, C, D), metafase (E), anafase (F), e telofase (G, H, I). Uno o entrambi i nuclei figli così formatisi, possono poi entrare nuovamente nel ciclo di divisione. (*Da Sharp, «Fundamentals of Cytology»*).

Prima di descrivere le varie fasi che porteranno alla formazione delle due nuove cellule, sarà opportuno ricordare che, in una cellula che si riproduce, esiste un ciclo cellulare. Infatti, è durante l'interfase, quando nel nucleo non sono visibili al microscopio cambiamenti apparenti, che la cellula si prepara con i vari processi metabolici ad affrontare la m. (fig. 1). Mentre negli intervalli G_1 e G_2 prevalgono i processi di sintesi proteica, è durante la fase S che viene effettuata la sintesi del DNA e che i cromosomi, invisibili perché completamente despiralizzati e idratati, si duplicano e, da elementi costituiti da singoli filamenti, quali sono, divengono, così, cromosomi costituiti da due filamenti o cromatidi.

La sintesi del DNA e la duplicazione dei cromosomi avvengono contemporaneamente, in quanto ogni cromosoma, prima della duplicazione, può essere considerato come una lunga molecola di DNA a doppia elica, che, in seguito a duplicazione semiconservativa, si trasforma in cromosoma a due cromatidi tra loro identici, tenuti insieme in una zona particolare detta centromero.

Anche se i cromosomi, oltre al DNA, contengono proteine (gli istoni, le proteine acide, etc.) che contribuiranno a conferire al cromosoma stesso la morfologia con cui si renderà visibile durante la m., va sottolineato che, durante la fase S, la duplicazione dei cromosomi avviene con processo semiconservativo, così da garantire che i due cromatidi (fratelli) di cui sono composti siano identici dal punto di vista dell'informazione genetica che contengono.

Fasi del processo mitotico

Anche se la m. è un processo continuo nel tempo, per cui è molto difficile stabilire le varie fasi, che sfumano in successione l'una nell'altra, esistono, tuttavia, dei punti di riferimento precisi che permettono, da un punto di vista descrittivo, di individuare 4 fasi ben distinte (fig. 2).

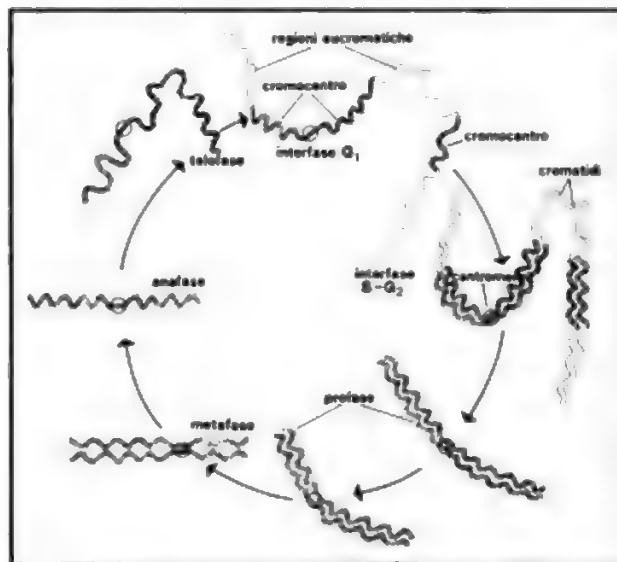



Fig. 3. Schema del ciclo di spiralizzazione del cromonema nel corso della m. Nella parte iniziale dell'interfase (interfase G_1) il cromosoma è singolo; sono rappresentati i segmenti spiralizzati (cromocentri) e quelli distesi (regioni eucromatiche). Nell'interfase S-G_2 il cromosoma si raddoppia in due cromatidi. Durante la profase i due cromatidi si spiralizzano; la spiralizzazione continua in metafase che è lo stadio di massima contrazione del cromosoma. In anafase il centromero si raddoppia e i cromatidi si separano nelle due cellule figlie. Alla telofase il cromosoma si despiralizza, tranne che a livello delle regioni eterocromatiche, ritornando alle condizioni interfasiche. (*Da Monesi*).

Profase

Inizio della m., allorché nel nucleo, prima otticamente omogeneo al microscopio, si cominciano a individuare i vari filamenti cromosomici, che appaiono duplici. A seconda dello spessore dei filamenti, che va aumentando per un processo di spiralizzazione crescente (fig. 3), si può anche parlare di profase iniziale e profase avanzata. Durante tutta la profase permane la membrana nucleare, mentre il nucleolo, ben evidente all'inizio, perde progressivamente di consistenza.

Anche nel citoplasma si vanno contemporaneamente svolgendo alcuni caratteristici mutamenti. I due centrioli, che erano addossati alla membrana nucleare, si allontanano per dirigersi ai poli opposti, mentre, intorno a loro, si mettono in evidenza delle fibre (apparato della sfera) che poi percorreranno tutto il citoplasma da un centriolo all'altro (fibre del fuso).

Metafase

La metafase inizia (prometafase) con la progressiva dissoluzione della membrana nucleare. I cromosomi sono adesso molto più contratti e sono ben evidenti le zone dei centromeri (costrizioni primarie) che tengono uniti i due cromatidi fratelli. I nucleoli scompaiono, e al loro posto rimangono evidenti le cosiddette costrizioni secondarie. Nel frattempo, l'apparato del fuso ha completato la sua formazione, e dalle coppie di centrioli in posizione contrapposta e polare si dipartono numerose fibre che congiungono direttamente i centrioli (fibre centrali), mentre altre, tutt'attorno (fibre del mantello), si congiungono alle zone centromeriche dei cromosomi. Questi vengono così a disporsi in cerchio nel piano equatoriale della cellula (*aster* o piastra equatoriale), mentre l'originale membrana nucleare è del tutto scomparsa.

Anafase

Si può parlare di anafase (iniziale) non appena le zone centromeriche mostrino una scissione longitudinale in maniera da permettere ai due cromatidi di ogni singolo cromosoma di migrare verso poli opposti. Allorché i due gruppi dei cromatidi fratelli sono ben separati e lontani

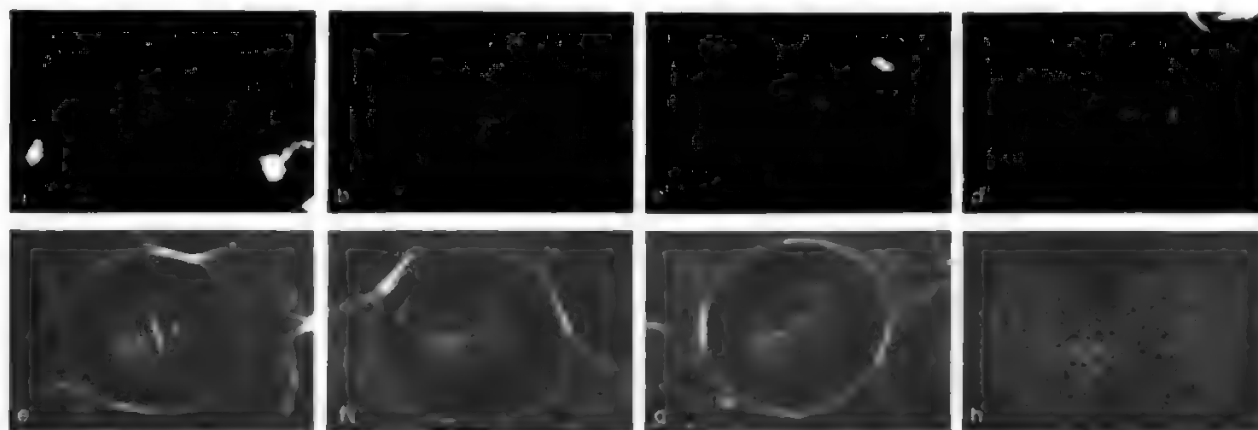



Fig. 4. Fasi mitotiche in uova fecondate di *Ascaris megalocephala var. univalens*. *a*) Profase; *b*) metafase: cromosomi in piastra equatoriale; *c*) metafase: cromosomi in piastra equatoriale, visti perpendicolarmente all'asse del fuso; *d*) anafase; *e*) anafase: stadio successivo; *f*) anafase: stadio più avanzato; *g*) telofase iniziale; *h*) telofase completata, con particolare ingrandito dei 2 nuclei.

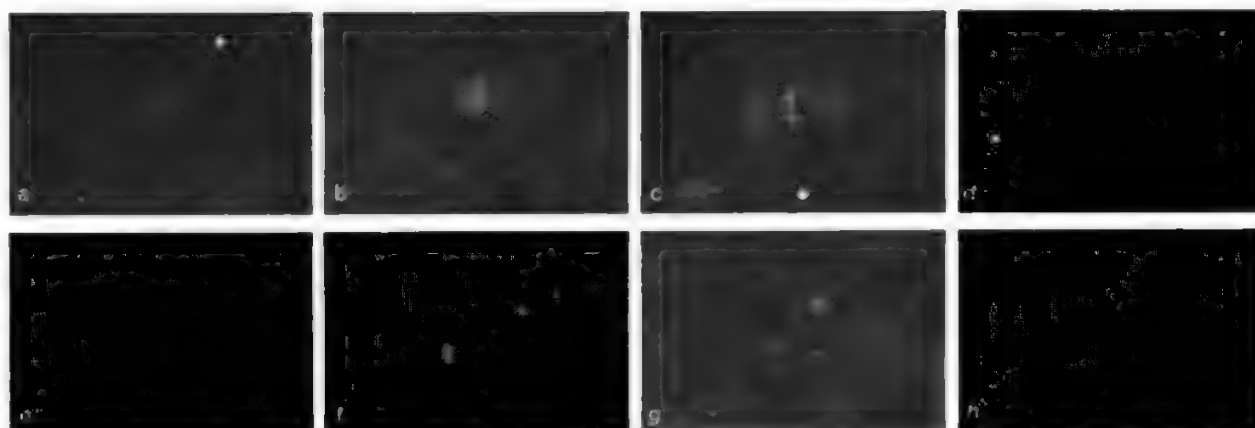



Fig. 5. Fasi mitotiche nell'uovo in segmentazione di *Coregonus lavaretus* (*white fish*). *a*) Profase; *b*) metafase: cromosomi in piastra equatoriale; *c*) metafase: cromosomi in piastra equatoriale visti perpendicolarmente all'asse del fuso; *d*) anafase precoce; *e*) anafase; *f*) anafase tardiva; *g*) anatelofase; *h*) telofase.

dalla zona equatoriale, l'anafase viene definita avanzata, o *diaster*, con riferimento alle due figure osservabili al microscopio. Intanto i cromosomi, dal termine della metafase, hanno cominciato un processo continuo di despiralizzazione e idratazione.

Telofase

La telofase comincia con l'inizio della ricostituzione della membrana nucleare intorno ai due nuovi nuclei e si può dire completata quando i filamenti cromosomici (adesso singoli cromatidi) scompaiono del tutto mentre iniziano a ricomparire i nucleoli. All'eguale ripartizione del materiale cromosomico tra i due nuovi nuclei segue, in breve tempo, la ripartizione del materiale citoplasmatico. Il processo inizia con un'invaginazione equatoriale della membrana citoplasmatica che ben presto arriverà a separare le due nuove cellule (dette comunemente figlie, ma, in realtà, risultanti dal dimezzamento di una cellula «madre» che scompare al termine del processo mitotico). La ripartizione tra le due «nuove» cellule degli organuli citoplasmatici particolati, ribosomi, mitocondri, apparato del Golgi, lisosomi, membrane del reticolo endoplasmatico, non è certamente così accurata come la ripartizione dei cromosomi. Anzi, in molti casi, ad es. durante le prime divisioni di alcuni tipi di uova fecondate, la divisione della massa citoplasmatica è molto ineguale. Va sottolineato ancora una volta, però, che anche in questi casi le due cellule conterranno esattamente lo stesso numero e tipo di cromosomi: la separazione equazionale dei due cromatidi componenti ciascun cromosoma assicura, infatti, che qualità e quantità dell'informazione genetica cromosomica vengano conservate e trasmesse inalterate a

TAB. I. DURATA DELLA MITOSI IN MINUTI

Oggetto	Profase	Metafase	Anafase	Telofase	Totale	Autore
PROTOZOI						
Acanthamoeba	4,35	4,8	?	?	19,5	J. Commandon e P. De Fonbrune, 1937
Euglypha	47	18	14	100	180	K. Bělăr, 1926
Actinophrys sol	14	3,6	6	30	53	K. Bělăr, 1922
Acanthocystis aculeata	9	4	5	23	41	C. Stern, 1924
PIANTE						
Sphacelaria fusca (alga bruna, a 17 °C)	10	7	4	9	30	W. Zimmermann, 1923
Arrhenatherum (a 19 °C) erba	36-45	7-10	15-20	20-35	78-110	P. Martens, 1927
Tradescantia (a 20 °C) peli staminali	181	14	15	130	340	K. Bělăr, 1929; H. N. Barber, 1939
Allium cepa (a 20 °C) apice radicale	71	6,5	2,4	3,8	83	H. H. Laughlin, 1919
Vicia faba (a 19 °C) apice radicale	56	31	34	34	155	L. H. Gray e M. E. Scholes, 1951
Pisum (a 20 °C) apice radicale	78	14,4	4,2	13,2	110	R. Brown, 1951
METAZOI (stadi successivi alla segmentazione)						
Chortophaga (neuroblasti embr.)	102	13	9	57	181	J. G. Carlson e A. Hollaender, 1948
Triton (eritroblasti a 20 °C)	35	20-25	35	90	180	J. Jolly (1904) e Wasserman, 1929
(fibroblasti epatici a 26 °C)	78	17-38	14-26	28	170	A. F. Hughes e M. M. E. Preston, 1949
Gallus	19-25	4-7	3,5-6	7,5-14	34-52	A. F. Hughes e H. B. Fell, 1949
Mus (cellule della milza in coltura)	20-35	6-15	8-14	9-26	43-90	W. S. Bullough, 1950

TAB. II. DURATA IN ORE DEGLI STADI DEL CICLO CELLULARE

	G_1	S	G_2	M
Fungo mucillaginoso (*Physarum polycephalum*): plasmodio	0	3	4	0,7
Fava (*Vicia faba*): meristema dell'apice radicale	4	9	3,5	2
Topo: tumore del fegato (epatoma), coltura di tessuti	10	9	4	1
Uomo: carcinoma, coltura di tessuti	8	6	4,5	1

tutta la progenie cellulare originantesi dal processo mitotico.

Durata del processo mitotico

Nella tab. I sono riportati i tempi impiegati dalle cellule per percorrere le varie fasi della m. Si può osservare come i tempi siano caratteristici e diversi per i vari tipi di cellule. Si può aggiungere che i tempi indicati sono quelli rilevati in condizioni ottimali di temperatura e nutrizione e possono, quindi, variare entro limiti abbastanza significativi al cambiare di quelle.

Per quanto riguarda, invece, la durata del periodo interfasico che precede la m., anche questa è diversa a seconda delle cellule considerate (tab. II); si può tuttavia affermare che, per una cellula di mammifero, la G_1 è relativamente la fase più lunga (5-15 h), che per la S, i tempi si aggirano sulle 7-10 h, e che la G_2 è senz'altro la fase più breve anche se alquanto variabile (da 2 a 6 h). Una precisa determinazione di queste fasi si può ottenere mediante l'uso di precursori marcati del DNA (^{3}H-timidina) somministrati per brevissimi periodi (5-15 min). Autoradiografie eseguite a determinati intervalli dopo la somministrazione del precursore marcato permettono di valutare la lunghezza relativa delle tre fasi. Invece, per la determinazione dei tempi impiegati a percorrere le 4 fasi del ciclo mitotico, solo l'osservazione di cellule in m. al microscopio in contrasto di fase può permettere l'esatta rilevazione dei tempi. Anche la cinematografia, sempre in microscopia a contrasto di fase, ha recentemente permesso di stabilire con accuratezza la durata delle varie fasi per cellule coltivate *in vitro*.

Strutture implicate

Cromosomi

Per quanto riguarda la struttura, a livello microscopico e submicroscopico, di questi elementi che rivestono un ruolo essenziale durante il processo mitotico, si rimanda alla voce CROMOSOMI. Recentemente sono state acquisite nuove informazioni sulla loro organizzazione molecolare, e le figg. 6 e 7 ne danno conto in maniera schematica.

Centromeri

Sulla costituzione dei centromeri, e sulla loro organizzazione strutturale, non esiste ancora completa chiarezza, anche per l'estrema difficoltà di studiare i dettagli con l'uso del microscopio elettronico. Si tratta, infatti, di una struttura molto complessa, elettrondensa e osmiofila, costituita, in alcuni casi, da tre strati o dischi sovrapposti, due esterni più densi ed uno interno più chiaro. Il cromosoma, o perlomeno il doppio filamento di DNA che lo percorre in tutta la sua lunghezza, non è interrotto in questa regione, ma semplicemente si trova in uno stato meno spiralizzato, e, chimicamente, i nucleotidi delle regioni interne al centromero sono ricchi di ripetizioni stereotipe e, per adesso, di significato oscuro. Questo DNA

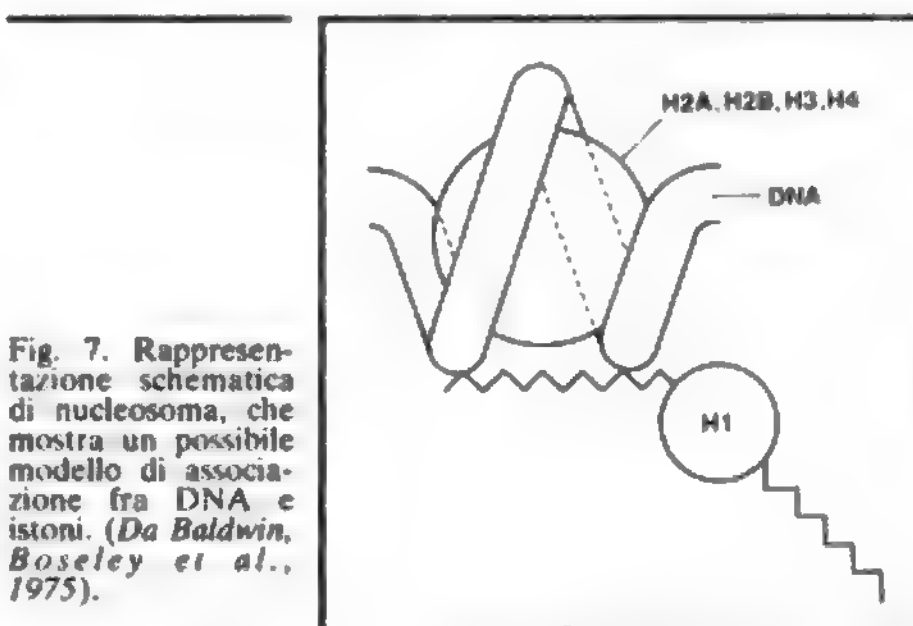



Fig. 7. Rappresentazione schematica di nucleosoma, che mostra un possibile modello di associazione fra DNA e istoni. (*Da Baldwin, Boseley et al., 1975*).

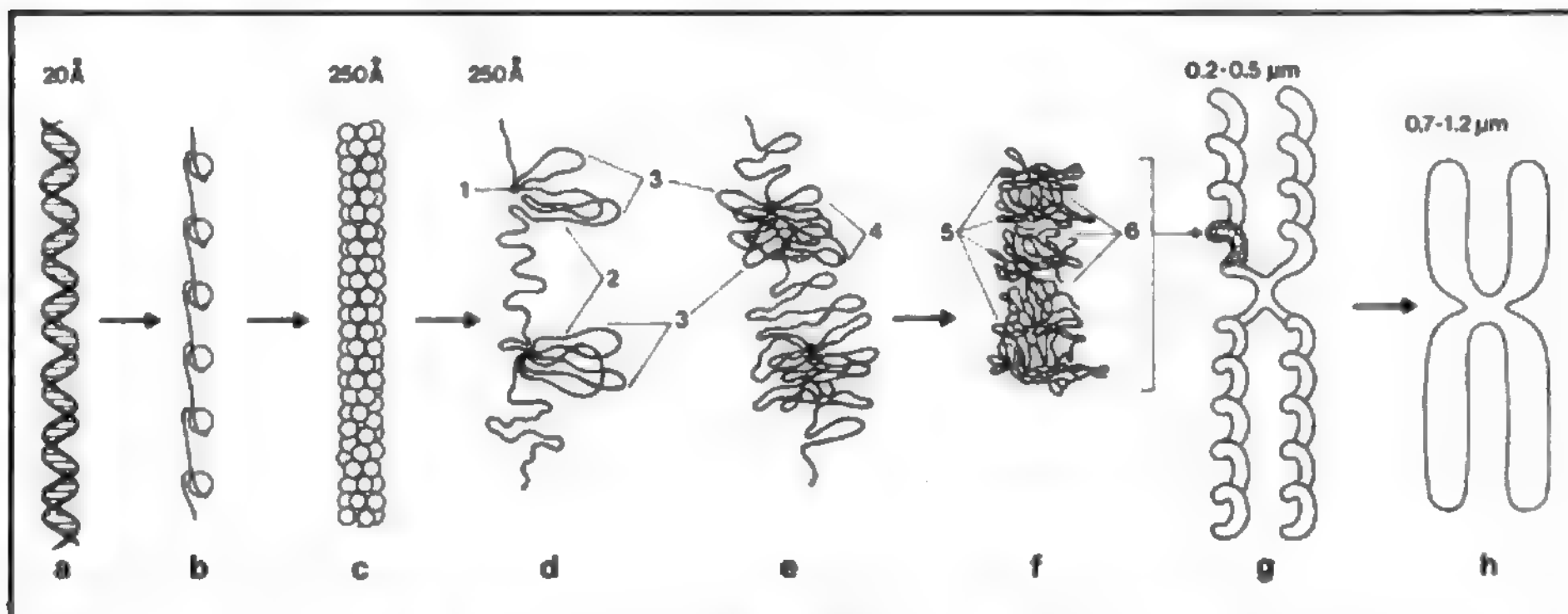



Fig. 6. Rappresentazione schematica della struttura di un cromosoma umano a partire dal DNA, passando per la formazione dei nucleosomi e dei cromomeri fino alla formazione del cromosoma metafasico. *a)* DNA; *b)* nucleosomi distesi; *c)* nucleosomi condensati, fibra di 250 Å; *d)* cromomeri e cromatina delle interbande; *e)* raggruppamenti di cromomeri; *f)* bande cromosomiche; *g)* cromosoma spiralizzato; *h)* cromosoma metafasico compatto. 1) Matrice nucleare o frammenti di membrana nucleare; 2) interbande; 3) bande cromomeriche piccole; 4) cromomeri maggiori; 5) aggruppamenti di cromomeri; 6) interbande. (*Secondo Comings, in Sandberg, modificata e ridisegnata*).

altamente ripetitivo viene anche definito DNA-satellite e, per alcuni, avrebbe un significato regolativo per la duplicazione e/o per i movimenti dei cromatidi dopo la scissione del centromero. Il granulo a cui sarebbero attaccate direttamente le fibre del fuso, sarebbe, quindi, anch'esso, costituito da DNA e assumerebbe il significato di «organizzatore» della regione del centromero.

Apparato del fuso

Durante tutta la vita di una cellula sono sempre presenti ed evidenti degli organelli, i centrioli, cilindrici, con un diametro di 0,2-0,8 μm e che possono esser presenti in forma singola o duplice (diplosoma). I centrioli sono situati sempre in una posizione costante per ogni tipo di cellula, e, salvo poche eccezioni, stanno in posizione centrale addossati al nucleo. Possono essere visibili anche *in vivo*.

Al microscopio elettronico viene confermata la loro forma cilindrica, con un diametro di ca. 1500-2000 Å e lunghezza da 3000 a 5000 Å, sono aperti a una estremità e chiusi all'altra. In sezione trasversale, risultano costituiti da nove gruppi di microtubuli, ognuno dei quali è costituito, a sua volta, da tre tubuli, che formano la parete del cilindro.

Normalmente, i centrioli sono due e costituiscono il cosiddetto diplosoma. Nell'interfase, i due centrioli, disposti ortogonalmente tra loro, si duplicano, dando origine a due coppie di centrioli, ognuna delle quali si sposta verso i poli opposti della cellula. È stato visto, al microscopio elettronico, che la loro moltiplicazione avviene tramite la comparsa di un nuovo piccolo organulo, il procentriolo, il quale durante la profase si accresce e si allunga sino a raggiungere le dimensioni del centriolo assumendone la funzione. Una volta migrati ai poli della cellula, i centrioli funzionano come organizzatori delle fibre del fuso mitotico.

È da ricordare, tuttavia, che, in alcune cellule, quali ad es. gli ovociti, il fuso si forma in assenza dei centrioli.

Appare comunque accertato che i centrioli hanno una particolare importanza nella determinazione dei poli del fuso e che, insieme ai centromeri dei cromosomi, sono gli iniziatori della formazione e della disposizione delle fibre del fuso durante il processo mitotico.

Il fuso è costituito da fibrille che vanno da un polo all'altro della cellula (fibre continue), ma che, in alcuni casi, si dipartono dal centromero dei cromosomi disposti sul piano equatoriale (fibre cromosomiche) verso i centrioli opposti. Altre fibre del fuso in anafase sono osservabili tra i due cromatidi fratelli dopo la loro separazione (fibre intercromosomiche).

Al microscopio elettronico, le fibre del fuso appaiono costituite da microtubuli (con diametro di 150-250 Å), affiancati a formare dei fasci (fig. 8). Questi microtubuli sono molto simili a quelli dei centrioli: appaiono anch'essi come cilindri cavi. Iniziano la loro formazione e si accrescono partendo da monomeri proteici di tubuline per successive polimerizzazioni. Si tratta di molecole ricche in gruppi SH, accompagnate da tracce di RNA, lipidi, carboidrati e zinco.

Fig. 8. Microfotografia elettronica di fuso mitotico di uno spermatocito di pollo in metafase II. Sono ben visibili i due diplosomi ai poli della cellula ed i microtubuli del fuso che si connettono con i cromosomi disposti sul piano equatoriale. Ingrandimento 14.000 ×. (*Da Monesi*).

Meccanismi della mitosi

Movimenti dei cromosomi

Il fuso mitotico ha la funzione di determinare e indirizzare i movimenti dei cromosomi quando, dalla piastra equatoriale, si spostano, all'anafase, verso i poli opposti della cellula.

Non si conosce ancora per quale meccanismo ciò avvenga sebbene siano state avanzate molte ipotesi e siano stati suggeriti vari modelli del movimento cromosomico. Tra gli altri, si è cercato di dare una spiegazione esauriente ipotizzando che la migrazione dei cromosomi sia dovuta all'accorciamento delle «fibre cromosomiche», oppure all'allungamento delle «fibre continue», estese cioè senza interruzione tra i due poli. Probabilmente, entrambi i meccanismi si verificano in momenti successivi.

Secondo un altro modello, nel determinismo dei movimenti cromosomici intervengono fenomeni di polimerizzazione e depolimerizzazione a carico delle molecole costituenti i microtubuli del fuso. Molecole di actinomiosina sono, infatti, presenti come costituenti dei microtubuli, ed è stato, inoltre, possibile dimostrare un'attività ATPasica, calcio- e magnesio-dipendente, in apparati del fuso isolati *in vitro* (figg. 9 e 10).

La velocità con cui si spostano i cromosomi va da 0,2 a 5 μm/min durante l'anafase, e il movimento viene completato in 2-60 min a seconda della cellula e dei cromatidi presi in considerazione.

Per alcuni tipi di cellule (neuroblasti di ortotteri), si è sperimentalmente accertato che la forza applicata per determinare il movimento dei cromosomi dovrebbe essere di circa 10^{-8} dine durante tutto il periodo del movimento.

Questo calcolo è stato fatto sulla base delle dimensioni e delle velocità di un cromosoma rilevate al microscopio e su una stima della resistenza incontrata dal cromosoma a causa della viscosità citoplasmatica. Infatti, la forza necessaria per vincere l'inerzia cromosomica è del tutto trascurabile rispetto alla forza necessaria per vincere la resistenza d'attrito. 10^{-8} dine rappresentano una quantità piccolissima nei confronti della capacità di una cellula. L'energia spesa per compiere il lavoro di spostamento viene ottenuta dalla rottura dei legami fosforici, ricchi di energia, dell'ATP, con liberazione di 7 kcal/mole; ne deriva che la defosforilazione di ca. 30 molecole di ATP è sufficiente per il movimento di un cromosoma sino ad un polo. È, questa, una quantità molto piccola di molecole di ATP, se si considera che 30 molecole di ATP possono essere defosforilate in 1 sec da una molecola di dineina (una delle proteine associate ai microtubuli delle fibre del fuso fornita di attività ATPasica). Ne risulta, pertanto, che il numero di molecole di ATP necessarie per il movimento di un intero assetto cromosomico ai poli è dell'ordine di grandezza di 10^{-9} (1 miliardesimo) rispetto a quello richiesto per sintetizzare le proteine del fuso, assumendo 1 molecola di ATP per ogni legame peptidico tra i diversi aminoacidi.

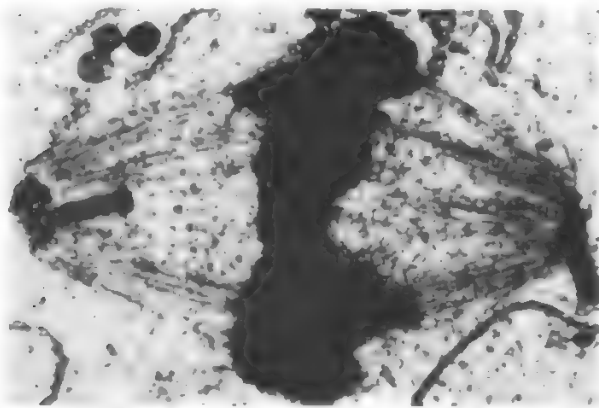
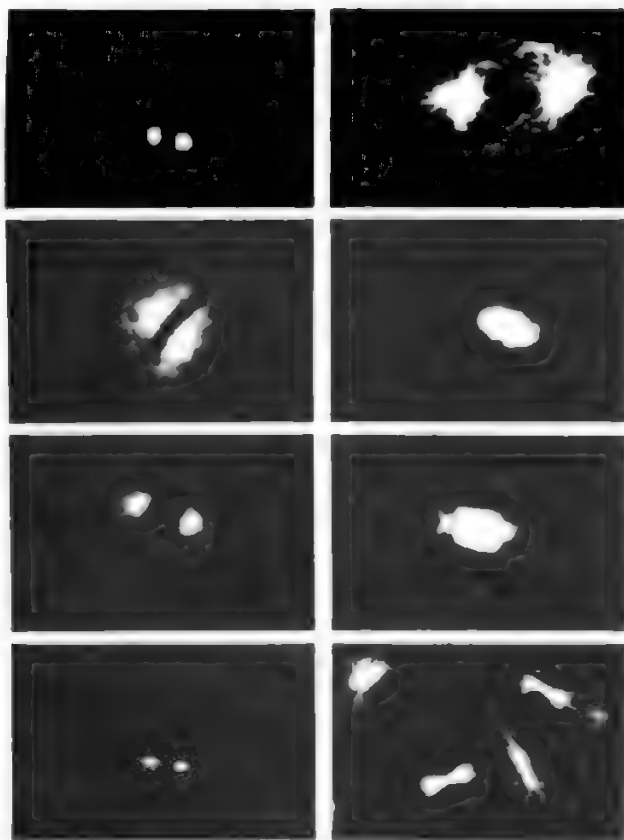



Fig. 9. Confronto durante la m., di cellule HeLa, colorate con anticorpi fluorescenti antiproteina regolatrice calcio-dipendente (le 4 immagini *a sinistra*) e con anticorpi fluorescenti antitubulina (le 4 immagini *a destra*). (*Osservazione Andersen, 1978, in Petzelt*).

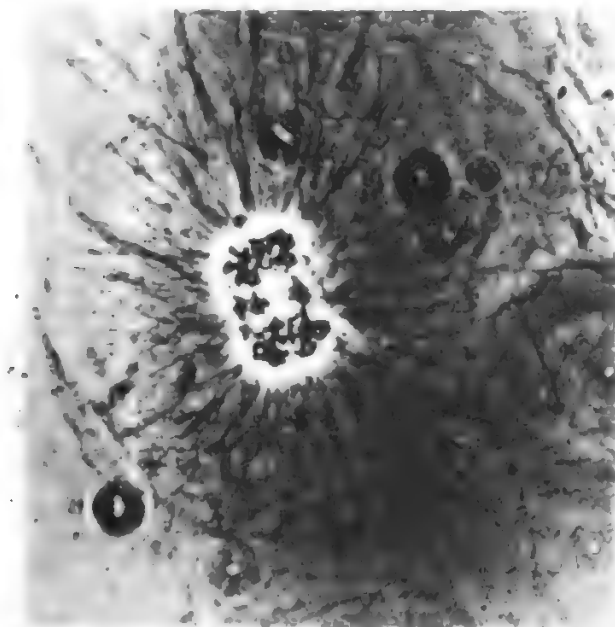



Fig. 10. Fuso isolato di una cellula L (fibroblasto di topo) in anafase tardiva. La zona chiara mostra la presenza di ATPasi calcio-dipendente. (*Osservazione Petzelt, 1974*).

Induzione del processo mitotico

I motivi che inducono una cellula, animale o vegetale, a entrare in m. non sono a tutt'oggi chiariti. In passato, è stata enunciata da Driesch una legge per cui il volume di un organismo multicellulare dipende dal numero di cellule che lo costituiscono, dove volume e numero di queste ultime sono costanti genetiche. La mole degli organismi non può, pertanto, accrescersi in maniera indefinita, ed è così che si viene a stabilire l'esistenza di tessuti a elementi stabili (cellule epatiche che si dividono solo in seguito a processi di rigenerazione) e di tessuti a elementi perenni (cellule nervose, fibre muscolari, etc.), che, una volta differenziatisi, perdono la capacità di riprodursi.

Vi sono, inoltre, tessuti a elementi labili (epiteli, midollo osseo), che contengono cellule in continua attività mitotica per far fronte alla necessità di compensare il loro rapido *turnover*.

Uno dei principi invocati da R. Hertwig per spiegare lo stimolo primo che induce una cellula a entrare in m. è stato quello di un'alterazione del rapporto tra massa nucleare e massa citoplasmatica. Infatti, con la sintesi del DNA e la duplicazione dei cromosomi durante l'interfase, il nucleo non può che raddoppiare la sua massa, mentre le continue sintesi biochimiche nel citoplasma potrebbero portarlo ad un aumento sproporzionato rispetto a quello del nucleo. Con la m. si tornerebbe, secondo questa ipotesi, a un rapporto ottimale iniziale. Va notato, tuttavia, che questa ipotesi non può essere utilizzata per spiegare la segmentazione dell'uovo, che procede sino alla fase della gastrulazione con continua diminuzione del volume citoplasmatico dei blastomeri.

Un'altra teoria ha voluto, invece, trovare nell'alterazione del rapporto tra volume cellulare e superficie esterna il motivo della divisione cellulare. I volumi, infatti, si accrescono secondo le potenze del cubo mentre le superfici aumentano secondo le potenze del quadrato, e quindi molto meno. La divisione di una cellula accresciutasi apporterebbe, pertanto, nuova superficie, ristabilendo il rapporto iniziale, più favorevole agli scambi di sostanze attraverso la membrana esterna.

Per spiegare, inoltre, lo stimolo «mitogeno» sono stati proposti agenti fisici e chimici, alcuni ben individuati e definiti, altri ancora ipotetici, o meno chiariti nel loro meccanismo d'azione.

Negli anni attorno al 1930, Gurwitch e la sua scuola hanno prospettato l'esistenza di raggi mitogenetici emessi da cellule in divisione e capaci di stimolare le cellule vicine ad entrare anch'esse in m. Specialmente attivi nei tessuti meristematici in rapida moltiplicazione cellulare, questi raggi con fotoni della lunghezza d'onda degli U.V., avrebbero la capacità di determinare le onde di m. All'entusiasmo e alla curiosità iniziali sollevati da questa teoria non è poi corrisposta una verifica sperimentale: i sensibili strumenti utilizzati dai fisici per evidenziare le radiazioni non hanno, infatti, permesso di dimostrare la loro esistenza.

Anche l'effetto mitogeno di deboli dosi di radiazioni ionizzanti non ha portato ad individuare il meccanismo attraverso cui si può ottenere questo effetto: si tratta, forse, di uno stimolo aspecifico cui rispondono le cellule pronte alla m., che non fornisce alcun chiarimento sui meccanismi implicati nel processo di divisione cellulare.

Anche per molte sostanze chimiche, dai necrormoni ipotizzati quale stimolo alla moltiplicazione delle cellule vegetali interessate alla cicatrizzazione di tessuti feriti, alle auxine e chinetine dalla formula chimica ben definita, il loro effetto sulla moltiplicazione delle cellule non ha condotto a chiarirne i meccanismi di azione.

Ricerche più recenti hanno portato all'individuazione di numerosi composti di natura proteica: il fattore di accrescimento delle cellule nervose (NGF, *Nerve Growth*

Factor), quello delle cellule epidermiche (EGF, *Epidermal Growth Factor*) e molti altri ad azione specifica su particolari tipi di cellule coltivate *in vitro*.

Per alcuni tipi di cellule, quali i linfociti B e T, già differenziate, ma in grado di moltiplicarsi in seguito a determinati stimoli antigenici, è stato dimostrato che esiste una serie di sostanze chimiche capaci di indurre lo stesso effetto. La fitoemoagglutinina, la concanavalina A, il *pokeweed* sono lectine vegetali, estratte da leguminose, che, se aggiunte ai linfociti in terreno di coltura, ne stimolano il differenziamento (blastizzazione) e la conseguente moltiplicazione: sulla base di questi effetti, il loro impiego, nell'immunologia clinica e per l'analisi del cariotipo da sangue periferico, ha assunto un'importanza sempre maggiore ed è oggi estremamente diffuso.

Anche per questi composti, tuttavia, nonostante si stiano individuando i siti a livello della membrana (recettori) attraverso cui viene indotto l'effetto mitogeno, la lunga e complessa serie dei processi biochimici che portano all'inizio della m. è tutt'altro che chiarita.

Una rigorosa teoria che generalizzi i rapporti tra cause ed effetti non è stata ancora formulata e questo fondamentale processo cellulare rimane aperto all'indagine sperimentale. La piena comprensione dei meccanismi implicati nell'induzione della m. è, infatti, la premessa necessaria per giungere anche al controllo dell'abnorme proliferazione cellulare dei tumori.

Anomalie della mitosi

Alcune anomalie possono intervenire durante le varie fasi della m. con conseguenze di diversa gravità a seconda del processo coinvolto.

Anomalie nella formazione del fuso

Agenti fisici e chimici possono interferire con la formazione di un regolare fuso bipolare: mediante l'induzione di fusi tripolari e tetrapolari, gli assetti cromosomici vengono ripartiti irregolarmente, e le cellule che ne derivano sono destinate a morire.

Altre sostanze chimiche, alcune di origine vegetale (alcaloidi), quali colchicina, vinblastina, e vincristina, interferiscono con la formazione delle fibre del fuso: i cromosomi rimangono in piastra equatoriale, i centromeri si dividono equazionalmente, e non seguendo la citodieresi la cellula raddoppia il proprio numero cromosomico. Se queste sostanze chimiche permangono a contatto delle cellule, anziché l'ottenimento di una poliploidia sperimentale si determinerà la morte cellulare. Gli antiblastici utilizzati nella terapia farmacologica dei tumori comprendono numerosi composti dotati di questo tipo di azione.

Anomalie a carico dei centromeri

Se, dopo la metafase, il centromero, anziché dividersi in maniera longitudinale (equazionale) si divide in maniera trasversale (*« misdivision » del centromero*), si vengono a formare due isocromosomi ciascuno composto di due braccia identiche. La migrazione di questi isocromosomi ai poli opposti fa sì che nelle due cellule si verranno a trovare deficienze insieme a duplicazioni per le braccia dei cromosomi interessati.

Nondisgiunzione mitotica

Se il centromero che tiene uniti i due cromatidi non si scinde all'inizio dell'anafase, e le fibre del fuso conducono, così, i due cromatidi fratelli verso un solo polo, ne risulteranno due cellule anomale, di cui l'una con $2n + 1$ cromosomi, e l'altra con $2n - 1$ (*aneuploidie somatiche*).

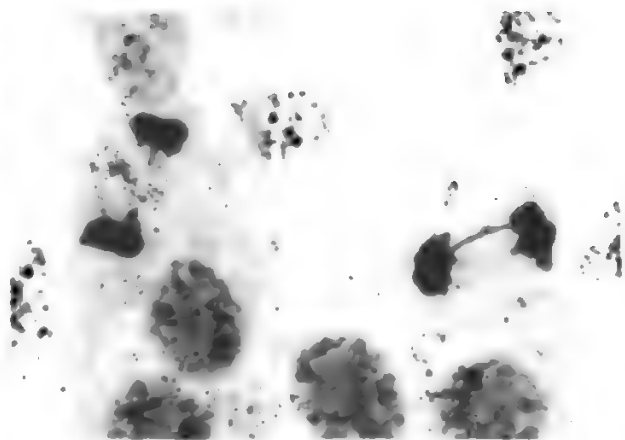



Fig. 11. Anomalie mitotiche: ponte in anafase dovuto alla presenza di un cromosoma dicentrico. (*Originale dell'A.*).

Anomalie a carico dei cromosomi

Rotture e ricongiungimenti indotti da agenti chimici e fisici (fig. 11) di parti cromosomiche possono determinare danni, anche letali, per le cellule in divisione.

Frammenti cromosomici senza centromero si perdono, infatti, durante la divisione e sono espulsi sotto forma di micronuclei: a seconda della qualità e della quantità dei geni perduti, si avranno danni che potranno arrivare alla letalità. La formazione di cromosomi dicentrici in seguito al ricongiungimento asimmetrico di due cromosomi rotti può portare, nel caso che due centromeri si dirigano ai poli opposti, ad un ponte tra le due cellule in m. e alla sua successiva rottura con perdita di materiale genetico, a volte essenziale.

Anche i cromosomi ad anello, originatisi in seguito al ricongiungimento asimmetrico di due rotture sullo stesso cromosoma, possono andare incontro a graduale eliminazione e determinare fenomeni di instabilità.

L'induzione di queste aberrazioni cromosomiche strutturali (rotture e ricongiungimenti asimmetrici) è alla base degli effetti delle radiazioni ionizzanti e degli agenti chimici clastogeni nella terapia dei tumori. Sono infatti le cellule in continua m. a rendere attivo il danno potenziale dovuto alle rotture indotte, per la perdita di frammenti o la presenza di impedimenti meccanici costituiti dagli eventuali «ponti».

Controllo genetico della mitosi

Negli ultimi anni, dopo la dimostrazione che il processo meiotico è chiaramente controllato da numerosi geni, si è anche raggiunta la convinzione, specie con ricerche su organismi adatti, quali *Drosophila melanogaster*, che è possibile isolare e studiare mutanti di geni implicati nel controllo del processo mitotico.

Si è così accertato che alcuni geni responsabili della normale ricombinazione meiotica o della riparazione dei danni prodotti da diversi tipi di mutageni sul DNA, sono anche coinvolti, quando mutati, nel determinismo di una serie di anomalie che possono verificarsi durante la m. L'analisi di questi mutanti e dei loro effetti non è, tuttavia, molto semplice, in quanto le alterazioni a carico della m. sono di per sé stesse letali nell'organismo affetto: nella maggior parte dei casi si tratta, pertanto, di studiare mutazioni letali «temperatura-sensibili» (dette anche «letali condizionali», in quanto l'effetto letale si manifesta solo a una determinata temperatura).

Mediante lo studio in *Drosophila* degli effetti di diversi mutanti meiotici (*mei*) e di altri sensibili ai mutageni (*mus*) sulla vitalità degli embrioni, sull'induzione di scambi tra cromatidi fratelli (*Sister Chromatid Exchanges*, SCE) e sulla frequenza di rotture cromosomiche presenti in cellule di tessuti larvali, è stato dimostrato che esistono diversi geni interessati al mantenimento dell'integrità cromosomica durante il processo mitotico. Si è potuto dimostrare, tra l'altro, che l'integrità di diverse regioni del cromosoma (eucromatiche ed eterocromatiche) è sotto il controllo di geni diversi.

Anche nell'uomo esistono alcune rare condizioni ereditarie e predisponenti al cancro (sindrome di Bloom, anemia di Fanconi, *ataxia-teleangiectasia*) caratterizzate, tra l'altro, da aumentata fragilità cromosomica, associata o no ad anomalie nei processi di riparazione del DNA. Lo studio a livello molecolare delle mutazioni responsabili di questi effetti è in pieno sviluppo, nel tentativo di chiarire i meccanismi che regolano il normale svolgimento della m. Data l'alta correlazione tra l'essere portatori di questi geni e l'insorgenza dei tumori, appare evidente l'interesse clinico, oltre che teorico, di pervenire a una maggiore comprensione del processo mitotico e del suo controllo genetico.

Gli antimitotici

Un accenno va fatto a diversi composti chimici che possono tutti essere raggruppati sotto la denominazione di antimitotici, in quanto hanno la capacità di uccidere la cellula impegnata nell'attività mitotica. Sono tutte sostanze che hanno una notevole importanza nella chemioterapia antitumorale e che hanno avuto una descrizione più dettagliata nelle voci ANTIBLASTICI FARMACI (II, 206); ALCHILANTI AGENTI (I, 1031); ANTIMITOTICI (II, 344).

A seconda della loro azione possono essere classificati come:

1) *agenti alchilanti*, composti di diversa natura chimica in grado di alchilare il DNA nucleare e, quindi, di portare a morte le cellule in riproduzione (ad es., mostarda azotata, ciclofosfamide, busulfano, trietilenmelamina [TEM], tiotepa, mitomicina C);

2) *antimetaboliti*, sostanze chimiche di struttura simile a quella delle basi azotate (analoghi delle basi) che si sostituiscono a queste durante la duplicazione del DNA determinando mutazioni letali geniche e cromosomiche (ad es., metotrexate, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina [arabinosilcitosina: Ara-C], 5-fluorouracile [5FU], 5-bromouracile);

3) *antibiotici*, composti, ottenuti dal metabolismo di microrganismi, inibenti la sintesi delle proteine per effetto diretto sul DNA (actinomicina D) o sulla produzione dell'RNA messaggero e sulla sua traduzione (ad es., actinomicina D, adriamicina, daunomicina, bleomicina, mitramicina);

4) *sostanze miscellanee*, anche queste in grado di agire sul DNA, alchilandolo (procarbazina), o sulla sua sintesi, inibendo la ribonucleoside-difosfato-riduttasi (idrossiurea).

Bibliografia

Engelbert V. E., *Alternatives to Classical Mitosis in Hemopoietic Tissues of Vertebrates*, in Danielli J. F. ed., *International Review of Cytology*, 1979, vol. 60, p. 93.
Forer A., *Chromosoma Movements During Cell Division*, in Lima de Faria A. ed., *Handbook of Molecular Cytology*, 1969, North-Holland, Amsterdam.
Lilley D. M. J., Pardon J. F., *Ann. Rev. Genet.*, 1979, **13**, 197.
Lima de Faria A. ed., *Handbook of Molecular Cytology*, 1969, North-Holland, Amsterdam.
Mangiarotti G., *Lineamenti di biologia*, 1978, UTET, Torino.
Monesi V., *Istologia*, 1978, Piccin, Padova.
Petzelt C., *Biochemistry of the Mitotic Spindle*, in Danielli J. F. ed., *International Review of Cytology*, 1979, vol. 60, p. 53.
Sandberg A. A., *The Chromosomes in Human Cancer and Leukemia*, 1980, Elsevier, New York.
Swanson C. P., *Cytology and Cytogenetics*, 1960, Englewood Cliffs, N. J.

BENEDETTO NICOLETTI

MITRALE O BICUSPIDE VALVOLA: v. CUORE (IV, 1622); CARDIOCHIRURGIA (III, 926; 942; 969); VALVOLARI CARDIOPATIE.

MITRALICA INSUFFICIENZA E STENOSI: v. CARDIOCHIRURGIA (III, 926; 942; 969); VALVOLARI CARDIOPATIE.

MITRIDATISMO

F. *mithridatisme*. - I. *mithridatism*. - T. *Mithridatismus*. - S. *mitridatismo*.

Il termine mitridatismo viene usato per indicare una particolare forma di resistenza acquisita ai veleni.

Il nome ricorda Mitridate Eupatore, re del Ponto, di cui si narra che si fosse reso resistente ai veleni (arma assai usata da rivali e sediziosi per sbarazzarsi dei sovrani), assumendone fin da ragazzo dosi sempre crescenti.

Come esempio tipico di m. si cita il caso degli *arseniofagi* abitanti del Tirolo, della Stiria e della Carinzia, abituatisi a tollerare senza danno dosi di arsenico elevatissime che in genere riescono mortali. Il fenomeno (che può essere riprodotto sperimentalmente) si osserva solo se il veleno è stato introdotto per bocca; se il veleno viene iniettato, l'individuo rivela una sensibilità affatto normale. Negli animali da esperimento e nell'uomo, Cloetta, Kübler e altri AA. hanno dimostrato che la resistenza è dovuta ad un diminuito assorbimento del veleno attraverso l'intestino; in quest'organo si hanno le note di una colite arsenicale che, una volta instaurata, limita notevolmente l'assorbimento dell'arsenico, dando luogo alla resistenza acquisita verso il veleno.

Il termine m. è stato oggi sostituito con quello di tolleranza, che indica genericamente un adattamento di tutto l'organismo ad un farmaco, che viene così sopportato a dosi molto elevate (v. FARMACI).

PIETRO MASCHERPA

MIXEDEMA

F. *myxoedème*. - I. *myxedema*. - T. *Myxoedem*. - S. *mixedema*.

SOMMARIO

Definizione

Il termine mixedema è stato originariamente introdotto per designare lo stato di ipotiroidismo grave caratterizzato da ispessimento della cute e da tipiche modificazioni dei lineamenti del viso in rapporto con l'accumulo di mucopolisaccaridi [donde il nome: dal gr. *mỳxa* 'muco'] nella sostanza fondamentale del derma. Nella sua accezione più vasta questo termine viene peraltro generalmente impiegato come sinonimo di ipotiroidismo. Si tratta di una sindrome clinica causata dalla insufficiente

TAB. I. CLASSIFICAZIONE ETIOPATOGENETICA DEL MIXEDEMA

Forme primitive
Da riduzione della massa tiroidea:
atrofia (mixedema idiopatico)
tiroidite cronica linfocitaria (di Hashimoto)
mixedema iatrogeno
disgenesia tiroidea
Da difetti dell'ormonogenesi:
difetti congeniti
carenza di iodio
sostanze antitiroidee

Forme secondarie
Da difetto di TSH
Da difetto di TRH

Resistenza periferica agli ormoni tiroidei

increzione di ormoni tiroidei e dal conseguente rallentamento dei processi metabolici dell'organismo.

L'insufficienza secretiva della tiroide può essere *primitiva* o *secondaria*, *congenita* o *acquisita* (tab. I).

Il m. non deve essere confuso con il m. pretibiale. Con questo secondo termine si indica l'edema cutaneo duro, con superficie ruvida («a buccia d'arancia»), di colore rosso-porpora, a localizzazione elettiva in sede pretibiale, che è presente nell'1-5% dei pazienti con morbo di Basedow, generalmente associato a esoftalmo.

Etiopatogenesi

L'insufficienza primitiva può essere causata da una riduzione della massa di tessuto tiroideo funzionante (*m. tireoprivo*) o da un disturbo dell'ormonogenesi tiroidea, congenito o acquisito, generalmente accompagnato da un'ipertrofia reattiva della tiroide (*m. con gozzo*). Le forme secondarie dipendono da una difettosa increzione di tirotropina (TSH), che a sua volta può essere in rapporto con un'alterazione ipofisaria (*m. ipofisario*) o con una ridotta increzione dell'ormone liberante il TSH, *Thyrotropin-Releasing Hormone* (TRH), da parte dell'ipotalamo (*m. ipotalamico*). A parte va considerato il rarissimo disordine congenito dovuto a resistenza periferica all'azione degli ormoni tiroidei (tab. I).

1. *Mixedema idiopatico (da atrofia tiroidea).* – Questa forma di m. è anche indicata con i termini atrofia spontanea o idiopatica della tiroide. Essa costituisce una delle cause più frequenti di ipotiroidismo e può insorgere a qualsiasi età, anche se la frequenza è maggiore nelle donne oltre i 40 anni. La tiroide è estesamente interessata da processi distruttivi: il tessuto tiroideo è largamente sostituito da tessuto fibrosclerotico, scarsi sono i follicoli funzionanti ed è presente un'infiltrazione linfocitaria e plasmacellulare. Tale aspetto istopatologico sottolinea il carattere infiammatorio del processo, il cui risultato è la distruzione della ghiandola. Per questo motivo e per altre caratteristiche, quali il rilievo di anticorpi antitiroide circolanti, il m. idiopatico viene oggi considerato come una malattia autoimmunitaria della tiroide, che rappresenta una variante atrofica della classica tiroidite linfocitaria cronica o tiroidite di Hashimoto. L'atrofia tiroidea può anche costituire la sequela di una tiroidite batterica acuta o di una tiroidite subacuta, ma questa evenienza si verifica assai raramente, poiché nella prima le lesioni hanno solitamente una distribuzione focale e nella seconda sono quasi sempre reversibili. Infine il m. idiopatico può costituire l'esito finale dell'evoluzione spontanea del morbo di Basedow: non mancano i casi di oftalmopatia basedowiana e m. pretibiale in pazienti ipotiroidei senza una storia di pregresso ipertiroidismo.

2. *Mixedema iatrogeno.* – Il trattamento del morbo di Basedow con radioiodio costituisce una causa importante di m., che può svilupparsi precocemente (entro un anno dalla terapia) o tardivamente. Altra causa di insufficienza della tiroide può essere l'irradiazione esterna della regione del collo per varie affezioni, quali un carcinoma della laringe o un morbo di Hodgkin. In alcune casistiche è stata riportata un'incidenza del m. pari al 25% ad un anno di distanza dal trattamento con dosi di 4000 rad o più. La tiroidectomia totale per carcinoma tiroideo è seguita inevitabilmente da m. L'ipotiroidismo può peraltro insorgere, con percentuali variabili dal 5 al 30% dei casi, dopo tiroidectomia subtotale o parziale per gozzo diffuso tossico, gozzo multinodulare o tiroidite di Hashimoto.

3. *Disgenesia tiroidea.* – Questa forma è dovuta ad anomalie dello sviluppo della tiroide e può consistere in un'agenesia completa del tessuto tiroideo o più frequentemente in un'ipogenesia parziale. Nel secondo caso si rileva presenza di tessuto tiroideo in sede ectopica, sulla linea mediana, alla base della lingua (*tiroide linguale*) o lungo il decorso del dotto tiroglosso (*criptotiroidismo*). L'increzione di ormoni tiroidei da parte di questi residui ectopici può essere sufficiente nei primi 2-3 anni di vita, per divenire poi inadeguata con l'aumentare delle esigenze metaboliche dell'organismo. Il quadro clinico che ne deriverà sarà quello dell'ipotiroidismo infantile e giovanile. Nei casi con precoce insufficienza incretiva si ha il quadro dell'ipotiroidismo neonatale o congenito detto anche cretinismo sporadico atireotico.

4. *Difetti congeniti dell'ormonogenesi tiroidea.* – Si tratta di un gruppo di disordini congeniti, trasmessi per via ereditaria, che interferiscono a diversi livelli e in varia misura nella sintesi degli ormoni tiroidei. Il gozzo è di regola assente alla nascita, si sviluppa dopo 2-3 anni, può raggiungere dimensioni cospicue ed è caratterizzato, sul piano istopatologico, da un'intensa iperplasia che può sovvertire la struttura follicolare e assumere un aspetto tumorale.

Questi disordini possono essere classificati, a seconda della sede dell'alterazione, come: 1) *difetto del trasporto dello ioduro*: è questo un difetto molto raro, dovuto ad un'alterazione della «pompa dello ioduro», cioè del meccanismo attivo che consente alla tiroide di concentrare lo ioduro contro un gradiente elettrochimico; in questo difetto lo ioduro può penetrare nella ghiandola solo per diffusione dal plasma, meccanismo insufficiente a garantire un apporto adeguato per una normale sintesi ormonale; 2) *difetto di organificazione*: in questo caso è alterata l'incorporazione dello ioduro («organificazione») nella molecola tireoglobulinica; potrebbe essere dovuto ad un difetto, quantitativo o qualitativo, dell'enzima specifico (perossidasi) oppure ad un'alterazione strutturale della tireoglobulina; in alcuni casi si ha un difetto di organificazione con normale attività perossidasica e normale tireoglobulina, associato a sordità di tipo percettivo (*sindrome di Pendred*); 3) *difetto di desiodasi*: consiste nella mancanza dell'enzima desiodasi (o dealogenasi), che è responsabile della desiodazione della monoiodotirosina (MIT) e della diiodotirosina (DIT): in condizioni normali lo iodio liberato attraverso questo processo dalle molecole di MIT e DIT provenienti dalla scissione della tireoglobulina viene in massima parte recuperato dalla tiroide e nuovamente utilizzato per la sintesi degli ormoni tiroidei; il mancato recupero dello iodio nel difetto di desiodasi provoca una profonda carenza iodica e quindi la ridotta sintesi di ormoni tiroidei; 4) *difetto di accoppiamento*: si tratta di un disordine non ben definito, caratterizzato da una ridotta formazione di tiroxina e triiodotironina, attribuita a sua volta ad un'alterata reazione di accoppiamento dei precursori tirosinici MIT e DIT: questa interpretazione è attualmente molto discussa; 5) *difettosa sintesi di tireoglobulina*: questo tipo di altera-

zione probabilmente ingloba una parte dei casi finora descritti come dovuti a difetto di organificazione o di accoppiamento: la difettosa sintesi di tiroglobulina si accompagna alla formazione di altre proteine iodate (soprattutto iodoalbumina), fenomeno che peraltro è comune ad altre condizioni di iperplasia della tiroide; 6) *refrattarietà al TSH*: descritta in un solo caso, è verosimilmente dovuta ad un'anomalia del recettore per il TSH nelle cellule follicolari tiroidee.

5. *Carenza di iodio.* – L'insufficiente apporto alimentare di iodio può determinare un'inadeguata produzione di ormoni tiroidei per mancanza di substrato, con quadri più o meno manifesti di ipotiroidismo. Gli stati di grave carenza iodica possono portare al cretinismo endemico. Il rilievo che l'incidenza dell'ipotiroidismo e del gozzo, in aree con eguali gradi di carenza iodica, è spesso variabile suggerisce l'intervento di altri fattori nutrizionali, ambientali o genetici non ancora individuati.

6. *Sostanze antitiroidee.* – Numerose sostanze di natura organica o inorganica, naturali o sintetiche, sono dotate di azione antitiroidea e possono pertanto inibire la biosintesi degli ormoni tiroidei, provocando ipotiroidismo e gozzo. Tra queste sostanze si ricordano le *tionamidi*, impiegate nella terapia del morbo di Basedow, lo *iodio*, sia sotto forma di ioduro che in forma organica (quale si ritrova in molti farmaci e in mezzi di contrasto per uso radioisotopico), il *litio* che trova impiego nella terapia delle sindromi depressive. Si tratta di regola di forme reversibili che regrediscono se s'interrompe l'assunzione delle sostanze antitiroidee.

7. *Difetto di TSH (mixedema ipofisario).* – Un difetto di increzione di TSH può essere dovuto a varie alterazioni ipofisarie e in particolare a tumori ipofisari, necrosi ipofisaria *postpartum*, craniofaringioma, emocromatosi e processi infiltrativi da tbc o da istiocitosi X (*malattia di Hand-Schüller-Christian*). In queste condizioni il difetto tirotropinico si associa di regola ad un difetto di altre tropine ipofisarie.

8. *Difetto di TRH (mixedema ipotalamico).* – Rilievi indiretti indicano che alterazioni ipotalamiche di varia natura possono portare ad un difetto di TRH associato o meno a difetti di altri *releasing hormones* ipotalamici. È probabile che molti dei difetti isolati di TSH siano in realtà dovuti ad un'insufficiente increzione di TRH.

9. *Resistenza periferica agli ormoni tiroidei.* – Si tratta di una sindrome rarissima caratterizzata da refrattarietà dei tessuti periferici all'azione degli ormoni tiroidei. I casi finora descritti presentavano una resistenza più o meno parziale con quadri incompleti di m.

Anatomia patologica

Il quadro anatomopatologico della tiroide dipende dal fattore causale. Nel m. idiopatico si ha atrofia del tessuto tiroideo con fibrosi più o meno estesa e vari gradi di infiltrazione linfocitaria. Nel m. da disgenesia tiroidea si può avere aplasia completa o possono essere presenti residui ectopici di tessuto tiroideo, come indicato precedentemente. Nelle forme da difetti congeniti dell'ormonogenesi tiroidea, da carenza iodica o da sostanze antitiroidee si ha gozzo con aspetti iperplastici e ipertrofici. Nelle forme da difetto di TSH si hanno ipoplasia e ipotrofia tiroidea.

Le lesioni extratiroidee comuni a tutte le forme di m. consistono prevalentemente nell'accumulo di mucoproteine metacromatiche nella sostanza fondamentale dei tessuti interstiziali, specie del derma. Si tratta di un composto di proteine e polimeri mucopolisaccaridici, che sono dotati di notevole idrofilia e determinano il caratteristico «edema mucoso» della cute e di altri tessuti, da cui deriva il termine m.

Nell'ipotiroidismo congenito si rilevano anche lesioni scheletriche (disordine dell'ossificazione encondrale con ritardo dello sviluppo osseo) e nervose (degenerazione e atrofia dei neuroni e degli elementi interstiziali del S.N.C.).

Quadri clinici

I quadri clinici derivanti dalla carenza di ormoni tiroidei sono in rapporto con la gravità del deficit ormonico, ma dipendono in larga misura anche dall'epoca d'insorgenza della malattia. Le alterazioni metaboliche sono fondamentalmente analoghe nelle diverse età, ma i danni che ne derivano variano con il variare della fase di sviluppo dell'organismo. L'ipotiroidismo che insorge durante la vita fetale o in epoca perinatale compromette gravemente lo sviluppo sia psichico che somatico e sessuale, determinando il quadro del cretinismo. Nei soggetti colpiti dopo il secondo anno di vita è gravemente compromesso lo sviluppo corporeo ma non quello psichico. I segni dell'ipoevolutismo psichico, somatico e sessuale sono invece assenti nel m. dell'adulto. Si distinguono pertanto tre forme principali di m.: 1) m. primitivo dell'adulto; 2) m. giovanile; 3) m. congenito (o neonatale). A parte viene considerato il m. secondario.

Mixedema dell'adulto

In questa forma sono incluse le insufficienze tiroidee primitive che insorgono dopo l'epoca dell'accrescimento, indipendentemente dalla loro etiologia.

Incidenza. – L'incidenza del m. dell'adulto sembra essere più elevata di quanto si riteneva in passato, da un lato in rapporto con il progresso delle tecniche diagnostiche di laboratorio, che consentono di evidenziare stati ipotiroidei di modico o lieve grado, dall'altro con l'aumento delle forme iatrogene, conseguenti ad interventi di tiroidectomia chirurgica o radioisotopica. Il m. idiopatico è da 4 a 7 volte più frequente nel sesso femminile e l'età geriatrica sarebbe quella più colpita.

Sintomatologia. – La malattia ha un decorso lento e insidioso nella forma idiopatica, più rapido in quella conseguente a tiroidectomia totale. I sintomi iniziali sono variabili e non specifici: stanchezza, sonnolenza, svogliatezza, ipersensibilità al freddo, stipsi. Con il progredire della malattia la sonnolenza si trasforma in letargia, la svogliatezza in apatia, la cute si ispessisce, è fredda, pallida, secca per la ridotta secrezione sudoripara e sebacea, le unghie sono fragili, i capelli e i peli tendono a cadere (frequente è la rarefazione del sopracciglio, soprattutto nel terzo laterale), la voce si fa rauca e profonda, la lingua s'ingrossa, l'udito si riduce, le palpebre e le labbra divengono turgide: si disegna, così, la tipica *facies mixedematosa* (fig. 1), amimica e inespressiva. Le principali manifestazioni a carico dell'apparato cardiovascolare sono costituite da bradicardia, cardiomegalia (dovuta a dilatazione e a versamento pericardico) e caratteristiche alterazioni elettrocardiografiche (bassi voltaggi, T diffu-

Fig. 1. M. idiopatico dell'adulto: tipica *facies mixedematosa*.

samente appiattite o invertite, intervallo P-R prolungato proporzionalmente alla bradicardia). I rapporti tra m. e insufficienza coronarica sono ancora discussi. È stato sottolineato che l'insorgenza dell'aterosclerosi potrebbe essere favorita dall'ipercolesterolemia presente nell'ipotiroidismo, ma i dati sono contrastanti. Oltre alla stipsi, che è il fenomeno più frequente e caratteristico, l'apparato digerente può presentare una serie di disturbi: l'appetito è scarso, ma il peso tende ad aumentare; frequente è l'ipo- o l'acloridria gastrica, spesso associata a difettoso assorbimento della Vit. B_{12}. L'assorbimento intestinale di tutte le sostanze è ritardato, la motilità intestinale è ridotta favorendo la formazione di fecalomi. Anche l'apparato riproduttivo è interessato: nelle donne sono molto comuni i disturbi mestruali (menorragie e/o metrorragie, talora amenorrea), la riduzione della fertilità, la tendenza all'aborto; nell'uomo si osserva una riduzione della libido, con impotenza e talora oligospermia. È presente un rallentamento di tutte le funzioni intellettive, con apatia, turbe della memoria, torpore (che può arrivare alla letargia). Non rare sono le vere e proprie psicosi a sfondo maniacale. A carico dell'apparato muscolare è da segnalare l'atteggiamento miotonico, con allungamento della fase di contrazione e soprattutto della fase di rilasciamento muscolare. In oltre il 30% dei soggetti affetti da m. si rileva la presenza di anemia, che può essere normocitica normocromica (da ridotta secrezione di eritropoietina), microcitica iposideremica (da ridotto assorbimento di ferro o da menorragie) o megaloblastica macrocitica (per lo più da difettoso assorbimento della Vit. B_{12}). L'atrofia idiopatica tiroidea può associarsi ad atrofia corticosurrenalica, con iposurrenalismo clinicamente evidente (*sindrome di Schmidt*). Questo quadro è attribuito ad un processo autoimmunitario, data la coesistenza di anticorpi antitiroide e antisurrene. Molto più frequenti del m. conclamato suddescritto sono le forme di ipotiroidismo modico o lieve, nelle quali il quadro sintomatologico è più o meno attenuato. Nel cosiddetto ipotiroidismo preclinico i segni dell'insufficienza tiroidea sono difficilmente rilevabili e il suo riconoscimento è basato esclusivamente sulle prove di laboratorio.

Dati di laboratorio. – Il rilievo di una riduzione del metabolismo basale e quello di un prolungamento della fase di contrazione e di rilasciamento del riflesso achilleo costituiscono rilievi utili, ma non sempre attendibili. Ben più importante è la determinazione degli ormoni tiroidei circolanti (tiroxina o T_4 e triiodotironina o T_3), i cui livelli sono caratteristicamente ridotti nel m. Pure ridotta è la fissazione su resina della T_3 (o T_4) marcata. La captazione tiroidea del radioiodio è in genere bassa, ma può risultare normale o addirittura aumentata nelle forme associate a gozzo. I livelli del TSH circolante sono elevati (a differenza delle forme di m. secondario in cui il TSH è indosabile) e la risposta alla stimolazione con TRH è accentuata. Nell'ipotiroidismo preclinico si osserva un lieve incremento del TSH circolante associato ad un livello di tiroxinemia ai limiti inferiori della norma con normale triiodotironinemia. Quasi costante è il rilievo, nel m. primitivo, di un'ipercolesterolemia (di regola superiore a 300 mg%) con iperbetalipoproteinemia e con scarse modificazioni dei trigliceridi. Nella massima parte dei pazienti con m. idiopatico si rileva la presenza di anticorpi circolanti diretti contro la tireoglobulina e/o contro l'antigene microsomale della tiroide.

Diagnosi differenziale. – Nella diagnosi differenziale bisogna considerare la sindrome nefrosica, l'anemia perniciosa e altre anemie. La prima è facilmente riconoscibile in base al caratteristico reperto urinario e al diverso comportamento dell'edema alla pressione digitale, che in questa affezione (diversamente dal m.) provoca la comparsa di una fovea. La bassa tiroxinemia del nefrosico dipende da una ridotta concentrazione delle proteine vettrici e quindi non si associa ad una diminuzione dell'indice di tiroxina libera, quale, invece, si osserva nel m. Il quadro ematologico del m. può essere tanto prominente da oscurare la malattia fondamentale: l'origine endocrina dell'anemia può essere sospettata in base all'incompleta risposta al trattamento antianemico (con Vit. B_{12} e preparati di ferro). Per la diagnosi differenziale tra il m. primitivo e quello secondario si rimanda al paragrafo dedicato a quest'ultima forma.

Terapia. – Nelle forme reversibili da causa nota occorre innanzitutto eliminare il fattore causale (gozzigeni farmacologici e naturali, carenza o eccesso di ioduro). In tutte le altre forme è necessario attuare, in maniera continuativa e a tempo indefinito, la terapia sostitutiva con ormoni tiroidei. Questi possono essere somministrati sotto forma di polvere di tiroide (tiroide secca), estratti di tiroide (tiroglobulina), L-tiroxina, L-triiodotironina o associazioni di questi ormoni. I preparati destroisomeri della tiroxina e della triiodotironina non sono ormonicamente attivi. Il preparato di scelta, in virtù della sicura standardizzazione della dose, è la L-tiroxina. Le dosi giornaliere sono di 100-200 μg di L-tiroxina o dosi equivalenti di altri preparati (80-160 mg di tiroide secca; 35-70 μg di L-triiodotironina). Nei soggetti anziani e nei cardiopatici è opportuno impiegare dosaggi più bassi, soprattutto all'inizio del trattamento, ma anche nella terapia di mantenimento. L'incremento del dosaggio deve aver luogo ogni 2-3 settimane. La terapia è praticamente sempre efficace e i risultati tanto più clamorosi quanto più grave è l'insufficienza tiroidea. Gli effetti collaterali della terapia sostitutiva dipendono da un eccesso relativo o assoluto della dose somministrata e consistono nei sintomi dell'ipertiroidismo (*tireotossicosi medicamentosa*): tachicardia, palpitazioni, nervosismo, tremori. Raramente il trattamento può scatenare una crisi psicotica acuta: in questo caso conviene interrompere la cura, per poi riprenderla a dosi più basse.

Mixedema giovanile

Con questo termine si indica il m. che si manifesta nell'età dello sviluppo, dopo i primi 2-3 anni di vita. Esso si differenzia dal m. congenito per l'assenza di cretinismo e dal m. dell'adulto per la presenza di ipoevolutismo somatico e sessuale. Il m. giovanile può essere dovuto a *cause congenite* (disgenesia della tiroide o difetti parziali dell'ormonogenesi tiroidea) o *acquisite* (analoghe a quelle dell'adulto). Sul piano clinico l'aspetto più importante è rappresentato dal ritardo della crescita e della maturazione sessuale. Il nanismo è disarmonico (arti più corti del tronco). Lo sviluppo puberale è di regola ritardato. Si possono avere difetti intellettivi più o meno manifesti. Oltre alle alterazioni biochimiche comuni alla forma dell'adulto, particolare importanza rivestono i segni radiografici della ritardata maturazione scheletrica. La terapia è la stessa della forma dell'adulto.

Mixedema congenito o neonatale

Con questo termine si indica l'ipotiroidismo che insorge in età prenatale o nei primi 2 anni di vita extrauterina. Esso provoca un ritardo nello sviluppo psichico e somatico, che è tanto più grave quanto più precoce e cospicua è la compromissione della funzione tiroidea, fino ad arrivare al quadro del cretinismo. Si possono distinguere varie forme di cretinismo: *cretinismo sporadico atireotico*, *cretinismo endemico*, *cretinismo metabolico* e *cretinismo iatrogeno*.

Fig. 2. M. infantile: 7 anni, statura 100 cm, peso 18 kg. (*Osservazione De Candia*).

Cretinismo sporadico atireotico. – Appartengono a questa forma i casi di agenesia completa della tiroide e quelli più frequenti di disgenesia con residui tiroidei ectopici. Contrariamente a quanto si riteneva nel passato, recenti indagini hanno dimostrato che l'ipotiroidismo neonatale è relativamente frequente, con un'incidenza che si aggira intorno a 1 caso ogni 3500 nati in zone esenti da endemia gozzigena. Sebbene il disordine si verifichi di solito in maniera sporadica, sono stati segnalati casi di due o più membri della stessa fratria o di coppie di gemelli monozigoti affetti da cretinismo, nei quali potrebbero intervenire fattori genetici e non genetici. Lo sviluppo e la maturazione del S.N.C. iniziano durante la vita fetale per poi completarsi entro 2-3 anni dalla nascita. Gli ormoni tiroidei esplicano un ruolo essenziale, anche se non del tutto chiarito, in questo processo evolutivo e la loro carenza produce danni irreversibili a carico del tessuto cerebrale.

Il quadro morboso è solo di rado conclamato alla nascita, forse in rapporto con il passaggio transplacentare di piccole quantità di ormoni tiroidei di provenienza materna. Tra i segni più precoci figurano l'ittero prolungato, la sonnolenza, la stipsi, la difficoltà alla suzione, i frequenti disturbi respiratori. Più tardive sono la macroglossia, la secchezza della cute, l'addome globoso (spesso con ernia ombelicale), l'ipotonia muscolare (raramente si può avere una pseudoipertrofia). Successivamente il bambino dimostra difficoltà a camminare, parlare, controllare gli sfinteri. Il ritardo mentale è costante e spesso di grado elevato. Tipica è la *facies cretinica* (fig. 2) caratterizzata da naso grande e piatto, occhi distanziati, lingua grossa, palpebre gonfie, espressione ottusa. Gravemente compromesso è l'accrescimento scheletrico, soprattutto lineare, per cui è presente nanismo disarmonico. Caratteristica è la disgenesia epifisaria, evidente soprattutto a livello della testa del femore, consistente in un'ossificazione irregolare a focolai multipli, per cui l'epifisi appare «punteggiata». Lo scarso sviluppo dell'acetabolo e l'abnorme angolazione della testa del femore concorrono a determinare l'andatura goffa e dondolante del cretino. I denti erompono in ritardo, sono malformati e cariati. Condizione essenziale per prevenire il danno cerebrale dovuto alla carenza ormonale è una diagnosi precoce seguita da una tempestiva terapia sostitutiva con ormoni tiroidei. La comparsa di sintomi clinicamente evidenti è di regola troppo tardiva. Ciò giustifica la recente introduzione dei programmi di *screening* di massa per l'accertamento dell'ipotiroidismo neonatale mediante dosaggio della tiroxinemia e/o tirotropinemia nei primi giorni di vita extrauterina.

Cretinismo endemico. – Con questo termine si indica un quadro morboso complesso, che sul piano geografico coincide con l'endemia gozzigena grave e sul piano clinico si manifesta con ritardo mentale e bassa statura, spesso associati a sordomutismo e ad altri disturbi neurologici. Queste anomalie sono dovute a lesioni acquisite durante la vita fetale o poco dopo la nascita. A differenza della forma sporadica, in questi casi il gozzo è un reperto frequente. La frequenza del cretinismo endemico varia nelle diverse zone di endemia gozzigena; nei casi estremi interessa oltre il 10% della popolazione. La causa fondamentale viene riconosciuta nella carenza iodica, pur ammettendosi l'intervento di altre cause nutrizionali o ambientali, peraltro non ancora individuate. Si distinguono una *forma neurologica* e una *forma mixedematosa*, ambedue caratterizzate, nei casi conclamati, da ritardo mentale, deficit staturale, ritardo della maturazione scheletrica e sessuale. Nella *forma neurologica* il ritardo mentale è più grave, il sordomutismo più frequente e spesso associato a disturbi neurologici, il gozzo quasi costante, il deficit staturale non molto marcato, ed è presente la tipica *facies cretinica*. Nella *forma mixedematosa* un vero e proprio nanismo è presente, evidenti sono i segni del m. con *facies mixedematosa*, il gozzo è spesso assente, il ritardo mentale meno grave, il sordomutismo meno frequente. La vera terapia si basa sulla sua prevenzione mediante un'adeguata profilassi iodica. Nei casi di cretinismo endemico conclamato la terapia si identifica con quella del cretinismo sporadico. I risultati sono favorevoli per l'accrescimento staturale e la maturazione sessuale, ma scarsi o nulli sul piano intellettivo.

Cretinismo metabolico. – Si tratta di un gruppo di disordini congeniti del metabolismo che sono trasmessi per via ereditaria e che interferiscono in varia misura nella sintesi e nell'azione periferica degli ormoni tiroidei. Clinicamente può essere presente il quadro del cretinismo. Più frequenti sono, però, le forme incomplete con ipotiroidismo compensato almeno in parte dall'iperplasia tiroidea (gozzo), quasi costantemente presente a partire da 2-3 anni dopo la nascita. In alcune forme, come la *sindrome di Pendred*, è presente sordità irreversibile di origine nervosa. Per la descrizione dei vari tipi di disordine metabolico si rimanda al paragrafo sull'etiopatogenesi del m.

Cretinismo iatrogeno. – La tiroide fetale può essere danneggiata in maniera reversibile o irreversibile dal passaggio per via transplacentare di sostanze antitiroidee somministrate alla madre durante la gravidanza. Forme solitamente transitorie sono quelle conseguenti al trattamento della madre con tionamidi o perclorato. Forme irreversibili sono state descritte dopo somministrazione di radioiodio (per ipertiroidismo o per carcinoma tiroideo). Anche la prolungata ingestione di sostanze iodate in gravidanza può provocare gozzo congenito con m. e ritardo mentale. Una rara causa di ipotiroidismo è costituita dall'alimentazione a base di semi di soia, che depaupera l'organismo di iodio promuovendo l'escrezione fecale di ormoni tiroidei.

Nella trattatistica meno recente le forme di cretinismo sporadico venivano anche descritte con l'eponimo «idiozia mixedematosa di Bourneville», da non confondere con la malattia di Bourneville, o sclerosi tuberosa.

Mixedema secondario

Il deficit tirotropinico può essere isolato, ma più frequentemente è associato ad una ridotta increzione di altre tropine ipofisarie. Il quadro clinico dipende in larga misura dalla natura, dall'estensione e dall'evoluzione del processo fondamentale. Il deficit tirotropinico isolato è generalmente dovuto ad un disordine ipotalamico.

Le manifestazioni cliniche del m. secondario differiscono sotto vari aspetti da quelle del m. primitivo. La

cute è più pallida, sottile, finemente rugosa; i peli sono scarsi e sottili, mancano la macroglossia e la cardiomegalia. La pressione arteriosa è piuttosto bassa; frequente è l'atrofia delle mammelle, le cui areole appaiono depigmentate. Gli esami di laboratorio mettono in evidenza bassi livelli di tiroxinemia e della captazione tiroidea del radioiodio. Gli anticorpi antitiroide sono di regola assenti, la colesterolemia normale o subnormale. Contrariamente al m. primitivo, nel m. ipofisario i livelli della tirotropinemia sono generalmente subnormali con scarsa o nulla risposta alla stimolazione con TRH. Nelle forme ipotalamiche la somministrazione di TRH è generalmente seguita da un incremento della tirotropinemia.

Il trattamento s'identifica, in molti casi, con quello del panipopituitarismo. Va sottolineato che, a parte le rare forme di deficit tirotropinico isolato, la sola correzione del m. può scatenare una crisi di insufficienza surrenalica acuta. Per questa ragione la terapia sostitutiva con ormoni tiroidei deve essere eseguita con cautela ed essere preceduta (o accompagnata) dalla somministrazione di cortisone (o idrocortisone) in dosi adeguate.

Coma mixedematoso

Il coma mixedematoso rappresenta lo stadio terminale dell'insufficienza tiroidea grave e comporta un rischio di mortalità estremamente elevato. Esso compare soprattutto nei pazienti anziani. Il suo esordio è solitamente graduale, anche se può essere scatenato dall'esposizione al freddo, da infezioni, da traumi e dalla somministrazione di analgesici e narcotici, ai quali gli ipotiroidei sono più sensibili a causa del ridotto catabolismo dei farmaci. Clinicamente è caratterizzato da un marcato aggravamento della sintomatologia del m., con obnubilamento più o meno completo del sensorio, bradicardia, grave ipotensione arteriosa, ipoventilazione con ipercapnia e acidosi respiratoria, iponatriemia diluizionale. È solitamente presente ipotermia. In assenza di dati anamnestici che dimostrino la preesistenza di un prolungato ipotiroidismo, la diagnosi può essere molto difficile, anche perché il quadro è spesso complicato da manifestazioni cerebrovascolari, scompenso cardiaco, insufficienza respiratoria o renale.

La terapia deve essere istituita con estrema tempestività, per correggere nel più breve tempo possibile lo stato mixedematoso. Per questo è opportuno ricorrere alla triiodotironina, che agisce più rapidamente della tiroxina. La via di somministrazione deve essere quella endovenosa. Poiché non esistono preparati commerciali di triiodotironina da somministrare per via parenterale, occorre preparare soluzioni sterili estemporanee. Circa il dosaggio, alcuni AA. ritengono necessarie dosi massicce, perché la mortalità di questa emergenza clinica è tale da giustificare il rischio di complicanze cardiocircolatorie connesse con l'impiego di dosi elevate di ormoni tiroidei. Noi preferiamo una posizione più moderata (25-50 μg di triiodotironina al giorno con incrementi successivi ogni 2-3 giorni fino a dosi di 75-100 μg al giorno). Una possibile alternativa è costituita dalla contemporanea somministrazione di tiroxina (200 μg al dì) e triiodotironina (25 μg al dì). L'ipotensione deve essere corretta mediante la somministrazione di elevate dosi di cortisonici per via endovenosa (idrocortisone emisuccinato sodico, 50-100 mg 2-3 volte al dì). Può essere necessaria la ventilazione assistita. Opportune misure di riscaldamento esterno vengono impiegate per controbattere lo stato ipotermico, anche se è necessario sorvegliare l'eventuale insorgenza di un collasso cardiocircolatorio dovuto a vasodilatazione. La presenza di processi infettivi va ricercata attentamente e adeguatamente trattata con antibiotici.

V. anche: IPERTIROIDISMI E IPOTIROIDISMI, *ipotiroidismi* (VIII, 259); TIROIDE.

Bibliografia

Baschieri L., Pinchera A., *Ipotiroidismo*, in Baschieri L. ed., *Terapia medica moderna*, 1977, Ambrosiana, Milano.
Cassano C., Baschieri L., *La tiroide, fisiopatologia e clinica*, 1964, Vallardi, Milano.
DeGroot L. J., Stanbury J. B., *The Thyroid and Its Diseases*, 1975, Wiley Biomedical, New York.
Evered D. C., Hall R., *Clin. Endocrinol. Metab.*, 1979, 8.
Pinchera A., Mariotti S. *et al.*, *Ipotiroidismo*, in Tronchetti F. ed., *Manuale pratico di endocrinologia*, 1976, Ed. Medico-Scientifiche, Torino.
Stanbury J. B., *Familial Goiter*, in Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S. eds., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 1978, 4 ed., McGraw-Hill, New York.
Utiger R. D., *Hypothyroidism*, in DeGroot L. J. ed., *Endocrinology*, 1979, Grune & Stratton, New York.
Werner S. C., Ingbar S. H., *The Thyroid*, 1978, 4 ed., Harper & Row, New York.

ALDO PINCHERA E LUIGI BARTALENA

MIXODERMIE

Sin.: mucinosi cutanee. - F. *mucinoses cutanées*. - I. *mucinoses*. - T. *Mucinosen*. - S. *mucinosis*.

Definizione e classificazione

Le mixodermie [gr. *myxo-*, cfr. *mýxa* 'muco'] o mucinosi cutanee sono processi morbosi abbastanza rari dovuti all'infiltrazione, diffusa o circoscritta, di mucina nel derma.

La mucina (v. MUCINE), è costituita, sotto il profilo chimico, da mucopolisaccaridi acidi e in parte neutri; essa viene prevalentemente prodotta dalle cellule fibrocitarie. Nelle sezioni istologiche la mucina appare di colore blu-pallido dopo trattamento con ematossilina ed eosina, è paS-negativa, si colora in blu con l'alcian blu a pH 2,5 ma non a pH 0,4, si tinge di rosso con il mucicarminio e dà una reazione metacromatica al blu di toluidina.

Le mucinosi cutanee possono essere distinte in forme primitive e forme secondarie. Le *mucinosi primitive*, a loro volta, possono essere diffuse o localizzate. Le *forme diffuse* comprendono: la mucinosi papulosa, il mixedema pretibiale ed il mixedema generalizzato. Alcuni AA. vi includono anche la ialinosi cutaneo-mucosa e le polisaccaridosi. Le *forme localizzate* comprendono: la mucinosi follicolare, la mucinosi cutanea focale e la cisti mixoide cutanea. Le *mucinosi secondarie*, invece, sono dovute all'occasionale deposizione di mucina in alcuni processi proliferativi (fascite nodulare, neurofibroma, neurilemmoma, carcinomi degli annessi cutanei, etc.) e in alcune dermatosi (lupus eritematoso sistemico, papulosi atrofizzante di Degos, etc.).

Saranno descritte in questa sede le tre forme classiche di mucinosi diffusa: mucinosi papulosa, mixedema pretibiale e mixedema generalizzato. La mucinosi follicolare (v.), forma principale delle mucinosi localizzate, sarà trattata separatamente.

Mucinosi papulosa

La mucinosi papulosa, o *lichen* mixedematoso, è una dermatosi benigna papulo-nodulare. Comprende anche la forma denominata scleromixedema (o sindrome di Arndt-Gottron) e le forme in passato indicate come mixedema tuberoso.

Etiopatogenesi

L'ipotesi che questa dermatosi sia causata da una condizione di ipotiroidismo, come sembravano suggerire i primi casi pubblicati e come lascerebbe supporre l'aspetto istologico delle lesioni, simile a quello del mixedema, è stata ormai abbandonata. Il paziente affetto da mucinosi papulosa ha una funzione tiroidea normale. Di recente è stata osservata, in vari casi, un'iperplasia plasmacellulare del midollo osseo associata alla presenza nel siero di una paraproteina appartenente alle IgG. Si è prospettata quindi l'ipotesi di un'associazione della dermatosi a una gammopatia essenziale benigna, ma la relazione tra iperplasia plasmacellulare con anomalie sieroproteiche e *lichen* mixedematoso non è completamente chiarita.

Istologia

Nelle sezioni istologiche si osserva nel derma superficiale, e talvolta nel derma medio, un più o meno notevole infiltrato mucinoso, amorfo, disperso tra le fibre collagene che si colora in blu-pallido all'ematossilina-eosina, è paS-negativo ed assume i coloranti della mucina (alcian blu, mucicarminio, blu di toluidina). Le fibre collagene sono edematose, frammentate, disordinate. Nella forma denominata scleromixedema si nota un'evidente fibrosi dermica. Si osservano poi fibroblasti con l'aspetto di grandi cellule con citoplasma vacuolizzato o granulare, a limiti indistinti e con prolungamenti citoplasmatici. Può essere presente un lieve infiltrato linfoistiocitario perivasale e periannessiale. È stata eccezionalmente osservata la presenza di mucina nello strato medio e in quello avventiziale dei vasi di vari organi interni.

Aspetti clinici

La dermatosi si presenta con papule emisferiche di 2-3 mm di diametro, dure, di colore biancastro, giallastro o roseo. Possono rimanere isolate, ma in genere si raggruppano in chiazze più o meno simmetriche e si localizzano preferibilmente al viso, al collo, sugli avambracci, alle pieghe ascellari, sullo scroto, anche se possono essere presenti in ogni sede, a eccezione delle palme delle mani e delle piante dei piedi. Le lesioni non provocano alcun prurito. Si possono inoltre avere chiazze infiltrative, noduli, tuberosità, ricoperte da cute normale, rosea o bianco-giallastra, dure alla palpazione. Si associa spesso a quest'ultimo tipo di lesioni uno stato sclerodermiforme, con cute rigida, aderente ai piani profondi. Sono questi i casi che in passato venivano tenuti distinti e classificati come scleromixedema. Si possono infine avere chiazze eritematose di varia grandezza, di colore rosso-bruno, localizzate sulle chiazze infiltrative o al di fuori di esse.

Le analisi di laboratorio non danno reperti particolari, ad eccezione delle eventuali alterazioni delle proteine sieriche.

L'evoluzione è difficile da prevedere. Le forme esclusivamente papulose vengono in genere considerate benigne, e in qualche caso è stata anche notata una loro risoluzione spontanea. Nelle forme gravi, sclerodermiche, la prognosi è più severa, potendosi giungere alle complicazioni di uno stato sclerodermico diffuso. È discussa la possibilità di una disseminazione interna della mucinosi. Nonostante le alterazioni delle plasmacellule, finora non è stato riportato nessun caso associato a mieloma multiplo.

Non esiste una terapia realmente efficace; nelle forme gravi sono stati usati gli immunosoppressori, con risultati dubbi.

Mixedema pretibiale

È una m. della regione anteriore delle gambe che colpisce una minoranza (5% ca.) dei pazienti affetti da morbo di Basedow in atto o con una storia di morbo di Basedow trattato. In effetti, in circa la metà dei casi, il mixedema pretibiale compare nello stadio attivo della tireotossicosi, mentre per la restante metà esso compare dopo l'inizio del trattamento.

La patogenesi del mixedema pretibiale, che sarebbe, secondo alcuni, correlata all'attività delle immunoglobuline tirostimolanti presenti nel siero dei pazienti basedowiani, è in realtà sostanzialmente sconosciuta.

Le lesioni si localizzano alla regione anteriore delle gambe, nel terzo medio e inferiore (fig. 1). Inizialmente unilaterali, divengono in genere bilaterali; possono raramente estendersi ai piedi ed alla parte posteriore delle gambe. L'aspetto tipico è quello di una chiazza di forma ovalare, rilevata, rosa-giallastra, con bordi ben netti e superficie irregolare, spesso ricoperta di piccole papule o noduli che, uniti alle depressioni corrispondenti ai follicoli piliferi, danno alla cute un aspetto «a buccia d'arancia». La consistenza è duro-pastosa. La pressione esercitata dal polpastrello non lascia fovea. Le manifestazioni sono di regola indolori; possono talvolta associarsi ipotermia e turbe della sensibilità locale.

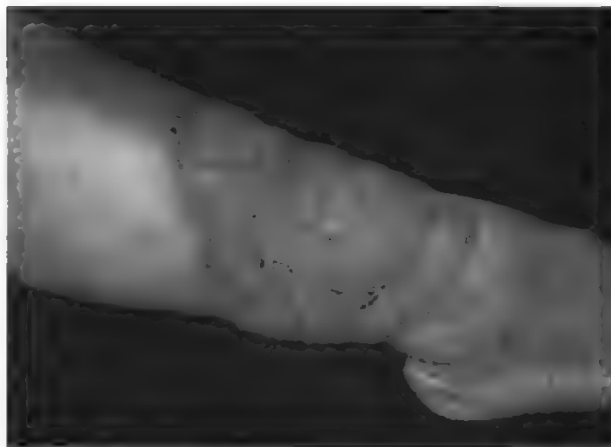



Fig. 1. Mixedema pretibiale.

Si possono anche osservare forme particolari di mixedema pretibiale, costituite da singoli noduli disseminati sulle gambe o da chiazze con superficie verrucosa, o infine da lesioni elefantiasiche, con cute molto infiltrata, tuberosità e vegetazioni filiformi o verrucose. Il mixedema pretibiale si associa di regola all'esoftalmo e talvolta ad alterazioni osteoarticolari (acropachia tiroidea).

Dal punto di vista istologico si osservano nel derma medio e in quello profondo grosse quantità di mucina che tendono a separare i fasci collageni, senza aumento dei fibroblasti.

La terapia più largamente adottata consiste nell'applicazione topica di corticosteroidi sotto medicazione plastica occlusiva.

Mixedema generalizzato

È causato da condizioni di grave insufficienza funzionale della tiroide dovuta a carenza cronica di iodio, disormonogenesi, tiroiditi, somministrazione di farmaci antitiroidei o di iodio radioattivo, tiroidectomia, etc. (v. MIXEDEMA).

Gli ormoni tiroidei intervengono nel metabolismo proteico con un effetto di tipo catabolico; un loro deficit causa un accumulo di mucoproteine a livello di diversi distretti corporei, e in particolare nel connettivo del derma.

Nel mixedema generalizzato la cute si presenta ruvida, secca, edematosa, con edema duro non deprimibile, con ipercheratosi grigiastra sui gomiti e sulle ginocchia. I capelli sono in genere secchi, sottili e radi, così come le sopracciglia. Si associano alle manifestazioni cutanee gli altri sintomi dell'ipotiroidismo (alterazioni del sistema nervoso centrale, manifestazioni cardiovascolari, astenia, etc.).

I reperti istologici, nelle sezioni colorate con ematossilina ed eosina, sono poco significativi, tranne nei casi

molto gravi, in cui si possono osservare edema e frammentazione dei fasci collageni e, talvolta, alcuni filamenti bluastri di mucina. Con le tecniche istochimiche si può evidenziare la mucina, presente, in piccole quantità, soprattutto in vicinanza dei vasi e dei follicoli piliferi.

Le analisi di laboratorio rivelano la diminuita funzione tiroidea; anche la terapia è quella generale dell'ipotiroidismo (v. IPERTIROIDISMI E IPOTIROIDISMI).

Bibliografia

Degos R., *Dermatologie*, 1953, Flammarion, Paris.
Demis D. J., Dobson R. L., McGuire J., *Clinical Dermatology*, 1979, Harper & Row, Hagerstown.
Fitzpatrick T. B., Eisen A. Z. *et al.*, *Dermatology in General Medicine*, 1972, 2 ed., McGraw-Hill, New York.
Lever W. F., Schaumberg-Lever G., *Histopathology of the Skin*, 1975, 5 ed., Lippincott, Philadelphia.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e Venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
Montgomery H., *Dermatopathology*, 1967, Harper & Row, New York.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1979, 3 ed., Blackwell, Oxford.

FRANCESCO BASSETTI

MIXOMA

F. *myxome.* - I. *myxoma.* - T. *Myxom.* - S. *mixoma.*

Il mixoma è un tipo peculiare di neoplasia connettivale che riproduce la struttura del mesenchima primitivo o del tessuto connettivo mucoide del cordone ombelicale (detto anche gelatina di Wharton), distinguendosi dal fibroma essenzialmente per l'abbondante proliferazione interstiziale di mucina. (Donde il nome, dal gr. *myxo-*, cfr. *mỳxa* 'muco').

È un tumore relativamente raro, che colpisce prevalentemente il cuore, il tessuto sottocutaneo e le aponeurosi muscolari; altre possibili localizzazioni sono rappresentate dalle ossa (specialmente la mandibola), dal retroperitoneo e dall'apparato urogenitale.

Il m. colpisce tutte le età, anche se predilige i soggetti di media età, senza differenze tra i due sessi.

Macroscopicamente, il m. è costituito da masse nodulari generalmente piccole (diametro di pochi cm) se localizzate nel sottocutaneo, ma che possono raggiungere dimensioni e peso notevoli nella sede retroperitoneale.

I m. sono scarsamente delimitati, di consistenza molle e colore grigio-chiaro; non danno metastasi, né subiscono la trasformazione sarcomatosa; tendono, però, a infiltrare le strutture contigue e a recidivare dopo asportazione.

Microscopicamente, sono costituiti da voluminose cellule stellate o fusiformi, di probabile natura fibroblastica, immerse in una sostanza fondamentale mucoide, ricca di mucopolisaccaridi acidi con precipitati fibrillari o granulari e fibre collagene sottili. Le cellule sono dotate di processi anastomizzati tra loro a formare una sottilissima rete. Talora si apprezzano aree fibrose nell'ambito della neoplasia, e ciò rende difficile la distinzione dal fibroma.

I m. insorgono raramente nei tessuti molli profondi, ma possono essere confusi con un'ampia varietà di tumori maligni in cui siano avvenute modificazioni mixomatose, quali: il liposarcoma mixoide, il fibrosarcoma, il rabdomiosarcoma embrionale e il condrosarcoma.

Bibliografia

Anderson W. A. D., *Patologia*, 1974, 2 ed., Universo, Roma.
Ashley D. J. B., *Evans' Histological Appearances of Tumours*, 1978, 3 ed., Churchill-Livingstone, London.
Robbins S. L., *Pathologic Basis of Disease*, 1974, Saunders, Philadelphia.
Stout A. P., Lattes R., *Tumors of the Soft Tissues*, in *Atlas of Tumor Pathology*, Ser. II, Fasc. 1, 1966, AFIP, Washington.

CESARINA COLACECCHI

MIXOVIRUS

Sotto questo nome si erano raggruppati in passato tutti i virus dotati di affinità per alcune mucoproteine della membrana dei globuli rossi (donde il nome: gr. *myxo-*, cfr. *myxa*, 'muco'); tale affinità è infatti alla base della proprietà emoagglutinante che caratterizza virus rappresentativi di questo gruppo (v. EMOAGGLUTINAZIONE, *emoagglutinazione virale*).

Il termine mixovirus venne proposto nel 1955 da Andrewes, Bang e Burnet, quando la tassonomia dei virus era fondata in larga parte sull'osservazione di proprietà biologiche. Le numerose conoscenze che si sono successivamente venute accumulando, soprattutto nel settore morfologico e biochimico, hanno portato alla suddivisione dei virus originariamente inclusi tra i m. in due famiglie distinte: *Ortomyxoviridae* (v. ORTOMIXOVIRUS) e *Paramyxoviridae* (v. PARAMIXOVIRUS); a queste famiglie appartengono da una parte i virus del genere *Influenza* (virus dell'influenza [v.]), e, dall'altra, i virus dei generi *Paramyxovirus* (virus parotitico, v. PAROTITE EPIDEMICA, e virus parainfluenzali), *Morbillivirus* (virus del morbillo [v.]) e *Pneumovirus* (virus respiratorio sinciziale [v. SINCIZIALE RESPIRATORIO VIRUS]). Secondo alcuni AA., il virus respiratorio sinciziale dovrebbe essere classificato a parte, nella famiglia *Metamyxoviridae*.

RED.

MIYAGAWANELLA GENERE

Già considerato uno dei generi (*Miyagawanella* Brumpt, 1938) della famiglia *Chlamydozoaceae*, nell'ultima edizione (1974) del «Bergey's Manual of Determinative Bacteriology» la denominazione *M.* viene disconosciuta e il genere identificato con *Chlamydia* (v.), famiglia *Chlamydiaceae*, ordine *Chlamydiales*.

Bibliografia

Buchanan R. E., Gibbons N. E., *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 1974, 8 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.

RED.

M.K.S. SISTEMA

F. *système M.K.S.* - I. *M.K.S. system.* - T. *M.K.S. System.* - S. *sistema M.K.S.*

È un sistema di misure in cui le grandezze fondamentali, da cui derivano tutte le altre, sono 3, e cioè: *lunghezza* (il metro, m), *massa* (il chilogrammo massa, kg) e *tempo* (il minuto secondo, sec). Di qui la sigla che lo denomina.

Le prime due grandezze fondamentali sono definite da campioni depositati presso l'Ufficio pesi e misure di Sèvres (Francia [v. C.G.S. SISTEMA]), la terza corrisponde alla 1/86.400 parte del giorno solare medio.

Giorgi ha mostrato che queste tre grandezze, insieme ad una quarta unità fondamentale opportunamente scelta fra le grandezze elettriche e magnetiche, costituiscono un sistema completo detto *sistema definitivo di unità di Giorgi*, o *sistema di unità di Giorgi*, il quale ha il pregio di impiegare unità particolarmente adatte alle misure pratiche in quanto eliminano gli inconvenienti presentati dagli altri sistemi di unità (v. C.G.S. SISTEMA).

La quarta grandezza che completa il sistema M.K.S. non è stata definitivamente fissata; comunque sono prese in considerazione soltanto quelle grandezze elettriche per le quali sia possibile realizzare campioni pratici di facile riproducibilità.

Attualmente si adottano sistemi di unità che hanno

TAB. I. GRANDEZZE ELETTRICHE DEI SISTEMI E. S. ED E. M. ESPRESSE IN UNITÀ GIORGI

Grandezza	Sistema Giorgi	Sistema e. s.	Sistema e. m.
Carica elettrica (Q)	*coulomb* (C)	$3{,}336 \cdot 10^{-10}$	10
Corrente elettrica (I)	*ampère* (A)	$3{,}336 \cdot 10^{-10}$	10
Potenziale elettrico (V)	*volt* (V)	299,796	10^{-8}
Campo elettrico (E)	*volt*/m	$2{,}998 \cdot 10^{4}$	10^{-6}
Resistenza elettrica (R)	*ohm* (Ω)	$8{,}988 \cdot 10^{11}$	10^{-9}
Capacità elettrica (C)	*farad* *(F)	$1{,}113 \cdot 10^{-12}$	10^{9}
Induttanza (L)	*henry* (H)	$8{,}988 \cdot 10^{11}$	10^{-9}
Campo magnetico (H)	$\frac{\textit{ampère-spira}}{\text{m}}$	$2{,}69 \cdot 10^{-9}$	79,58 (*oersted*)
Flusso di induzione magnetica (Φ_B)	*weber* (Wb)	$2{,}998 \cdot 10^{2}$	10^{-8} (*maxwell*)
Induzione magnetica (B)	*weber*/m²	$2{,}998 \cdot 10^{6}$	10^{-4} (*gauss*)

* Questa grandezza è troppo grande per gli usi pratici e quindi si impiegano i sottomultipli $\mu F = 10^{-6}$ F e $\mu\mu F = pF = 10^{-12}$ F.

come quarta grandezza fondamentale a volte il *coulomb* (C, unità pratica di carica elettrica [v. ELETTRICITÀ]), a volte l'*ampère* (A, unità pratica di intensità di corrente [v. CORRENTI ELETTRICHE]), a volte l'*ohm* (Ω, unità pratica di resistenza elettrica), a volte l'*henry*/*metro* (unità di permeabilità magnetica [v. MAGNETISMO ED ELETTROMAGNETISMO]).

Tra le citate grandezze le più facilmente campionabili sono le seguenti.

1. *Ohm*. – Si chiama *ohm internazionale* la resistenza elettrica di una colonna di mercurio avente una massa di 14,4521 g e un'altezza di 1063 mm (a sezione costante) alla temperatura del ghiaccio fondente.

2. *Ampère*. – Si chiama *ampère internazionale* l'intensità di corrente che, passando attraverso una soluzione (rispondente a determinati requisiti) di nitrato d'argento in acqua, deposita 1,118 mg di argento al sec.

3. *Coulomb*. – Si chiama *coulomb internazionale* la quantità di carica trasportata da un *ampère internazionale* in un sec.

Il passaggio dalle *unità* C.G.S. alle *unità* M.K.S. è estremamente semplice dato che entrambi questi sistemi sono definiti dalle stesse grandezze fondamentali: basterà quindi applicare le formule dimensionali (v. C.G.S. SISTEMA) tenendo presente che nel s. M.K.S. le unità di forza, lavoro e potenza sono, rispettivamente, il *newton*, il *joule*, il *watt*.

Per quanto riguarda le grandezze elettriche, il passaggio dalle unità C.G.S. elettromagnetiche [e. m.] oppure C.G.S. elettrostatiche [e. s.] alle corrispondenti unità del sistema Giorgi richiede una trattazione dettagliata che non può svolgersi in questa sede. Per colmare questa lacuna diamo nella tab. I i fattori di ragguaglio per passare dai sistemi e. s. ed e. m. al sistema Giorgi: ad es., l'unità di differenza di potenziale elettrico nel sistema e. s. vale 300 V e 10^{-8} V nel sistema e. m.; un *maxwell* (unità del flusso di induzione magnetica nel sistema e. m.) vale 10^{-8} *weber* (sistema Giorgi) e così via.

Un apposito organismo internazionale promuove periodicamente «conferenze generali sui pesi e sulle misure» per studiare la regolamentazione delle unità di misura e per adottare definizioni sempre più precise delle grandezze di base (ad es. il campione atomico di intervallo di tempo).

Nel 1954 è stato introdotto il «Sistema pratico di unità» che, oltre al *m*, al *kg* e al *sec*, assume come grandezze di base l'*ampère*, il *kelvin* (unità di temperatura termodinamica) e la *candela* (unità di intensità luminosa). Questo sistema, oggi chiamato «Sistema Internazionale di Unità», si indica con la sigla SI (v. SISTEMA INTERNAZIONALE).

Bibliografia

Bureau International des Poids et Mesures, *Le Système International d'Unités (SI)*, 1970, Pavillon de Breteuil, F. 29 Sèvres, France.

Perucca E., *Fisica sperimentale*, I; II, 1950, UTET, Torino.

SEBASTIANO SCIUTI

MOBITZ, BLOCCO DI: v. ARITMIE (II, 678); BLOCCHI CARDIACI (III, 18).

MODA: v. STATISTICA METODOLOGICA.

MODELLI MATEMATICI

F. *modèles mathématiques*. - I. *mathematical models*. - T. *mathematische Modelle*. - S. *modelos matemáticos*.

Introduzione

Già da parecchi anni, per risolvere molti complessi problemi riguardanti la produzione industriale e l'organizzazione aziendale, si sono sviluppati studi aventi per oggetto i cosiddetti *modelli matematici*; più recentemente si è cercato di applicare questi concetti anche allo studio di problemi biologici. Pur essendo questo settore ancora agli inizi, si sono già avuti risultati degni di menzione; seguendo, pertanto, una logica previsione, si ritiene che nel futuro (più o meno lontano, a seconda degli argomenti) questi studi risulteranno così incisivi da modificare in modo piuttosto radicale le metodologie mediche tradizionali.

Alla luce di quanto ora detto, nella prima parte di questa voce sono trattati in modo panoramico gli aspetti generali riguardanti i m. m., insieme con alcuni altri concetti a essi strettamente collegati. Nella seconda parte si cercherà di dare una visione, alquanto astratta, di alcuni problemi generali della medicina, con una prospettiva che discende direttamente dall'uso dei m. m. di parti od organi del corpo umano. Questa esposizione può sembrare avveniristica per molte applicazioni cliniche, in quanto, purtroppo, ancora non sono sempre noti m. m. biologici sufficientemente precisi per applicarvi le metodologie già note e usate negli altri settori richiamati all'inizio; d'altra parte, essa corrisponde a un'estrapolazione logica e scientificamente corretta di quanto si sta compiendo in molti centri di ricerca. Si tenga, inoltre, presente che l'impostazione di alcuni specifici problemi secondo l'approccio indicato ha già dato alcuni risultati significativi in

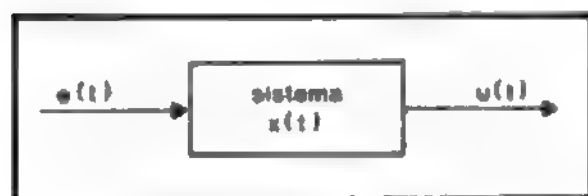



Fig. 1. Individuazione delle variabili di un generico sistema.

particolari applicazioni cliniche. Infine, nella terza parte, a titolo esemplificativo di alcuni concetti generali, saranno illustrati alcuni modelli del sistema cardiovascolare.

I modelli matematici

I sistemi e la teoria dei sistemi

Le metodologie e i concetti sviluppati negli ultimi anni nel campo della matematica applicata, atti ad affrontare numerosi e complessi problemi, hanno dato inizio ad una nuova scienza che prende il nome di *Teoria dei Sistemi*. Nell'ambito di questa teoria, risulta importante la definizione stessa di *sistema* e di *sottosistema*, ponendo in luce opportune classificazioni delle variabili in gioco.

È facile constatare che per caratterizzare il comportamento *dinamico* di un sistema (nel senso che se ne voglia studiare la sua evoluzione al trascorrere del tempo) sia opportuno introdurre almeno tre tipi di variabili, come illustrato schematicamente nelle figg. 1 e 2. (Si noti che ora, e nel seguito, un unico simbolo indica, il più delle volte, un insieme di variabili della stessa famiglia; cioè, per es., con il simbolo e(t) riportato nelle figure si vuole indicare l'insieme di variabili: $e_1(t)$, $e_2(t)$, $e_i(t)$,... $e_N(t)$, nel caso che N sia il loro numero). Le variabili e(t) costituiscono le *entrate* del sistema (anche chiamate variabili di *ingresso*); le variabili u(t) costituiscono le *uscite*, e per definizione siano tutte misurabili all'esterno del sistema. In modo forse un po' improprio, ma, si spera, espressivo, possiamo ritenere le entrate come *cause* e le uscite come *effetti esterni* provocati, almeno in parte, da dette cause.

Dal punto di vista matematico, anche nello studio di sistemi oltremodo semplici, se ci si limitasse a considerare soltanto questi due tipi di variabili, e(t) ed u(t), si incontrerebbero notevoli difficoltà, che, invece, vengono molto spesso superate introducendo un terzo tipo di variabili x(t), che prendono il nome di variabili di *stato*. In generale, queste ultime variabili sono *interne* al sistema e non misurabili direttamente all'esterno; come dice il loro nome, rappresentano lo stato esistente in un generico istante t all'interno del sistema. La prerogativa delle variabili di stato è che, per definizione, la conoscenza dei valori da esse assunti al generico istante t è sufficiente per caratterizzare completamente le condizioni esistenti in quell'istante; ciò significa che, per determinare il comportamento del sistema dopo l'istante t, non è necessario conoscere quale sia stata la sua passata evoluzione; in questa osservazione risiedono, in massima parte, le ragioni di opportunità che spingono all'introduzione di questo tipo di variabili: in quanto, cioè, esse permettono

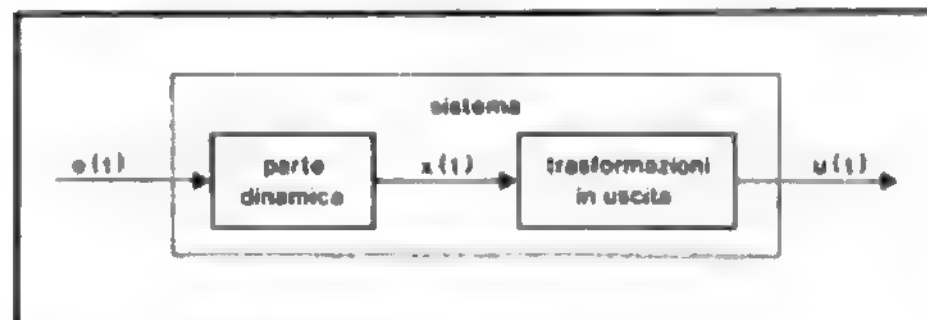



Fig. 2. Scomposizione di un sistema dal punto di vista della Teoria dei Sistemi.

una notevole semplificazione matematica delle relazioni che legano fra loro le variabili del sistema.

Da questa classificazione delle variabili esistenti in un sistema discende un primo modo di suddividere il sistema stesso, come illustrato nella fig. 2. Tale suddivisione è dettata direttamente dalla matematica, e, pertanto, non è necessariamente corrispondente a una suddivisione aderente all'anatomia o alla fisiologia del sistema biologico in studio. Nel primo blocco della fig. 2 vi è la parte *dinamica* del sistema: generalmente, il funzionamento di questa parte è determinato da un opportuno insieme di equazioni differenziali. Il secondo blocco rappresentato nella fig. 2 è caratterizzato da un opportuno insieme di relazioni (generalmente di tipo algebrico) di *trasformazioni* di variabili. Ciò significa che la conoscenza dei valori delle variabili di stato x(t) all'istante t, una volta note queste trasformazioni, è sufficiente alla determinazione delle uscite u(t) al medesimo istante t. Invece, dato il legame differenziale esistente fra le variabili di stato x(t) e le variabili di entrata e(t), ciò non è vero per tale coppia di variabili: cioè, dalla sola conoscenza dei valori istantanei delle entrate e(t) non è possibile dedurre i valori delle variabili di stato x(t).

Lo studio del sistema, guidato dai concetti generali della Teoria dei Sistemi, permette anche di individuare altri possibili modi di eseguire la suddivisione in sottosistemi di un dato sistema, cercando anche di ottenere una maggiore corrispondenza con i criteri dettati dall'anatomia o dalla fisiologia. Per es., la Teoria dei Sistemi permette di individuare le suddivisioni che comportano semplificazioni nello studio separato dei sottosistemi, nonché nello studio del sistema totale, una volta che si conosca il funzionamento dei sottosistemi prima individuati. A questo proposito assume particolare importanza il concetto di *struttura* del sistema, intesa come: conformazioni tipiche del sistema o riunioni tipiche di sottosistemi; a titolo esemplificativo, nella fig. 3 sono state riportate alcune tipiche strutture. Questi schemi prendono il nome, rispettivamente, di struttura con sottosistemi (detti anche molte volte *blocchi*) in *cascata* (fig. 3, *a*), di struttura con sottosistemi in *retroazione* (fig. 3, *b*), e di struttura a *molti livelli* (fig. 3, *c*).

Nella Teoria dei Sistemi sono numerosissimi gli studi che hanno portato a individuare proprietà e caratteristiche di funzionamento proprie di queste particolari strutture (o anche di altre qui non citate). Pertanto, la conoscenza di questi studi generali è di grande ausilio ogni qual volta si incontrino sistemi che possano essere schematizzati attribuendo loro strutture già largamente note. Nella fisiologia del corpo umano, si incontrano molto spesso sistemi schematizzabili con blocchi in cascata, eventualmente ignorando parti che effettivamente risultano significative soltanto in studi di seconda approssimazione. Schemi con blocchi in retroazione sono tipici in tutte quelle funzioni di regolazione e controllo che esercita il sistema nervoso per mantenere ai valori desiderati (o con scostamenti sopportabili senza gravi danni) molte delle variabili esistenti nel corpo umano (quali: temperatura, pressione arteriosa, contenuto di zucchero nel sangue, etc.); così pure, tutti i movimenti delle articolazioni sono studiabili, almeno in prima approssimazione, con schemi di questo tipo. Infine, tipico esempio di sistema a molti livelli è quello riguardante il coordinamento dei movimenti degli arti.

Classificazione e identificazione dei modelli matematici

Come è stato in parte già detto, il comportamento di un dato sistema risulta completamente definito una volta che

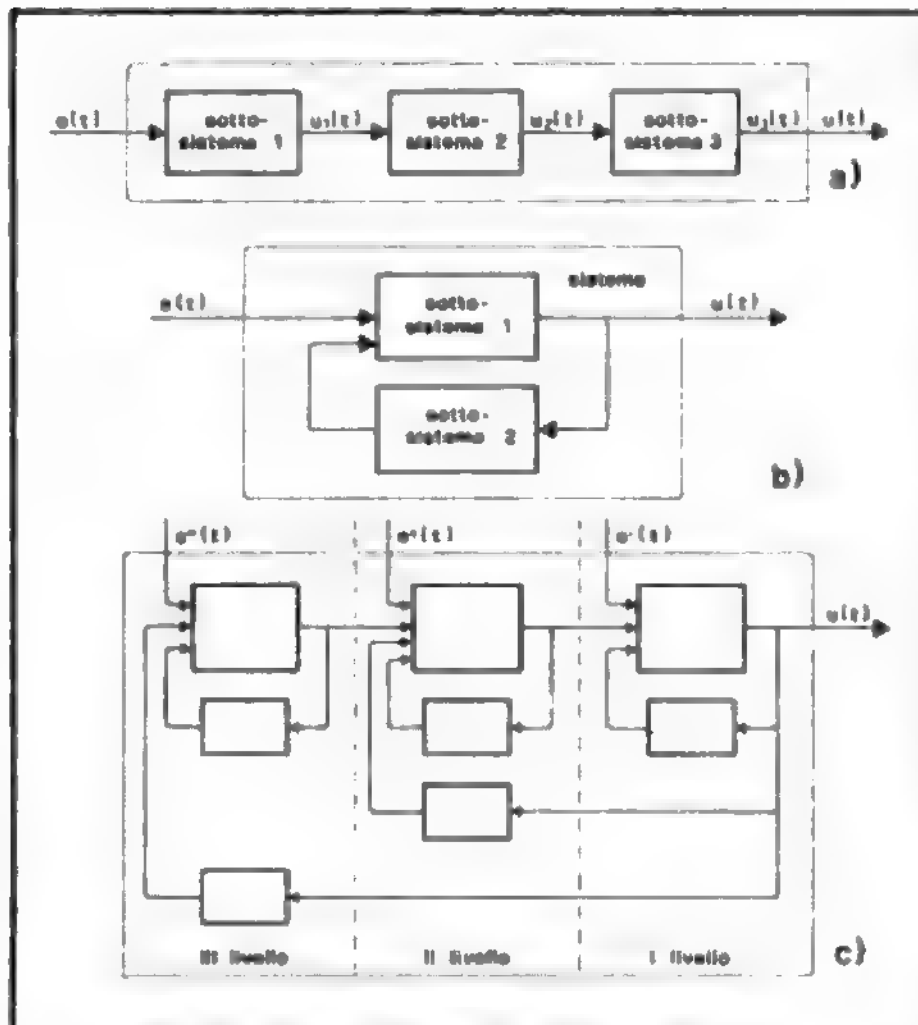



Fig. 3. Possibile scomposizione di un sistema in sottosistemi, aventi ciascuno un significato fisiologico.

si conoscano i legami esistenti fra le variabili in gioco, insieme con i valori numerici che hanno le variabili di stato x(t) in un generico istante t. Queste relazioni sono, in generale, espresse mediante relazioni matematiche: per definizione, il m. m. del sistema è, appunto, l'insieme di tutte queste relazioni.

Si noti che non si è posta nessuna limitazione circa il numero e il tipo di tali relazioni; così pure, non vi sono limitazioni, almeno in linea di principio, circa il numero e la natura delle variabili in gioco: per es., lo studio può essere condotto attribuendo alle variabili di entrata un comportamento sia deterministico sia stocastico; analoga osservazione vale anche per i parametri che possono essere noti sia in valore numerico sia in senso probabilistico. Pertanto, si può pensare alla determinazione del m. m. di un qualsiasi organo o sistema biologico.

Occorre ora dire che, di un dato sistema, si possono determinare vari m. m., aventi complicazioni più o meno grandi e approssimanti il funzionamento del sistema reale con errori più o meno consentiti. In altre parole, di un dato sistema, non esiste *il* suo m. m., ma se ne possono determinare tanti, ciascuno dei quali risulti più conveniente a seconda degli scopi che ci si è prefissati (v. sotto: *modelli del sistema cardiovascolare*).

In generale, nelle applicazioni, la scelta del modello è eseguita tenendo conto delle seguenti problematiche: 1) aderenza del modello alla realtà biologica, una volta specificata la sua particolare applicazione in sede clinica; 2) difficoltà di ottenere i valori numerici dei parametri presenti nel modello, relativi ai singoli soggetti; 3) difficoltà di simulare il modello su un calcolatore, nel caso che, dal modello, ci si accontenti di risultati numerici; 4) difficoltà di configurare teorie generali, qualora dal modello si desideri ottenere proprietà generali del sistema fisiologico in studio.

Vi sono, poi, numerosi criteri per classificare i vari m. m.; molto spesso, queste classificazioni fanno direttamente riferimento al tipo di equazioni matematiche, come sarà illustrato a titolo esemplificativo quando saranno esaminati alcuni modelli riguardanti il sistema arterioso. Questo criterio è molto importante, in quanto, una volta che si sia individuato il m. m. di un dato sistema fisiologico come quello appartenente a un dato tipo, si possono direttamente applicare tutte le conoscenze acquisite per quel tipo di espressioni matematiche, al fine di pervenire a risultati numerici in modo relativamente facile, eventualmente mediante una sua simulazione su di un calcolatore. Nella Teoria dei Sistemi, il problema generale riguardante la determinazione dei m. m. prende il nome di *identificazione*. L'identificazione del m. m. del sistema può essere condotta mediante vari procedimenti: per rendere più espressiva l'esposizione, faremo riferimento a una metafora ormai classica. Supponiamo di porre il sistema in studio dentro una scatola, che abbia un'opportuna serie di aperture attraverso le quali si possa agire sul sistema e mediante le quali si possano ottenere opportune misure. A seconda della natura delle pareti della scatola, i procedimenti possibili possono venire raggruppati nei tre seguenti tipi: 1) vi sono procedimenti che sono applicabili soltanto nell'ipotesi che le pareti della scatola siano perfettamente trasparenti; 2) altri procedimenti, invece, risultano applicabili anche nel caso di pareti completamente opache. Lasciando da parte la metafora: nel primo caso, i procedimenti di identificazione da adottare sono basati sulla conoscenza delle teorie atte a studiare il sistema in esame, delle parti elementari nelle quali si può pensare suddiviso il sistema, e della struttura del sistema stesso, cioè del modo secondo il quale sono collegate fra loro le varie parti; a questo proposito si tenga presente quanto è stato detto al paragrafo precedente circa le metodologie atte a studiare un intero sistema, una volta nota la sua struttura e i suoi sottosistemi. Nel secondo caso (pareti opache) si deve, invece, arrivare all'identificazione del m. m. esclusivamente in base alle misure effettuabili sulle variabili esistenti all'esterno del sistema. I due descritti modi per pervenire alla identificazione del m. m. prendono il nome, rispettivamente, di *identificazione dall'interno* e di *identificazione dall'esterno;* 3) le procedure del terzo tipo sono quelle che si riferiscono alle condizioni intermedie, per le quali le pareti della scatola sono semitrasparenti, nel senso che si conosce soltanto in parte la costituzione del sistema o le teorie che lo governano, condizione comune in medicina e biologia.

I modelli matematici in alcuni tipici problemi di medicina

I modelli matematici e il miglioramento delle conoscenze

Come è stato già detto, le attuali conoscenze di fisiologia sono ben lontane dal permettere una facile identificazione di m. m. di ogni organo o sistema biologico. Si ritiene, però, che tale situazione sia destinata a evolversi rapidamente, sia per i perfezionamenti della strumentazione di misura già oggi a disposizione, sia per la volontà di impostare il problema del perfezionamento della conoscenza del corpo umano in termini di m. m. Si noti, infatti, che già un primo tentativo di dedurre un m. m., anche, eventualmente, poco aderente alla realtà fisiologica, comporta un lavoro di analisi critica delle conoscenze attuali nel settore, così approfondita da dar luogo, di per sé, ad un effettivo miglioramento della materia. Inoltre, dallo studio di un tale modello, eventualmente con l'ausilio di una sua simulazione su di un calcolatore, possono dedursi gli esperimenti di fisiologia da effettuare al fine di migliorare il modello stesso, in quanto risultano poste in evidenza in modo più chiaro, in termini anche quantitativi, quali siano le effettive problematiche del settore. Una volta che ci si sia convinti dell'utilità di adoperare la matematica per descrivere il funzionamento di un dato sistema biologico, e si sia iniziato a seguire nelle ricerche questo indirizzo, interviene, di solito, un fenomeno autoesaltantesi con un continuo approfondimento difficilmente conseguibile con gli approcci più tradizionali.

I modelli matematici nella diagnostica

Nel seguito supporremo di conoscere con sufficiente approssimazione (visti gli specifici fini del particolare pro-

blema in esame) la struttura del m. m. del sistema biologico oggetto dell'indagine diagnostica. Si noti che si attribuisce ora alla parola struttura un significato più completo, rispetto a quanto detto a proposito della fig. 3: cioè, si fa l'ipotesi di conoscere tutte le relazioni matematiche esistenti fra le variabili e i parametri del modello. Si ignorano, invece, i valori di alcuni di questi parametri relativi al paziente; per ipotesi, tali parametri hanno una rilevanza clinica e, d'altra parte, non sono direttamente misurabili con le usuali procedure, o sono misurabili con notevoli difficoltà; oppure le usuali procedure sono cruente o comunque pericolose. Come è stato già detto, la realtà attuale è molto diversa in moltissimi casi, e le ricerche sono ancora rivolte alla determinazione della struttura di questi modelli; d'altra parte, ciò che interessa ora esporre è l'aspetto metodologico, prescindendo dalle applicazioni già al giorno d'oggi possibili.

Con riferimento allo schema di fig. 4, sul paziente si sono effettuate delle misure di alcune grandezze, eventualmente a seguito di opportuni stimoli; l'impostazione del problema è valida anche in assenza di questi stimoli, ma ora, e nel seguito, per semplicità di esposizione, faremo l'ipotesi che questi stimoli siano effettivamente presenti. Con la terminologia della Teoria dei Sistemi, le misure sono le uscite del sistema e gli stimoli sono le entrate. Gli stessi stimoli sono inviati a un calcolatore, mediante il quale si è in grado di simulare il funzionamento del sistema biologico in esame. Con opportuni programmi di calcolo e opportune procedure iterative, si è poi in grado di modificare i valori dei parametri del modello, a seconda delle differenze calcolate fra le uscite misurate sul paziente e quelle del modello dedotte con il calcolatore, fino ad arrivare ad avere differenze ritenute trascurabili. Facendo stampare i valori così determinati, si ottengono i valori dei parametri del modello che simula nel modo migliore il funzionamento dell'organo biologico in osservazione: pertanto, ritenuta a priori valida e affidabile la struttura del modello, si sono ricavati anche i valori più probabili dei parametri del sistema biologico in esame del paziente. (Si prescinde, evidentemente, in questa sede, dal riportare questioni più approfondite, quali quella relativa alla possibilità che vi sia più di una soluzione che renda nulle le differenze dianzi definite).

Si può, pertanto, affermare che, mediante la procedura indicata, si sono ottenute informazioni, circa il funzionamento interno del sistema, altrimenti non ottenibili. È chiaro che queste conoscenze, unite evidentemente a tutte le altre deducibili con i metodi tradizionali, possono aiutare a eseguire le diagnosi. Si noti che queste informazioni riguardano più direttamente il funzionamento interno del sistema e pertanto, presumibilmente, potranno

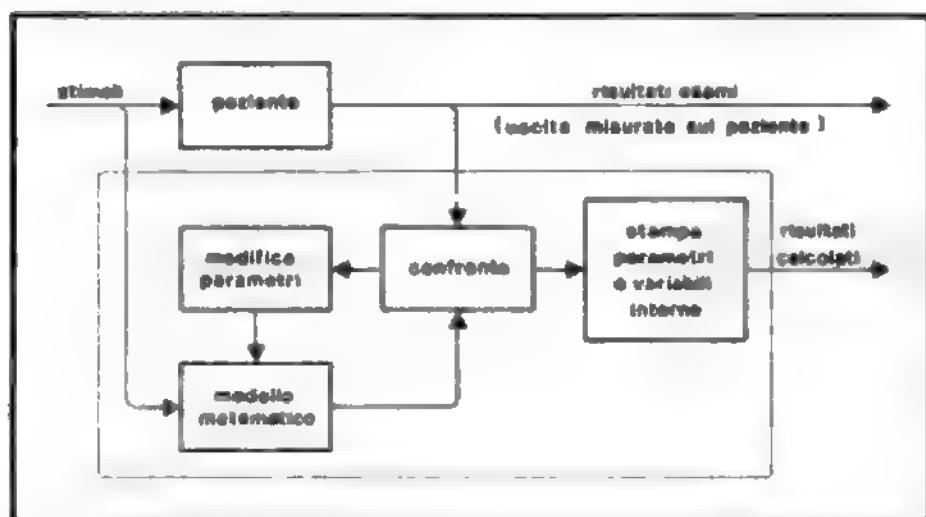



Fig. 4. Impostazione del problema diagnostico mediante m. m.

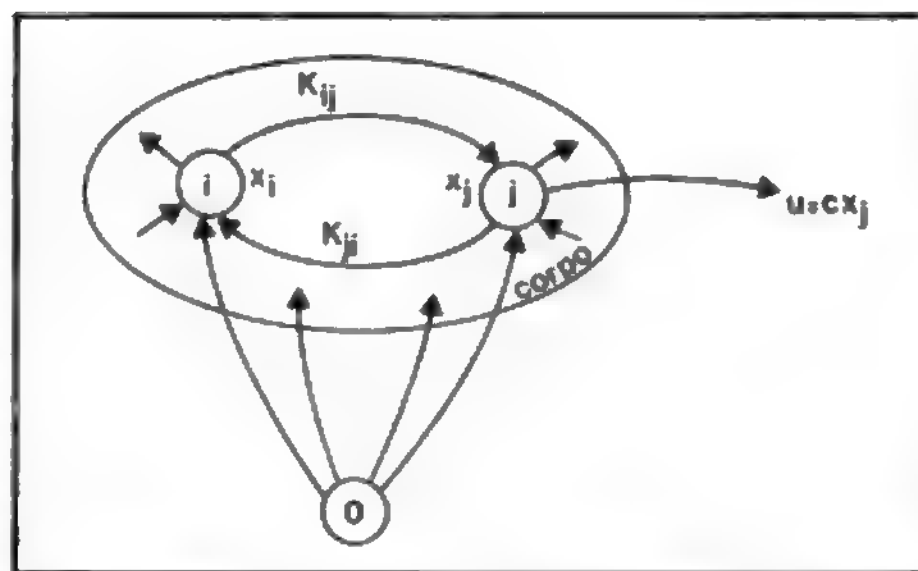



Fig. 5. Schema di m. m. per lo studio di sistemi metabolici.

risultare più significative al fine di individuare lo stato più o meno patologico dell'organo in osservazione, come sarà più chiaramente illustrato nel seguito.

Si noti poi che, una volta che si conoscano, oltre la struttura del modello, anche i parametri relativi al singolo paziente, è possibile, almeno teoricamente, nei limiti di applicabilità del modello e di precisione dei valori dei parametri così calcolati, determinare l'evoluzione futura del sistema, realizzando, quindi, una procedura prognostica del tutto nuova, basata appunto sui modelli.

Questa procedura generale può essere utilizzata in molte applicazioni, evidentemente con metodi diversi a seconda, per es., che riguardi l'elaborazione di segnali elettrici di origine cardiaca e cerebrale, oppure l'elaborazione di misure di opportune quantità chimiche. A titolo esemplificativo illustriamo ora le applicazioni relative a quest'ultimo caso.

Come ben noto, molte prove cliniche consistono nel misurare le quantità di alcune sostanze presenti in determinate parti del corpo, mediante varie tecniche (per es., analisi dell'urina e/o del sangue, traccianti radioattivi, etc.). Usualmente queste misure sono in connessione con i sistemi metabolici e, pertanto, quanto diremo ora è anche un'introduzione ai m. m. di tali sistemi.

Si consideri una generica sostanza x che possa eventualmente trovarsi in composti chimici diversi, in varie parti, o compartimenti, dell'organismo (a seguito di quest'ultima dizione, spesso questi modelli sono, appunto, denominati modelli compartimentali).

Considerando, per il momento, modelli lineari e indicando con x_i la quantità di materiale presente nel generico compartimento i, si può scrivere:

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{0}^{N} {}_j (K_{ji}\, x_j - K_{ij}\, x_i) \qquad \begin{pmatrix} i = 1, ..., N \\ j \neq i \\ j = 0, ..., N \end{pmatrix}$$

dove con N si è indicato il numero dei compartimenti, e si è adoperato l'indice 0 per indicare l'esterno del corpo e quindi tener conto della quantità di materiale inviata al paziente dall'esterno; con il linguaggio della Teoria dei Sistemi, queste quantità di sostanza proveniente dall'esterno costituiscono le entrate del sistema. I coefficienti K_{ji} chiaramente tengono conto del flusso di materiale che passa dal compartimento j al compartimento i, come illustrato in fig. 5.

Inoltre, siano u_v le quantità di sostanza misurabili, legate alle variabili x_i in modo algebrico e lineare (in figura è supposto che si esegua soltanto la misura di u e che sia c il coefficiente di proporzionalità fra u e la variabile di stato x_j).

Gli studi di sistemi metabolici mediante siffatti m. m. hanno avuto origine molti anni fa, ottenendo però risultati spesso non significativi, principalmente per queste due ragioni: 1) inadeguatezza dei modelli lineari per descrivere la realtà fisiologica; 2) inadeguatezza dei modelli e delle procedure matematiche note a quei tempi, o comunque utilizzate dai ricercatori del passato.

Nei riguardi del primo punto, ciò significa che, in effetti, occorre determinare e studiare modelli non lineari, cioè sistemi di equazioni differenziali del tipo:

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x_0, x_1, ..., x_j, ..., x_N; t).$$

Nei riguardi del secondo punto, ci si limita a riportare alcuni esempi teorici che hanno dato luogo recentemente a numerose ricerche, e che si ritiene siano importanti da tener presenti nelle applicazioni cliniche.

1) Scelta di una schematizzazione sufficientemente aderente alla realtà fisiologica del sistema in studio, ma non troppo sofisticata, affinché l'identificazione dei parametri eseguiti risulti a priori significativa. In altre parole, ciò significa determinare, mediante considerazioni teoriche, quale sia il numero N dei compartimenti da introdurre a priori nel modello, che realizzi il miglior compromesso fra le due suesposte, contraddittorie, esigenze.

2) Determinazione della significatività di un dato esperimento definito, almeno in questo contesto, come scelta dei compartimenti ai quali si invia la sostanza dall'esterno e dei compartimenti nei quali si eseguono le misure, al fine di rispondere alla domanda se le informazioni desunte siano sufficienti alla stima dei parametri che interessano in sede clinica (problema dell'identificazione strutturale).

3) Determinazione degli errori di misura e loro significatività nei riguardi dell'identificazione e stima dei parametri del modello.

Si noti, infine, che l'importanza di questi modelli discende dalla considerazione che, in sede diagnostica, non è tanto importante il valore della quantità di sostanza presente in un dato compartimento quanto le ragioni cui è dovuto questo valore. Riferendoci, per semplicità di esposizione, ai modelli lineari, ciò significa che è molto spesso importante determinare con sufficiente approssimazione i valori di alcuni dei parametri K_{ji} che intervengono nel modello.

I modelli matematici negli interventi terapeutici

La teoria dei sistemi può essere utilmente adoperata anche negli interventi terapeutici (attribuendo a questa espressione il più ampio significato). In linea generale, infatti, una volta che si conosca un m. m. del sistema biologico, patologico o menomato, sufficientemente affidabile, si può determinare il trattamento migliore fra i vari possibili. A titolo esemplificativo, illustriamo l'impostazione dei problemi riguardanti i sistemi metabolici e le protesi per sistemi sensoriali menomati.

Sistemi metabolici. – Con riferimento alla fig. 6, le entrate agenti sulla parte dinamica del sistema (si ricordi anche la fig. 3, *a*) sono le quantità e(t) (che in questo caso hanno il significato di sostanze farmaceutiche ingerite dal paziente) e i disturbi d(t) (usando quest'ultima parola con il significato della Teoria dei Sistemi, e non con quello medico: cioè, nella presente trattazione i disturbi sono le cause che producono il funzionamento patologico dell'organo in questione). Facendo riferimento a un particolare esempio (fra i tanti possibili), e supponendo che il problema sia quello di far evolvere le variabili di stato x_i del sistema, a partire da una condizione iniziale x_0 ad una

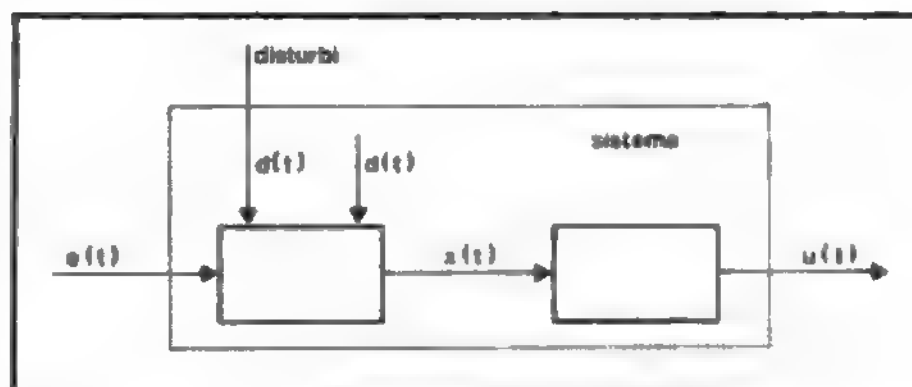



Fig. 6. Schema a blocchi per l'impostazione dei problemi terapeutici inerenti ai sistemi metabolici.

condizione finale desiderata x_d, si devono determinare le variabili di entrata e(t) in modo da realizzare questo movimento in tempo minimo, pur tenendo conto dei vincoli, sia per le variabili di stato (come indicato in fig. 7), sia per le variabili di entrata.

Una volta che si sia simulato su un calcolatore il m. m. dell'organo patologico, è possibile determinare l'evoluzione delle variabili di stato in pochi secondi (o minuti) per ogni tipo di trattamento terapeutico previsto, e quindi scegliere quello migliore. Si noti che, nel caso di modelli particolarmente semplici (quali quelli lineari), esistono numerose trattazioni teoriche che danno direttamente la soluzione ottimale, senza simulazione. D'altra parte, come è stato detto anche a proposito delle diagnosi, questi modelli raramente si prestano ad applicazioni cliniche, per cui, il più delle volte, bisogna ricorrere a simulazioni. È evidente, però, che le trattazioni teoriche permettono un preciso inquadramento dei problemi.

Diamo ora alcuni esempi di problemi, con diretto riferimento alle applicazioni mediche piuttosto che al corrispondente enunciato teorico. Si noti che, spesso, un farmaco agisce su un parametro del sistema in modo che esso assuma il valore desiderato nonostante la presenza di cause che agiscono in senso contrario. Dal punto di vista medico, pertanto, un esempio di problema è il seguente: determinare la modalità temporale e la quantità di farmaco da introdurre, in modo tale da mantenere il parametro entro valori ritenuti accettabili, e senza che vi siano, in nessun compartimento, concentrazioni del farmaco intollerabili o pericolose.

Un altro tipico problema è quello di studiare la diffusione del farmaco nei vari compartimenti, in modo da avere, una volta per tutte, regole precise circa le concentrazioni ottenibili, a seconda delle diverse modalità di introduzione del farmaco stesso.

Sistemi sensoriali. – In fig. 8 è illustrato lo schema di principio che può essere utile tener presente qualora si desideri adoperare l'approccio modellistico, sia per la determinazione a priori della protesi migliore (fra quelle esistenti) per un determinato paziente, sia, eventual-

Fig. 7. Esempio di problema di intervento terapeutico relativo a sistemi metabolici, visto come evoluzione ottimale delle variabili di stato soggette a vincoli.

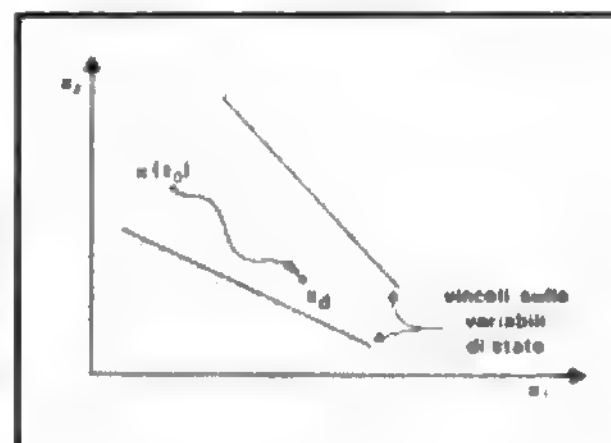
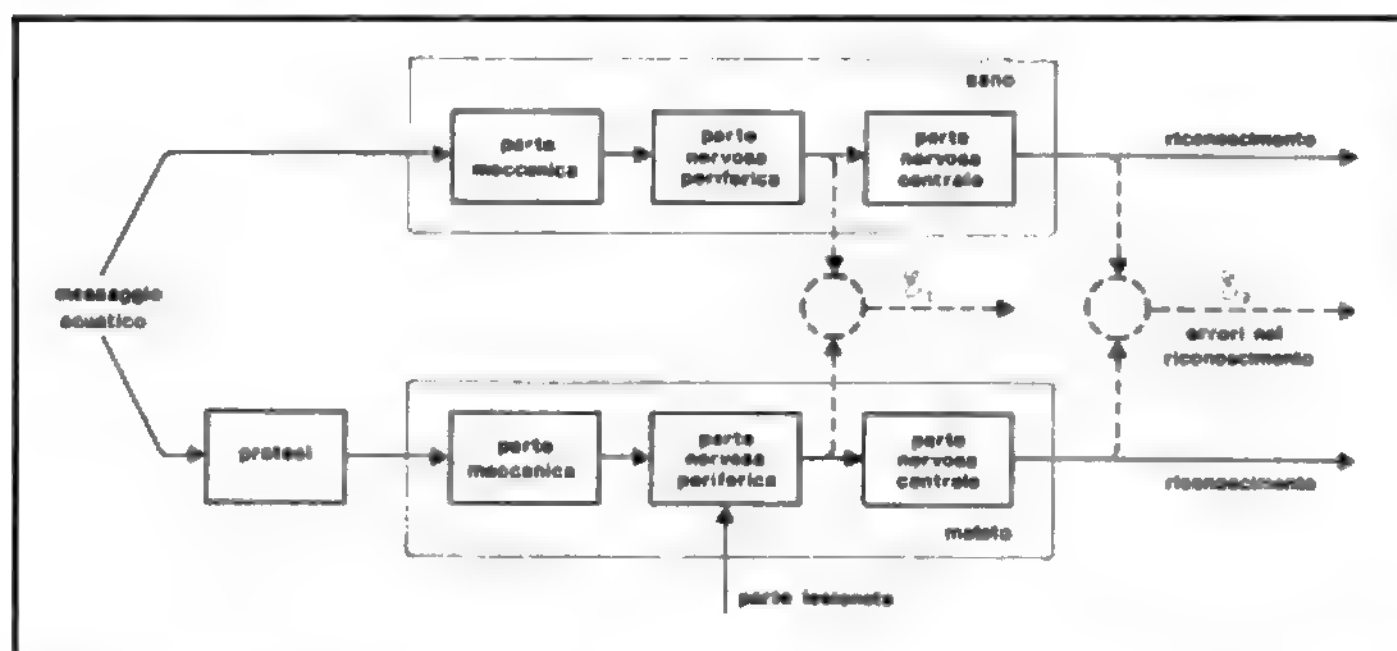



Fig. 8. Impostazione del problema delle protesi sensoriali di tipo diretto mediante m. m.

mente, per l'ideazione di protesi del tutto nuove. Lo schema è direttamente applicabile qualora si pensi di adoperare lo stesso organo di entrata dei segnali utilizzato da persone normali (per es., nel caso di menomazione al sistema uditivo, i suoni sono inviati all'orecchio del soggetto, dopo essere stati elaborati dalla protesi); si noti però che, con qualche ovvia e semplice modifica, lo stesso schema è usabile anche per protesi di altro tipo. Per es., uno schema analogo si può adoperare nel caso che si utilizzi il senso del tatto per inviare informazioni acustiche o visive ad un sordo o ad un cieco; così pure, si può adoperare un altro schema, analogo a quello riportato, qualora si inviino opportuni segnali in punti interni del sistema sensoriale menomato, come, per es., nel caso di protesi costituite da elettrodi impiantati nella coclea di pazienti che abbiano completamente perduto il senso dell'udito. (È doveroso, però, ricordare che queste protesi costituiscono, oggi, più un argomento di ricerca di base che un oggetto di pratiche realizzazioni, pur non mancando effettivi interventi su alcuni pazienti).

Con riferimento alla fig. 8, nell'ipotesi che si conoscano, sia i m. m. dell'individuo sano, sia quelli dell'individuo avente una lesione, è possibile determinare quale debba essere la protesi migliore, o, meglio, l'elaborazione migliore da effettuare mediante la protesi, nel senso di minimizzare gli errori ε_1 e ε_2, indicati in figura. Il problema risulta molto complesso, in quanto, oggi, è forse possibile conoscere modelli affidabili al fine di minimizzare ε_1, ma sicuramente si è ben lontani dal possedere quelli che permettono il calcolo di ε_2, che, d'altra parte, costituisce l'errore più significativo.

Modelli del sistema cardiovascolare

A titolo esemplificativo, illustreremo ora brevemente alcuni modelli riguardanti il sistema cardiovascolare. Il m. m. più semplice è indubbiamente quello che traduce in equazioni matematiche la seguente schematizzazione del sistema: due pompe (rappresentanti il muscolo cardiaco) e un opportuno insieme di tubi indeformabili (rappresentanti le arterie, le arteriole, i capillari e le vene). Questo modello è chiaramente poco significativo, in quanto dà luogo a risultati che hanno una scarsa corrispondenza con la realtà fisiologica. In effetti, un m. m. abbastanza aderente a tale realtà deve tener conto almeno dei seguenti punti.

a) Il muscolo cardiaco deve essere considerato come costituito da una parte elastica e da una parte contrattile.

b) Le equazioni relative alla fase sistolica devono essere diverse da quelle relative alla fase diastolica.

c) Per ogni tratto del sistema vascolare occorre tener conto delle sue specifiche proprietà elastiche e contrattili.

d) La pressione e la portata sono variabili che dipendono, sia dal tempo, sia dal punto considerato (cioè dipendono dalla sezione di arteria o di vena considerata e dal punto di tale sezione preso in esame).

e) Molte delle variabili o dei parametri presenti nel sistema sono soggetti a controlli automatici esercitati mediante opportuni recettori e opportuni sistemi reazionati.

Sono noti numerosi m. m. relativi ai vari suaccennati punti, riguardanti, sia le singole parti, sia gli aspetti globali dell'intero sistema. Dati i limiti imposti alla presente trattazione, ancora a titolo esemplificativo, si riportano soltanto alcuni modelli proposti per lo studio del sistema arterioso.

Un modello molto aderente alla realtà fisiologica è quello che considera un *tratto infinitesimo* di tronco d'arteria, per il quale si possono scrivere le seguenti equazioni a derivate parziali:

$$\begin{cases} \dfrac{-\partial p(t,x)}{\partial x} = R(x)\,q(t,x) + L(x)\,\dfrac{\partial q(t,x)}{\partial t} & (1a) \\[2ex] \dfrac{\partial q(t,x)}{\partial x} = -\dfrac{\partial A(p,x)}{\partial p}\,\dfrac{\partial p(t,x)}{\partial t} & (1b) \end{cases}$$

dove p(t, x) è la pressione esistente all'istante t nella sezione individuata dalla coordinata x (prescindendo dalle varie diramazioni del sistema arterioso, x può essere vista come la distanza esistente fra la sezione considerata e i ventricoli); q(t, x) è la portata, funzione delle stesse variabili dianzi definite; R e L sono coefficienti che tengono conto delle resistenze al moto del sangue e della sua massa, rispettivamente; A(p, x) è l'area della sezione considerata, che, in generale, dipende dalla pressione p, per effetto delle proprietà elastiche dell'arteria.

Le (1) discendono dalle seguenti considerazioni fisiche. La (1*a*) dice che la differenza di pressione esistente sulle due sezioni, di lunghezza infinitesima, relative al tronco considerato (termine $\partial p/\partial t$ dell'equazione) è uguale, prescindendo dal segno meno, a un termine che tiene conto delle forze di attrito che incontra il moto del sangue, sommato ad un termine che tiene conto della forza necessaria per accelerare la massa contenuta nel suddetto tronco.

La (1*b*) dice che la differenza di portata esistente fra le due sezioni estreme del tronco considerato dipende dalla variazione dell'area della sezione al variare della pressione.

Queste equazioni, pur a loro volta frutto di opportune semplificazioni, risultano ugualmente di scarsa utilità pratica, in quanto la loro risoluzione, anche con l'ausilio dei calcolatori, risulta alquanto difficoltosa. Pertanto, è opportuno procedere introducendo ulteriori semplificazioni e approssimazioni. Molto spesso, si prende in esame un tronco di arteria di lunghezza finita; per-

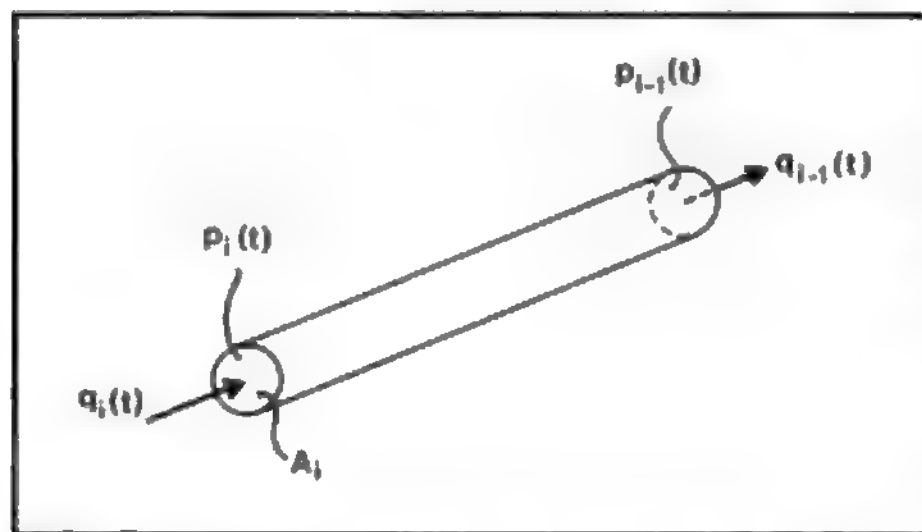



Fig. 9. Schematizzazione di un tronco di arteria per ottenere un modello a parametri concentrati del sistema arterioso.

tanto, con riferimento all'ovvia simbologia introdotta mediante la fig. 9, si scrivono le seguenti equazioni:

$$\begin{cases} p_{i-1}(t) - p_i(t) = R_i q_i(t) + L_i \dfrac{dq_i(t)}{dt} \\ q_i(t) - q_{i-1}(t) = \dfrac{dA_i(p)}{dp} \dfrac{dp_i(t)}{dt} \qquad (i = 0, 1, ..., N) \end{cases}$$

dove N è il numero dei tronchi che rappresentano l'intero sistema arterioso. Oltre le equazioni ora scritte, occorre poi tener conto, in modo del tutto ovvio, dei punti di diramazione esistenti nel sistema arterioso.

Nasce ora il problema della determinazione del numero N migliore: evidentemente, all'aumentare di N si ha una migliore aderenza alla realtà fisiologica, ma si ha lo svantaggio di aumentare il numero delle equazioni e delle incognite. Inoltre, per quanto riguarda soprattutto le eventuali applicazioni cliniche, aumentano il numero di parametri da individuare per ciascun paziente.

Si noti che, almeno per quanto riguarda le considerazioni teoriche, una volta individuato il particolare problema per il quale si desidera adoperare questo modello, il valore migliore di N si determina facilmente mediante la seguente procedura: si simula il sistema di equazioni in studio per valori crescenti di N e si esaminano i risultati numerici ritenuti interessanti per la problematica in studio. Una volta che si sia ottenuto che tali risultati non varino in modo significativo, si può ritenere di essere arrivati al valore migliore di N per la suddetta particolare applicazione del modello.

Si ritiene che, oggi, questi studi abbiano permesso un deciso miglioramento delle conoscenze nel settore; circa le eventuali applicazioni cliniche, ci sembra che l'utilità di questi modelli risulti ancora incerta, soprattutto per le difficoltà ancora esistenti di determinare i parametri incogniti relativi ai singoli pazienti, tenendo conto della scarsa attendibilità delle misure effettuabili sul paziente con le usuali apparecchiature cliniche.

Bibliografia

Biondi E., in *Seminario sulle applicazioni della scienza dei sistemi alla medicina ed alla chirurgia*, 1976, Accademia dei Lincei, Roma.
Biondi E., *La teoria dei sistemi in medicina*, in *Enciclopedia della scienza e della tecnica*, 1979, EST Mondadori, Milano.
Biondi E., *La bioingegneria dei sistemi sensoriali*, 1976-77, Clup, Milano.
Caianello E. R. ed., *Neural Networks*, 1968, Springer, Berlin.
Clynes M., Milsum J. H., *Biomedical Engineering Systems*, 1970, McGraw-Hill, New York.
Conrad M., Guttinger W., Dal Cin M. eds., *Physics and Mathematics of the Nervous System*, in *Lecture Notes in Biomathematics*, 1974, IV, Springer, Berlin.
Grüsser O. J., Klinke R. eds., *Pattern Recognition in Biological and Technical Systems*, 1971, Springer, Berlin.
Iberall A. S., Guyton A. C. eds., *Regulation and Control in Physiological Systems, Proc. ISA Conference*, 1973, Rochester, New York.
Jacquez J. A., *Compartmental Analysis in Biology and Medicine*, 1972, Elsevier, Amsterdam.
Milhorn H. T., *The Application of Control to Physiological Systems*, 1966, Saunders, Philadelphia.
Milsum J. H., *Biological Control Systems Analysis*, 1966, McGraw-Hill, New York.
Mirsky J., Ghista D. N., Sandler H. eds., *Cardiac Mechanics*, 1974, Wiley, Toronto.
Rosen R. ed., *Foundations of Mathematic Biology*, 1972, Academic Press, New York.

EMANUELE BIONDI

MOGIFONÌA

[coniata modern., comp. del gr. *mogi-*, cfr. *mògis* 'a mala pena', e *-fōnia*, cfr. *fōnè* 'voce']. - F. *mogiphonic*. - I. *mogiphonia*. - T. *Mogiphonie*. - S. *mogifonía*.

È una forma clinica di disfonia (v.) spastica che viene appunto così denominata quando colpisce soggetti che usano la voce a scopo professionale (cantanti, oratori, etc.). Il disturbo insorge quando essi impiegano la voce per il canto, per il discorso pubblico, etc., e non insorge, invece, in altre circostanze.

RED.

MOLA VESCICOLARE

Sin.: mola idatidea; mola idatigena; mola idatiforme. - F. *mole hydatiforme (vésiculaire)*. - I. *vesicular mole*; *hydatid mole*; *hydatiform mole*; *cystic mole*. - T. *Traubenmole*; *Blasenmole*; *Hydatidenmole*. - S. *mola vesicular*; *mola hidática (hidatiforme)*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

Si denomina *mola vescicolare* quell'anomalia del corion per cui i villi si ingrossano e si rigonfiano, assumendo un aspetto di vescicole; si verifica, generalmente, nelle prime settimane di gravidanza, di solito in assenza, o con morte, dell'embrione.

Le prime descrizioni di casi di m. v. risalirebbero, secondo alcuni, alla scuola ippocratica; ma la prima dimostrazione certa della conoscenza di questo quadro patologico ce la fornisce Aetius da Amida, alla corte di Giustiniano. Numerosi sono gli studi più tardivi sull'argomento, soprattutto a partire dal 1500: da Schenck von Grafenberg, Cristobal de Vega, Francesco Valleriola, Luis Mercado, Jacobus Sylvius, Marcello Malpighi e via via fino a Mueller, Meckel, Virchow, Marchand, Segall, Durante, Hinselmann, etc.

Sul piano clinico l'importanza che viene riconosciuta a questa condizione morbosa, è dovuta anche alle responsabilità patogenetiche che in ca. il 3% dei casi (Federschneider J. M. *et al.*, 1980) essa assume con il gruppo delle cosiddette «neoplasie gestazionali», di cui il corioncarcinoma (corionepitelioma [v.]) rappresenta la condizione più grave e più temibile.

Sul piano etiologico, le conclusioni sono incerte ed imprecise. Di sicuro la diversità di incidenza con cui la m. v. viene riportata nei diversi paesi (1:1500 in U.S.A.,

1:900 in Europa, 1:100 in Indonesia) sembra mettere in rilievo, pur senza definirla, l'importanza che fattori climatici, culturali, economici e nutritivi possono avere.

Anche per quanto riguarda il rapporto con l'età e con la parità, non si dispone di elementi precisi. È, tuttavia, opinione comune che la frequenza sia caratterizzata da una distribuzione bimodale, con maggior incidenza nelle età al di sotto dei 20 e al di sopra dei 40 anni, e che ca. il 10-30% dei casi di m. v. si verificherebbero nel corso della prima gravidanza.

Sebbene, come si è già detto, la possibilità di «neoplasie gestazionali trofoblastiche» rappresenti, giustamente, la maggiore preoccupazione clinica, anche il rischio di recidive (m. v. ricorrente) merita un'opportuna riflessione soprattutto considerando che, nelle donne precedentemente affette da m. v., il rischio di recidiva è 4-5 volte superiore rispetto alle donne che non ne sono state affette.

Anatomia patologica

Caratteri macroscopici. – Macroscopicamente, la mola si sviluppa nella placenta sulla zona di impianto del trofoblasto. Mentre da un canto si riduce la vascolarizzazione fetale, dall'altro i villi si edemizzano, diventando idropici, fino ad apparire come un ammasso di vescicole più o meno trasparenti e/o peduncolate, raccolte a grappoli o a rosario, con diametro fino a 2 cm ca., a superficie liscia e lucente, contenenti liquido giallastro o roseo (fig. 1). Le vescichette sono collegate le une alle altre da un sottile peduncolo di tessuto, e costituiscono una massa che, nell'insieme, può raggiungere il peso di alcuni chilogrammi (Wynn e Davies, 1964).

Il liquido presente nei villi è simile a quello contenuto nel celoma extraembrionario dell'uovo fecondato, nella fase iniziale: Na 123 mEq, ovvero 13 mEq meno, in media, rispetto al plasma; K 6-7 mEq, leggermente superiore al valore plasmatico; e, infine, 2,2 g di proteine totali che rappresentano ca. 1/3 del valore plasmatico, e che sono responsabili della minore osmolarità del liquido rispetto al plasma materno e quindi del trattenimento del liquido, con un meccanismo attivo all'interno delle vescicole (McKay *et al.*, 1955).

Per definizione, quando la trasformazione molare interessi

Fig. 1. Tipico aspetto di m. v. espulsa. (*Dal Museo Anat. Pat. Ist. C. Forlanini, Roma*).

TAB. I. CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DELLA MOLA VESCICOLARE
(da Hertig *et al.*, 1956, modificata)

Denominazione	Criterio istologico
Benigna	nessuna, o solo lieve, iperplasia del trofoblasto
Probabilmente benigna	lieve o modesta iperplasia
Possibilmente benigna	iperplasia con anaplasia lieve
Possibilmente maligna	iperplasia con anaplasia moderata
Probabilmente maligna	iperplasia con anaplasia marcata
Maligna	crescita eccessiva del trofoblasto, con attività mitotica variabile, con marcata anaplasia e spesso evidenza di invasione miometriale

tutto l'apparato villoso si parla di *mola totale*, e, quando sia assente qualsiasi traccia dell'embrione, di *mola non embrionata*, distinguendola da quella *embrionata*. Infine, quando anche la cavità amniotica venga occupata dallo sviluppo vescicolare, si parla di *mola piena*, distinta dai casi di *mola parziale*, in cui solo una parte dei villi è colpita, mentre il resto della placenta rimane normale. Soprattutto quando la mola è parziale, è possibile che essa sia embrionata, anche se, generalmente, l'embrione giunge rapidamente a morte. Ciò nonostante, sono da ricordare casi in cui la gravidanza è giunta a termine con feto vivo, pur essendovi una placenta affetta da m. v. (parziale).

Caratteri microscopici. – Le alterazioni istologiche fondamentali sono: la proliferazione trofoblastica, l'edema stromale, l'assenza o scarsità di vasi (Novak e Seah, 1954).

Sebbene l'aspetto del trofoblasto vari molto, sia da villo a villo, che in differenti parti dello stesso, si può dire che l'alterazione principale consista nell'abnorme proliferazione delle cellule del citotrofoblasto e del sinciziotrofoblasto. Tale quadro istologico è presente nella m. v. in vario grado, e può produrre, attraverso una vasta gamma di sfumature, quadri estremamente poveri di attività proliferativa, quadri francamente degenerativi e quadri in cui la ricchezza di mitosi e l'imponente iperplasia sono tali da far sospettare un chiaro atteggiamento invasivo, soprattutto in vicinanza della parete uterina, probabilmente per il maggior apporto sanguigno.

Al microscopio elettronico è possibile distinguere tra cellule del citotrofoblasto e del sinciziotrofoblasto: le prime, dette anche cellule di Langhans, appaiono ben differenziate, cuboidali o poliedriche, con nuclei grandi, tondi, ricchi di cromatina; le altre danno origine a lamine di sostanza amorfa, fenestrata, con nucleo grosso e sproporzionato rispetto allo scarso citoplasma, conservando, in entrambi i tessuti, le caratteristiche comuni del trofoblasto.

In sezione, si osservano le classiche cellule giganti contenenti uno o più nuclei centrali. Lo stroma è caratterizzato da edema marcato, con degenerazione mixomatosa, nuclei ipercromici e soprattutto scarsezza di vasi sanguigni.

Il rimanente tessuto appare compresso ed assottigliato lungo le pareti laterali del villo, mentre la parte centrale è piena di liquido chiaro.

Accanto a questi quadri di sicura benignità esiste poi un gran numero di condizioni caratterizzate istologicamente da gradi diversi di atipia e malignità, precisati nella tab. I (da Hertig *et al.*, modificata, 1956).

Specie nei casi di m. v. maligna è possibile riscontrare un atteggiamento invasivo (m. v. *invasiva*), spesso talmente marcato da produrre un'invasione dei grossi vasi, uterini e pelvici, provocando emorragie a volte fatali. Altre volte a questa capacità invasiva si associa un sovvertimento massivo della struttura degli organi viciniori (m. v. *destruens*) comportando rischi ancora maggiori di emorragie massive, originantesi, non solo da rottura della parete dei grossi vasi, ma anche da rottura della parete uterina. Molti AA. considerano come equivalenti la m. v. *invasiva* e quella *destruens*.

Etiopatogenesi

Purtroppo nessuna delle ipotesi finora avanzate, per quanto concerne l'etiopatogenesi, ha trovato conferme sicure e del tutto convincenti.

La frequenza con cui nel tessuto molare si rileva la presenza di un patrimonio cromosomico femminile (88%) ha portato Baggish (Baggish *et al.*, 1968) a formulare l'ipotesi che durante la fecondazione si sviluppino due linee cellulari: una rappresenterebbe il risultato dell'unione dei pronuclei maschile e femminile, l'altra si svilupperebbe da endoreduplicazione delle cellule aploidi provenienti dal secondo corpuscolo polare. Sarebbe questa seconda linea cellulare a dare origine alla mola, e la sua rapida proliferazione sovrasterebbe quella dell'altra linea cellulare. In casi più rari, invece, sarebbe possibile la coesistenza di entrambe le linee cellulari, con sviluppo di feto e di mola. La mancanza di vasi sarebbe dovuta ad insufficiente induzione da parte di un trofoblasto anomalo, mentre l'edema stromale sarebbe il risultato di un accumulo dei prodotti del metabolismo (CO_2 e acqua).

Per una seconda ipotesi, il *primum movens* sarebbe una lesione primitiva dei villi, poveri o del tutto privi di vasi capillari, a seguito di un primitivo difetto fetale dovuto ad assenza dell'area vascolare allantoidea: ciò porterebbe a imbibizione edematosa dello stroma e, con meccanismo ignoto, ad iperplasia trofoblastica (Hertig ed Edmonds, 1940).

Ancora, alla base di tutto vi potrebbe essere un'alterazione della primitiva zona di penetrazione dell'uovo: si avrebbe, cioè, una riduzione dell'afflusso ematico materno dovuta ad una precoce e cospicua deposizione di sostanza fibrinoide (strato di Nitabuch); questo impedirebbe un organico sviluppo dell'apparato vascolare villoso; in seguito allo scarso sviluppo dei vasi di collegamento tra i vari distretti del corion, le sostanze nutritive della madre verrebbero in tale sede accumulate; la stasi porterebbe anche ad accumulo di ac. lattico.

La teoria ormonale, infine, è basata su una condizione di ipoestrinismo, responsabile dell'iperplasia dell'epitelio coriale. Su un piano immunologico, invece, potrebbe svolgere un certo ruolo la gonadotropina corionica (HCG) che, esasperando la sua funzione protettiva sull'embrione, potrebbe minimizzare una qualsiasi reattività dei tessuti materni verso il tessuto fetale (Hertz, 1978).

Sintomi e segni

Spesso la sintomatologia della m. v. è talmente povera, nelle fasi iniziali, da passare del tutto inosservata. Un incremento dei fenomeni simpatici (nausea, vomito, iperemesi), una più o meno lieve dolenzia addominale da cisti ovarica (che spesso di associa a m. v., derivando da iperstimolazione gonadotropa), anche se tali sintomi clinici sono quasi sempre presenti nel caso di m. v., raramente sono sufficienti a far sospettare il processo morboso. Le stesse perdite ematiche, peraltro sospette, soprattutto per minaccia d'aborto, possono essere assenti o tardive: solo in una piccola percentuale dei casi, quando si associano a fuoruscita di «vescicole», possono condurre ad un preciso orientamento diagnostico. Generalmente, il primo sospetto clinico scaturisce da un eccessivo accrescimento dell'utero, apprezzabile di giorno in giorno, con un'espansione così veloce da esser detta a «scatti» o a «scalini» mentre la sua consistenza spesso diminuisce. In ca. il 10% dei casi si riscontrano quadri più o meno marcati e precoci di gestosi (v.), probabilmente conseguenti a uno stato ipertensivo mediato dal sistema renina-angiotensina.

Ovviamente, il battito cardiaco fetale (BCF) e i movimenti fetali sono quasi sempre assenti.

Il tessuto molare, traendo origine dal sinciziotrofoblasto, conserva capacità endocrine talmente spiccate da dover essere annoverato tra i tumori ormonosecernenti. Tale secrezione endocrina, soprattutto di HCG, consente precisi sospetti diagnostici circa la presenza di una m. v.

Diagnosi

Alla diagnosi di m. v. (tab. II) si giunge, generalmente, dopo i più o meno evidenti e numerosi *segni di sospetto* o *di presunzione* (frequenti emorragie in gravidanza, crescita rapida ed irregolare del volume uterino, etc.), mediante i segni di probabilità prima, e di certezza poi.

Segni di probabilità sono rappresentati da elevati valori di HCG, da un reperto ecografico sospetto e dagli altri parametri, soprattutto endocrinologici, riportati nella tab. II.

Segni di certezza sono rappresentati da espulsione spontanea di vescicole, da metastasi vaginali intramurali, e possono essere dati da alcuni esami strumentali (tab. II).

Nel corso di gravidanze normali i valori sierici di HCG oscillano intorno a 1000-10.000 ng/ml siero (12.000-20.000 U.I./l) e 20.000-100.000 U.I./l nelle urine. Nelle gravidanze molari i valori sono generalmente aumentati di almeno 10-30 volte, consentendo un facile riconoscimento di m. v. A volte è possibile che si pongano problemi di diagnosi differenziale fra gravidanza molare e gravidanze gemellari, entrambe caratterizzate da un aumento del volume uterino e da aumentata secrezione di HCG. Generalmente è d'aiuto il dosaggio della somatomammotropina corionica (HCS), rivelante livelli solitamente aumentati in casi di gravidanza gemellare, e livelli più bassi della norma in casi di m. v.

TAB. II. CRITERI DIAGNOSTICI DI GRAVIDANZA MOLARE
(da Goldstein, 1979, modificata)

Segni di presunzione
- Sanguinamento vaginale
- Eccessivo volume uterino
- Anemia
- Tossiemia gravidica
- Iperemesi
- Ipertiroidismo
- Embolizzazione trofoblastica
- Assenza di battito cardiaco fetale
- Mancata evidenza radiografica di parti dello scheletro fetale

Segni di probabilità
- Alti titoli di gonadotropina corionica (HCG)
- Bassi titoli di somatomammotropina corionica (HCS)
- Diminuzione dei tassi di secrezione e produzione di estriolo
- Diminuzione dei livelli di progesterone e della secrezione di pregnandiolo
- Abnorme citologia vaginale ed urinaria
- Modificazioni in altri parametri biochimici
- Cisti luteiniche
- Dati dell'ultrasuonografia o ecografia che risultino incerti

Segni di certezza
- Dati dell'ultrasuonografia e ecografia
- Amniografia
- Arteriografia pelvica
- Espulsione spontanea di vescicole
- Metastasi vaginali intramurali
- Agobiopsia transaddominale

Fig. 2. Reperto ecografico di m. v. uterina: m) mola; l. a.) liquido amniotico; d) decidua. (*Osservazione P. Paparella*).

Tra i *segni di certezza* inseriamo l'eventuale positività per m. v. dell'ultrasuonografia: l'ecografia infatti permette di evidenziare il tessuto molare soprattutto dopo la XII settimana di gravidanza, ossia a tre mesi dall'ultima mestruazione. L'aspetto più tipico è rappresentato dalla combinazione di aree transoniche multiple a ecogenicità irregolare: classica è l'immagine a «fiocchi di neve» in cui le piccole aree transoniche sono 'spazi vuoti' dovuti verosimilmente ad emorragie (fig. 2), mentre il tessuto circostante può presentare un'ecogenicità più o meno uniforme. Nonostante l'alta precisione della tecnica, la particolare natura del processo morboso rende talora difficile la diagnosi ed è in ogni caso consigliabile l'associazione con altri tipi di indagine.

A volte si può ricorrere all'amniografia. Questa consiste nell'iniezione di mezzo di contrasto radiopaco in cavità uterina attraverso un ago introdotto in addome 3-5 cm sotto l'ombelico sulla linea mediana: in proiezione anteroposteriore e laterale si avrà l'aspetto tipico ad «alveare» o a «fiocchi di neve». Essa andrebbe riservata ai casi in cui la diagnosi con gli ultrasuoni presenti difficoltà di interpretazione.

La diagnosi di certezza, infine, è basata sull'esame istologico di vescicole, sia espulse spontaneamente, sia a seguito di svuotamento strumentale della cavità uterina praticato ai fini dell'asportazione della m. v., sia a seguito di agobiopsia transaddominale, etc. (tab. II).

Orientamento prognostico e terapia

La prognosi di una gravidanza molare è generalmente «riservata», sia per i pericoli che si possono avere prima e durante l'eliminazione, sia per il rischio di sequele trofoblastiche.

I rischi insiti nell'asportazione del tessuto molare derivano dalla possibilità di perforazioni d'utero ed emorragie, tanto più possibili quanto più si voglia essere radicali e, soprattutto, quando i caratteri siano quelli dell'invasività più o meno destruente.

Il secondo ordine di rischi afferisce alla possibilità che la gravidanza molare assuma le caratteristiche delle cosiddette «neoplasie gestazionali trofoblastiche», un gruppo di tumori biologicamente e morfologicamente correlati fra loro, generalmente sviluppantisi a seguito di una gravidanza. Nell'ambito delle sequele della m. v., infatti, è possibile distinguere due entità istologiche: la ricomparsa di un tessuto molare, intesa come riproduzione di una mola precedentemente trattata, con i possibili sviluppi metastatici, e il corioncarcinoma (CCA) o corionepitelioma (v.). Si ricorda che la m. v., anche quando presenti un quadro istomorfologico benigno, può comunque assumere una impronta invasiva e/o di diffusione metastatica di tipo nettamente neoplastico.

Pertanto, superato il momento dello 'svuotamento' della m. v., la prognosi è soprattutto dipendente dal rischio che si produca lo sviluppo di neoplasie trofoblastiche, rischio la cui incidenza è dell'ordine del 2-3% (Bagshawe, 1978). Per tali considerazioni, nella terapia della m. v. distinguiamo: una *terapia immediata*, un *controllo a distanza* più o meno associato a *terapia preventiva* delle sequele, ed una *terapia da opporre allo sviluppo delle neoplasie gestazionali trofoblastiche.*

Terapia immediata della mola vescicolare

La scelta del metodo con cui asportare il tessuto molare dipende, in parte, dal desiderio o meno di future gravidanze. Quando la donna voglia conservare le sue possibilità riproduttive, il metodo più opportuno sembra essere quello dell'aspirazione prima, e di una cauta revisione strumentale poi. Quando, invece, la paziente non desideri conservare la possibilità di avere figli, è stata, da alcuni AA., suggerita l'opportunità di eseguire una laparoisterectomia con mola *in situ*, considerando questo come il modo più radicale per giungere ad una asportazione completa. Allo stato attuale, tuttavia, è probabile si debba rivedere il giudizio sulla validità dell'isterectomia, considerando la possibilità che eventuali infiltrazioni della m. v. possano rendere più difficile o non consigliabile un simile intervento.

Controllo della paziente e terapia preventiva

La possibilità che a una gravidanza molare facciano seguito una o più sequele (cioè, sia la riproduzione della mola, sia la sua diffusione metastatica, sia la sua trasformazione in corionepitelioma), rende estremamente importante il controllo clinico della paziente, in modo da poter ottenere un precoce riconoscimento delle sequele stesse e una precoce, se non preventiva, strategia terapeutica.

Naturalmente, sarebbe molto utile se, dall'esame istologico della mola, fosse possibile prevedere il futuro della paziente, valutando il rischio di eventuali complicazioni. Tale prevedibilità, tuttavia, non sembra, allo stato attuale, ottenibile dall'esame istomorfologico del tessuto asportato. Ciò nonostante, la m. v. è uno dei pochi modelli in cui lo sviluppo di cellule tumorali può essere efficacemente monitorizzato attraverso un indice preciso, specifico e facilmente ottenibile: il dosaggio dell'HCG o, più specificamente, della sua sottounità beta. Generalmente i livelli di questo ormone regrediscono rapidamente nei 30 o 40 giorni che seguono a isterectomia o a revisione della cavità uterina. Poiché l'HCG presenta analogie strutturali (identità della sottounità alfa) con

l'ormone luteinizzante (LH), i suoi livelli diventano man mano indistinguibili da quelli di LH dopo ca. 55 giorni dall'isterectomia e/o 90 giorni dalla revisione uterina. Pertanto assume maggior rilievo prognostico il dosaggio della sottounità beta, specificamente correlato con la capacità endocrina del tessuto molare.

Allo stato attuale un controllo efficace sembra essere quello ottenibile con il seguente schema:

a) eseguire un dosaggio di HCG (o beta-HCG) settimanalmente, seguito da una radiografia del torace ogni mese, dopo lo svuotamento, fino a normalizzazione dei valori di HCG;

b) quando i livelli di beta-HCG si mostrino gradualmente e significativamente decrescenti fino ad inscriversi in un ambito di normalità per 3 settimane consecutive, il controllo potrà diventare mensile per 6 mesi consecutivi;

c) il controllo si può considerare concluso quando i valori di HCG sono normali per 6 mesi consecutivi.

Naturalmente, è opportuno istruire le pazienti sulla necessità di evitare gravidanze durante il periodo di «controllo», magari impiegando contraccettivi orali. Unico fattore di rilievo, in questo caso, sarebbe quello di ricordare che, per effetto degli estro-progestinici, è possibile osservare un più lento decremento della beta-HCG, senza che ciò sia espressione di particolare patologia.

Generalmente, nel 90-95% dei casi, si osserva una risoluzione completa, documentata dai livelli di HCG (beta-HCG), entro 6 mesi. Negli altri casi, le evenienze più temibili sono, in ca. il 2-3%, l'evoluzione verso il corionepitelioma, e in un altro 4-6% verso la mola invasiva e/o metastatica: in genere, quanto maggiore è il lasso di tempo intercorso tra l'asportazione della mola e la comparsa di segni infausti (rialzo di HCG), tanto maggiore è la probabilità che si tratti di sequele altamente maligne.

Dal momento che tra queste pazienti ca. 1 su 10 può andare incontro a simili complicazioni, vari AA. consigliano un'adeguata *chemioterapia a scopo profilattico*, da eseguire subito dopo, se non addirittura prima, dello svuotamento. Tuttavia, vengono avanzate, al riguardo, non poche riserve. Alcuni AA. evidenziano il rischio che dosi profilattiche, spesso troppo leggere per essere efficaci nei casi più gravi, siano invece sufficienti a dare notevoli disturbi nelle 9 donne su 10 che statisticamente sono esenti da rischio, e a produrre condizioni di «resistenza» ai chemioterapici in molte di quelle per cui, poi, si renderanno necessari a dosi più elevate. D'altra parte, stante la tossicità dei chemioterapici, appare eccessivo, per questi AA., un trattamento con dosi massive, considerando che il rischio interessa mediamente 1 donna su 10.

Pertanto, allo stato attuale, appare soprattutto opportuno controllare il decorso delle pazienti e, *in presenza di sequele* (v. sopra), individuare una serie di indici che consentano un approccio clinico-statistico di pericolosità, su cui basare una vera e propria strategia terapeutica.

Terapia delle sequele trofoblastiche

Un protocollo ritenuto abbastanza idoneo ad indicizzare i rischi in pazienti affette da neoplasie gestazionali trofoblastiche e a correlarli alla terapia è mostrato nella tab. III, in cui viene riportata, con relativo punteggio, una serie di parametri quali: età, gravidanza precedente, parità, intervallo di tempo trascorso dalla gravidanza precedente o dalla precedente chemioterapia, valori di HCG, gruppo sanguigno, numero di metastasi, luogo di metastatizza-

TAB. III. PUNTEGGIO DEI FATTORI DI RISCHIO NEI CASI DI NEOPLASIE TROFOBLASTICHE

	Punteggio			
	0	10	20	40
Età (anni)	< 39	> 39		
Parità	1,2 > 4	3 o 4		
Gravidanza precedente	mola	aborto	a termine	
Intervallo in mesi tra gravidanza precedente o inizio della chemioterapia	< 4	4-7	7-12	> 12
HCG (U.I./l plasma o U.I./*die* urina)	10^3-10^4	< 10^3	10^4-10^5	> 10^5
Gruppo AB0 ♀ × ♂ (◆: qualsiasi gruppo)	A × A ◆ × B ◆ × AB	0 × 0 A × 0	B × ◆ AB × ◆	
Numero metastasi	nessuna	1-4	4-8	> 8
Sito metastatico	non trovato polmoni vagina	milza rene	tratto gastrointestinale fegato	cervello
Massa tumorale maggiore	< 3 cm	3-5 cm	> 5 cm	
Infiltrazione linfocitaria	marcata	moderata ignota	scarsa	
Stato immunitario	reattivo	ignoto	non reattivo	
Chemioterapia precedente	nessuna		si	

Basso rischio: punteggio < 55
Medio rischio: punteggio 55-95
Alto rischio: punteggio > 95

TAB. IV. CHEMIOTERAPIA DEI CASI A BASSO E A MEDIO RISCHIO

Tumore trofoblastico a basso rischio

Ciclo 1

Metotrexate 1,0 mg/kg i. m. ogni 48 h, 4 volte
Ac. folinico 6 mg i. m. o *per os* 30 h dopo ogni iniezione di metotrexate

I cicli vanno ripetuti dopo 6 giorni di intervallo libero

Tumore trofoblastico a medio rischio

Ciclo 2

Actinomicina D 10 μg/kg/*die* e. v. giorni 1-5

Ciclo 3

Vincristina 20 μg/kg e. v. giorni 1,3, (5)
Ciclofosfamide 10 mg/kg e. v. giorni 1,3, (5)

Ciclo 4

Idrossiurea 0,5 g *per os* ogni 12 h giorni 1,2
Metotrexate 1,0 mg/kg i. m. giorni 3, 5, 7, 9
Ac. folinico 6 mg i. m. giorni 4, 6, 8, 10
6-mercaptopurina 1 mg/kg *per os*, 3 volte al dì giorni 3, 9

Tra un ciclo e l'altro va lasciato un periodo libero di 7-9 giorni

zione, dimensioni massime del tumore, infiltrazione linfocitaria, stato immunologico, precedente chemioterapia.

In base a tale schema, vengono attribuiti ai suddetti fattori di rischio vari punteggi che, assommati, consentono di raggruppare le pazienti in 3 classi: 1) *a basso rischio* con punteggio < 55; 2) *a medio rischio*, con punteggio compreso tra 55 e 95; 3) *ad alto rischio*, con punteggio > 95.

Per ognuna di queste 3 classi si possono proporre diversi orientamenti terapeutici che hanno come obiettivo la guarigione, cercando di evitare i facili e dannosissimi fenomeni di resistenza ai farmaci impiegati.

Nella classe a basso rischio (punteggio inferiore a 55), pertanto, è indicato un trattamento a base di metotrexate (1,0 mg/kg i. m. ogni 48 h per 4 volte) associato ad ac. folinico (6 mg, 30 h dopo ciascuna iniezione di metotrexate) (tab. IV). Nel caso si sviluppi resistenza al metotrexate si somministrano actinomicina D, vincristina e ciclofosfamide; o infine, se si ha resistenza ad uno di questi ultimi farmaci, viene usata la combinazione adriamicina e clorambucile.

Nella classe a medio rischio (punteggio 55-95) è opportuno praticare, sin dall'inizio, cicli alternati di chemioterapici, indicati nella tab. IV (cicli 2-3-4).

Nella classe ad alto rischio, sempre che le condizioni generali della paziente lo permettano, si applica trattamento polichemioterapico *ab initio* (protocollo cosiddetto «Chamoma»), il quale, pur comprendendo farmaci non specificamente indirizzati verso un particolare stipite cellulare, presenta tuttavia il vantaggio di evitare inutili perdite di tempo (tab. V).

Infine, quando vi siano metastasi intracraniche, al ciclo «Chamoma», somministrato per via generale, si associa un'infusione intratecale di metotrexate (10-12 mg il 6° e 7° giorno). Questo trattamento viene applicato anche in caso di pazienti ad alto rischio (di metastasi cerebrali); nel caso si dovessero sviluppare fenomeni di resistenza al metotrexate, verrà utilizzato un ciclo di radioterapia basato sulla somministrazione al cranio di 4000-4500 rad in un periodo di 20 giorni.

TAB. V. CHEMIOTERAPIA DEI CASI RESISTENTI AD ALTRI CICLI O AD ALTO RISCHIO

Protocollo «Chamoma»

Idrossiurea 500 mg *per os* ogni 12 h giorni 1, 2

Vincristina 1,0 mg/m² e. v. giorno 3

Metotrexate 100 mg/m² e. v. giorno 3 + 200 mg/m² infusione per 12 h giorno 3

Ac. folinico 12 mg/m² i. m. ogni 12 h per 4 volte, iniziando 12 h dopo il metotrexate giorni 4, 5

Ciclofosfamide 600 mg/m² e. v. giorno 5

Actinomicina D 10 μg/kg e. v. giorni 5, 6, 7

Doxorubicina 30 mg/m² e. v. giorno 10

Melfalan 6 mg/m² e. v. giorno 10

Un intervallo libero di 9-14 giorni è necessario fra due cicli consecutivi. In generale, sono necessari da 2 a 8 cicli di chemioterapia, largamente dipendenti dai vari fattori di prognosi già esposti.

Bibliografia

Baggish M. S., Woodruff J. D. *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1968, **102**, 362.
Bagshawe K. D., *Chorioncarcinoma; the Clinical Biology of the Trophoblast and Its Tumours*, 1969, Arnold, London.
Bagshawe K. D., in Caplan R. M., Sweeney W. J., *Advances in Obstetrics and Gynecology*, 1978, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 225.
Dawood M. Y., Facog M. D. *et al.*, *Obstet. Gynecol.*, 1977, **1**, 172.
Federschneider J. M., Goldstein D. P. *et al.*, *Obstet. Gynecol.*, 1980, **55** (4), 457.
Goldstein D. P., in De Groot L. J. ed., *Endocrinology*, III, 1979, Grune & Stratton, New York, p. 1629.
Goldstein D. P., in Greenspan E. M. ed., *Clinical Cancer Chemiotherapy*, 1975, Raven Press, New York.
Hammond C. B., Borchert L. G. *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1973, **115**, 451.
Hertig A. T., Edmonds W. H., *Arch. Pathol.*, 1940, **30**, 260.
Hertig A. T., Mansell H., in *Atlas of Tumor Pathology*, 1956, AFIP, Washington.
Hertz R., in *Chorioncarcinoma and Related Gestational Trophoblastic Tumours in Women*, 1978, Raven, New York.
Kleine O. H., *Arch. Gynaecol.*, 1931, **145**, 261.
McKay D. G., Richardson M. V., Hertig A. T., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1958, **75**, 699.
McKay D. G., Roby C. C. *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1955, **69**, 722.
Novak E., Seah C. S., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1954, **67**, 933.
Walden P. A. M., Bagshawe K. D., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, **125**, 1108.
Wynn R. M., Davies J., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1964, **90**, 293.

ALESSANDRA PIPAN, GIOVAN BATTISTA SERRA E GIOVANNI LAFUENTI

MOLECOLA: v. MATERIA.

MOLIBDENO

F. *molybdène*. - I. *molybdenum*. - T. *Molybdän*. - S. *molibdeno*.

Chimica

Elemento appartenente al gruppo VI, B del sistema periodico. Simbolo: Mo; n. a. 42; p. a. 95,94; *d* 10,2 (a + 20 °C, riferita all'acqua a + 4 °C); p. f. + 2622 °C; p. e. intorno a + 4825 °C; stati di ossidazione: + 2, + 3, + 4, + 5, + 6.

Questo elemento, che non è abbondante, né diffuso in natura, fu intravisto nel 1778 da Scheele nello studio del minerale *molibdenite* e fu isolato qualche anno dopo da Hjelm riducendo l'ossido di Mo con sostanze organiche. Il nome deriva dal gr. *mòlybdos* 'piombo', per la rassomiglianza che la galena (v. PIOMBO) ha con la molibdenite naturale.

I minerali più importanti del Mo sono: la *molibdenite*, MoS_2, la *molibdite* od *ocra di Mo*, MoO_3, e la *wulfenite*, $PbMoO_4$.

Il Mo puro lo si ottiene riducendo l'anidride con idrogeno a + 900 ÷ 1000 °C, oppure con alluminio, silicio, siliciuro di calcio, etc. Il Mo viene ottenuto sotto forma di polvere grigiastra se si riducono gli ossidi con idrogeno; allo stato compatto ha riflessi bianco-argentei. Malleabile a caldo, si lascia forgiare come il ferro.

I composti del Mo allo stato di ossidazione + 6 sono i più stabili e i più importanti.

Triossido di Mo (anidride molibdica): MoO_3. – Polvere bianca che, col riscaldamento, ingiallisce; fonde a +795 °C in un liquido giallo-bruno; d_4^{20} 4,69. Pur essendo l'ossido di un elemento metallico, si comporta come un'anidride acida; con l'acqua forma un *mono-* e un *biidrato*, che vengono considerati come gli acidi H_2MoO_4 e H_4MoO_5, capaci di esistere anche sotto forma di sali, per quanto non molto stabili. Esistono, invece, in forma stabile, i *polimolibdati*, corrispondenti agli *acidi polimolibdici* dalla formula generale: $xM_2O \cdot yMoO_3$; nei *molibdati normali*, M_2MoO_4, il rapporto M_2O:MoO_3 è 1:1, nei *bimolibdati* 1:2, nei *trimolibdati* 1:3 ...., negli *icositetramolibdati* 1:24; nei *paramolibdati* il rapporto è di 3:7.

Molibdato ammonico. – È il sale più usato; a quello del commercio (prismi incolori, solubili in acqua) viene attribuita la formula di un *paramolibdato* $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$, oppure di un *esamolibdato acido* $(NH_4)_5HMo_6O_{21} \cdot 3H_2O$; contiene l'81% di MoO_3. Se ad una soluzione di molibdato ammonico, in eccesso di ac. nitrico, si aggiunge un fosfato, si forma un bel precipitato giallo di *fosfomolibdato ammonico*, che, in chimica analitica, serve per il riconoscimento sia dello ione fosforico, sia dello ione molibdico. Decomponendo con acqua regia il fosfomolibdato ammonico si forma l'*ac. fosfomolibdico*, $H_3PO_4 \cdot 12MoO_3$, usato come reattivo nella ricerca degli alcaloidi.

Il Mo viene impiegato in metallurgia per la preparazione di acciai speciali, nell'industria elettrotecnica (roentgengrafia, termoelementi, resistenze e filamenti per lampadine elettriche) e per la preparazione del molibdato ammonico per usi chimici.

Biochimica

Il Mo partecipa ad alcune reazioni metaboliche dei batteri, delle piante e dei mammiferi indispensabili alla vita e in genere si trova associato ad alcuni enzimi che hanno un coenzima flavinico.

Il Mo riveste nel nostro pianeta un'importanza fondamentale nei processi di fissazione dell'azoto, che si verificano nel mondo vegetale. Alcuni batteri, che si trovano nel terreno (*Clostridium*, *Azotobacter*), e altri, che vivono in simbiosi nelle cellule di speciali tubercoli sulle radici delle leguminose (*Rhizobia*), sono capaci di utilizzare l'azoto atmosferico per la sintesi di ammoniaca. Questo processo che richiede indispensabilmente l'intervento del Mo, rappresenta un'importante tappa per la sintesi delle proteine nella biosfera e in sua assenza il nostro pianeta si depauperebbe di proteine.

Recentemente da clostridi cresciuti in atmosfera di azoto è stata ottenuta una proteina parzialmente purificata, la ferredossina, contenente Fe e Mo, la quale è indispensabile per l'assimilazione riduttiva ATF-dipendente dell'azoto.

Sempre nel ciclo dell'N, il Mo, sotto forma di una Mo-flavoproteina, la nitratoriduttasi, interviene nella riduzione dei nitrati a nitriti operata da microrganismi e piante. Va ricordato infine che il Mo è necessario per la decomposizione della materia organica in composti semplici da parte di diversi microrganismi, per l'ossidazione dell'ammoniaca a nitriti ad opera di *Nitrosomonas*, per l'ossidazione dei nitriti a nitrati da parte di *Nitrobacter* ed è presente in un'idrogenasi batterica. Il Mo, tranne che per alcune alghe blu-verdi, è essenziale per la crescita di tutte le piante. Le quantità necessarie per la crescita di microrganismi e piante in soluzioni nutritive sono inferiori a quelle di tutti gli altri elementi, cioè: batteri e funghi 0,1-20 ppb, alghe blu-verdi 0,1-0,2 ppm, alghe verdi 0,1-1,0 ppb, angiospermi 0,01-0,1 ppm. La concentrazione di Mo nelle piante oscilla entro valori di 0,45-1,5 ppm. Tale concentrazione è dell'ordine di grandezza di quella del cobalto e inferiore a quella degli altri elementi, eccetto il selenio. Nel corpo umano è contenuto nella quantità di 9 mg ca. e si trova distribuito principalmente nel fegato, nel rene, nel tessuto adiposo, nel sangue e nelle ossa. Le quantità più basse si trovano nell'aorta, nell'esofago, nella pelle, nella trachea, nell'utero e nella vescica. Il 27-79% del Mo introdotto è eliminato con le urine e il restante con le feci. Le concentrazioni tessutali aumentano o diminuiscono proporzionalmente alla quantità di Mo ingerita. Nei tessuti animali è presente in due flavoproteine, la xantina-ossidasi e l'aldeide-ossidasi. La somministrazione di tungstato, ione esavalente, rimpiazza il Mo nei siti attivi e incrementa la sua eliminazione. Con una dieta povera di Mo, contenente soltanto 0,02 ppm del metallo, i ratti crescono, si riproducono e ossidano normalmente la xantina e l'ac. urico. La contemporanea somministrazione di tungstato determina una considerevole diminuzione dei depositi tessutali del metallo e della xantina-ossidasi. Questo trattamento, tuttavia, non è capace di determinare manifestazioni carenziali nei ratti, essendo verosimilmente sufficienti piccole quantità di Mo e una bassa attività xantino-ossidasica. Anche per il pollo sono sufficienti 0,02 ppm di Mo, ma, se si somministra tungstato, si ha rallentamento della crescita e dell'ossidazione della xantina e un'elevata mortalità. La tossicità del Mo è assai bassa, oscillando per i vari composti, nel ratto, da 101 a 303 mg/kg di peso corporeo.

Nei bovini è conosciuta una malattia, *teart*, dovuta all'ingestione cronica di quantità eccessive di Mo. Essa è caratterizzata da diarrea, anemia e perdita di peso e può essere curata con solfato di rame. La tossicità del Mo aumenta con una maggiore introduzione di solfato inorganico. È assai probabile che il Mo interferisca con l'ingresso del Cu nella cellula epatica e con la formazione della ceruloplasmina. Sono però sconosciuti i siti, i meccanismi di questa interferenza e il ruolo del solfato. All'opposto un basso introito di Mo determina un accumulo di rame in quantità tossiche.

È stato postulato che la deficienza di Mo debba annoverarsi tra le cause della carie dentaria e dei calcoli di xantina e che nell'iperuricemia i livelli tessutali del metallo possano influenzare il tasso ematico di ac. urico.

Bibliografia

Schroeder H. A., Balassa J. J., Tipton I. H., *J. Cronic Dis.*, 1970, **23**, 481.

Underwood E., *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*, 1971, 3 ed., Academic Press, New York.

GIOVANNI CARROZZA

MOLLUSCO CONTAGIOSO

F. *molluscum contagiosum*. - I. *molluscum contagiosum*. - T. *Molluscum contagiosum*. - S. *molusco contagioso*.

Definizione

Frequente dermatosi virale benigna, prevalentemente infantile, caratterizzata da piccole formazioni rilevate, papuloidi, ombelicate, di colore bianco-roseo.

Sintomatologia

Sulla cute del capo (e specialmente delle palpebre), del collo, dei genitali, del tronco e, più raramente, sulle mucose (della bocca in particolare), compaiono piccole formazioni rilevate, emisferiche, cupoliformi, del colore

Fig. 1. M. c. della regione laterale del collo.

della cute, o bianco-perla o bianco-rosee (fig. 1), diafane o lucenti, piuttosto consistenti, ombelicate al centro, di qualche mm di diametro (fino a qualche cm in casi particolari), la cui spremitura fa fuoruscire un caratteristico corpicciuolo rotondo bianco-lucido.

Per autoinoculazione si formano gruppi di pochi o di molti elementi, anche di diversa dimensione, talora circondati da un lieve eritema o complicati da fatti piodermitici (anche postraumatici) o eczematosi, che sembrano favorire la risoluzione delle lesioni che è possibile comunque.

La durata delle manifestazioni cutanee è in genere di 6-9 mesi, ma può essere, in alcuni casi, anche di diversi anni.

Etiopatogenesi

La dermatosi è dovuta al virus del mollusco contagioso, un grosso (200 × 300 nm) DNA-virus, appartenente ai poxvirus, ma non dotato di reattività sierologica crociata con altri membri di questo gruppo.

Nel siero di una parte degli individui infetti si possono dimostrare, con particolari metodiche (diffusione in gel, immunofluorescenza), anticorpi specificamente rivolti contro l'agente etiologico della malattia.

Trasmissibile anche sperimentalmente nell'uomo (incubazione di qualche settimana), l'infezione sembra facilitata da un deficit immunitario e la sua diffusione dall'uso di corticosteroidi e di citostatici. Nei bambini si è data importanza a contagi in piscina; negli adulti, per le forme localizzate ai genitali, al contagio sessuale.

Istologia

L'epidermide appare ipertrofica e iperplasica e nel suo contesto si rinvengono formazioni denominate «lobuli piriformi» (con l'apice all'esterno), costituite da cheratinociti allargati, infarciti di corpi inclusi citoplasmatici (*corpi del mollusco*), che appaiono come masserelle eosinofile (basofile negli strati epidermici più alti), Feulgen-positive, contenenti il materiale virale, e che nel corneo si raggruppano, al centro di una piccola cavità, in un corpicciuolo rotondo che, come si è detto, può essere facilmente spremuto fuori.

Diagnosi differenziale

I caratteri descritti — in particolare la possibilità di evidenziare l'ombelicatura, dalla quale si può far uscire, spremendo, il caratteristico corpicciuolo — differenziano questa singolare dermatosi dalle verruche, dai papillomi, dal *lichen ruber planus*, dall'epitelioma e dal cheratoacantoma.

Terapia

L'escissione con un cucchiaio tagliente in anestesia locale (cloruro di etile) o perfino la spremitura manuale, seguita dalla medicazione del fondo con alcol iodato, sono spesso sufficienti a risolvere il problema, ma è opportuno un controllo per le possibili recidive. Raramente si hanno esiti cicatriziali, anche in rapporto a complicanze piogeniche. Non è consigliabile aspettare la regressione spontanea delle lesioni, che può avvenire dopo mesi o anni, eventualmente dopo un'ampia diffusione.

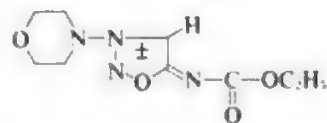
Bibliografia

Epstein W. L. *et al.*, *Invest. Dermatol.*, 1973, **60**, 73.
Lever F. W., *Histopathology of the Skin*, 1967, Lippincott, Philadelphia.
Postlethwaite R., *Arch. Environ. Health*, 1970, **21**, 432.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1979, Blackwell, Oxford.

EMILIANO PANCONESI

MOLSIDOMINA

F. *molsidomine*. - I. *molsidomin*; *morsydomine*. - T. *Molsidomin*. - S. *molsidomina*.

La molsidomina [N-carbossi-3-morfolino-sidnon-imina-etil-estere] (Molsidolat®) si presenta sotto forma di una polvere bianca cristallina, quasi inodora; facilmente solubile in cloroformio; solubile in etanolo, metanolo, acetato di etile; poco solubile in acqua e acetone; molto poco solubile in etere.

Numerose ricerche farmacologiche, condotte nell'animale e nell'uomo con diversi modelli sperimentali, documentano che la m. riduce il lavoro cardiaco mediante un'azione di sgravio dell'emodinamica cardiaca. A tale effetto la m. perviene non con un'azione diretta sulla funzionalità cardiaca, bensì provocando aumento della capacità del sistema venoso.

Le modificazioni indotte dalla m. a carico dei parametri di funzionalità ventricolare, globalmente definiti nella riduzione del *preload* e dell'*afterload*, determinano pertanto riduzione del lavoro e quindi del consumo di ossigeno per il miocardio, nonché miglioramento dell'irrorazione nei capillari subendocardici, senza variazioni significative della pressione arteriosa (vi è una tendenza alla diminuzione della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica) e senza compromissione della funzionalità cardiaca. La m. non determina infatti significative variazioni

della frequenza (tachicardia riflessa) e della contrattilità cardiaca (effetto inotropo negativo).

La m. è rapidamente e completamente assorbita dopo somministrazione sia sublinguale che orale (tra le due modalità di somministrazione non vi sono apprezzabili differenze cinetiche). La concentrazione ematica di m., dopo somministrazione di 2 mg, raggiunge il picco massimo dopo 30-60 min. Nella fase successiva il livello plasmatico decresce gradualmente fino alla 6ª h. Il farmaco è rapidamente metabolizzato ed eliminato, per cui non determina accumulo.

La via metabolica seguita dal farmaco ascrive al fegato il ruolo fondamentale per i processi di biotrasformazione. Il 90-95% dei metaboliti della m. è eliminato per via renale, il 3-4% attraverso le feci.

La DL_{50} nel topo (700-930 mg/kg), nel ratto (760-1400 mg/kg) e nel coniglio (400 mg/kg) indica che la tossicità della m. è molto scarsa, anche in relazione alla dose terapeutica. Gli studi di tossicità cronica, condotti in varie specie animali con dosi giornaliere pari a 100-400 volte quelle terapeutiche, non hanno evidenziato variazioni dei parametri ematochimici né alterazioni istologiche degne di nota. Anche negli studi di teratogenesi, cancerogenesi e mutagenesi non è stato riscontrato alcun reperto di significato patologico.

In clinica la m. è molto ben tollerata anche per periodi molto prolungati. L'incidenza degli effetti collaterali imputabili alla sua somministrazione è molto bassa. All'inizio del trattamento con m. può manifestarsi, occasionalmente, cefalea, che si risolve nel corso della terapia; oltre i 6 mg al giorno, la cefalea è però pressoché costante.

La m. è indicata nella profilassi e nella terapia della cardiopatia ischemica (*angina pectoris*) e come coadiuvante nella terapia di mantenimento dell'infarto del miocardio. La sua efficacia terapeutica si concretizza nell'aumento della tolleranza allo sforzo nei pazienti coronaropatici, nel miglioramento del tracciato elettrocardiografico ischemico, nella riduzione della frequenza degli attacchi anginosi e del consumo di nitroglicerina. Si tratta però di un farmaco che richiede una più ampia conferma clinica della sua efficacia terapeutica.

La dose ottimale di m. può essere «modulata» per ciascun paziente in rapporto al diverso grado di severità dell'insufficienza coronarica. Il *range* posologico contempla la somministrazione giornaliera minima di 2 mg (1/2 compressa 2 volte al dì) e massima di 6 mg (1 compressa 3 volte al dì).

Bibliografia

Lochner W., Bender F. eds., *Molsidomin. Neue Aspekte in der Therapie der ischämischen Herzerkrankung*, 1979, Urban & Schwarzenberg, München.
Majid P. A. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1980, **302**, 1.
Takeshita A. *et al.*, *Circulation*, 1977, **55**, 401.

AGOSTINO CARANDENTE

MONGOLISMO: v. DOWN, SINDROME DI (V, 610).

MONILETHRIX: v. APLASIA MONILIFORME (II, 543).

MONILIASI: v. CANDIDOSI (III, 631); MUGHETTO; v. anche: CANDIDA GENERE (III, 628).

MONITORAGGIO: v. STRUMENTAZIONE BIOMEDICA; TELEMETRIA.

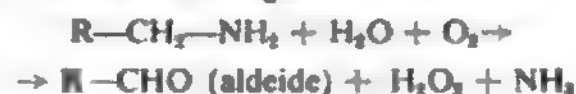
MONOAMINOSSIDASI, INIBITORI DELLE

F. *inhibiteurs des monoamine-oxidases.* - I. *monoamine oxidases' inhibitors.* - T. *Monoaminoxidasen Inhibitoren.* - S. *inhibitores de las monoaminooxidasas.*

SOMMARIO

Generalità

I farmaci inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) sono caratterizzati dall'inibizione che esplicano, sia a livello centrale che periferico, sulle monoaminossidasi (MAO). Questi enzimi catalizzano la deaminazione ossidativa delle catecolamine, della serotonina e di diverse altre monoamine secondo la seguente reazione:

$$R{-}CH_2{-}NH_2 + H_2O + O_2 \rightarrow$$
$$\rightarrow R{-}CHO \text{ (aldeide)} + H_2O_2 + NH_3$$

R—CHO viene ridotto a $R{-}CH_2OH$ (alcol) da parte di un'aldeido-riduttasi, oppure ulteriormente ossidato a R—COOH (acido) da parte di un'aldeido-deidrogenasi.

Le MAO sono largamente distribuite nei tessuti animali, soprattutto nel fegato. L'enzima è localizzato per la maggior parte nella membrana esterna dei mitocondri e solo in minima parte nei microsomi. Nel cervello e negli organi ricchi di innervazione simpatica la MAO è contenuta per la maggior parte all'interno delle terminazioni nervose monoaminergiche; in altri tessuti, come le ghiandole salivari e il fegato, la MAO è presente anche al di fuori dei neuroni.

Proprietà fisicochimiche delle MAO

Le più recenti osservazioni suggeriscono l'esistenza di diversi isoenzimi. In effetti sono stati separati dal cervello di ratto e di uomo quattro tipi di MAO. I diversi isoenzimi, oltre che per migrazione elettroforetica, si differenziano anche per specificità verso i substrati e gli inibitori. Le diversità tra gli isoenzimi sarebbero da attribuire ad una componente lipidica presente nella molecola enzimatica. Con l'uso di inibitori selettivi, quali la clorgilina e il deprenil, si sono differenziate due classi di enzimi, denominate tipo A e B. La clorgilina inibisce selettivamente l'enzima di tipo A e provoca un aumento delle concentrazioni cerebrali di noradrenalina (NA), serotonina (SE) e dopamina (DA). Il deprenil inibisce invece l'enzima di tipo B e fa aumentare solo i livelli cerebrali di DA. Evidentemente la NA e la SE sono metabolizzate solamente dall'enzima di tipo A, mentre la DA viene metabolizzata da entrambi i tipi.

Lo studio dell'enzima purificato ha dimostrato che la MAO è una flavoproteina, cioè una molecola contenente un gruppo prostetico flavinico. Si ritiene inoltre che la molecola contenga uno o più gruppi SH essenziali all'attività enzimatica. Infatti, sostanze quali il *p*-cloromercuribenzoato, capaci di reagire con i gruppi SH, ne inibiscono l'attività. Controversa è invece la questione riguardante la presenza o meno dello ione Cu^{2+} nella molecola dell'enzima.

Fisiologia delle MAO

Il principale ruolo fisiologico che viene attribuito alle MAO è quello di inattivare le monoamine all'interno delle terminazioni nervose. Questi neurotrasmettitori, dopo essere stati sintetizzati, vengono normalmente immagazzinati all'interno di vescicole citoplasmatiche che li proteggono dall'inattivazione da parte delle MAO. Le MAO metabolizzano quella quota del neuromediatore

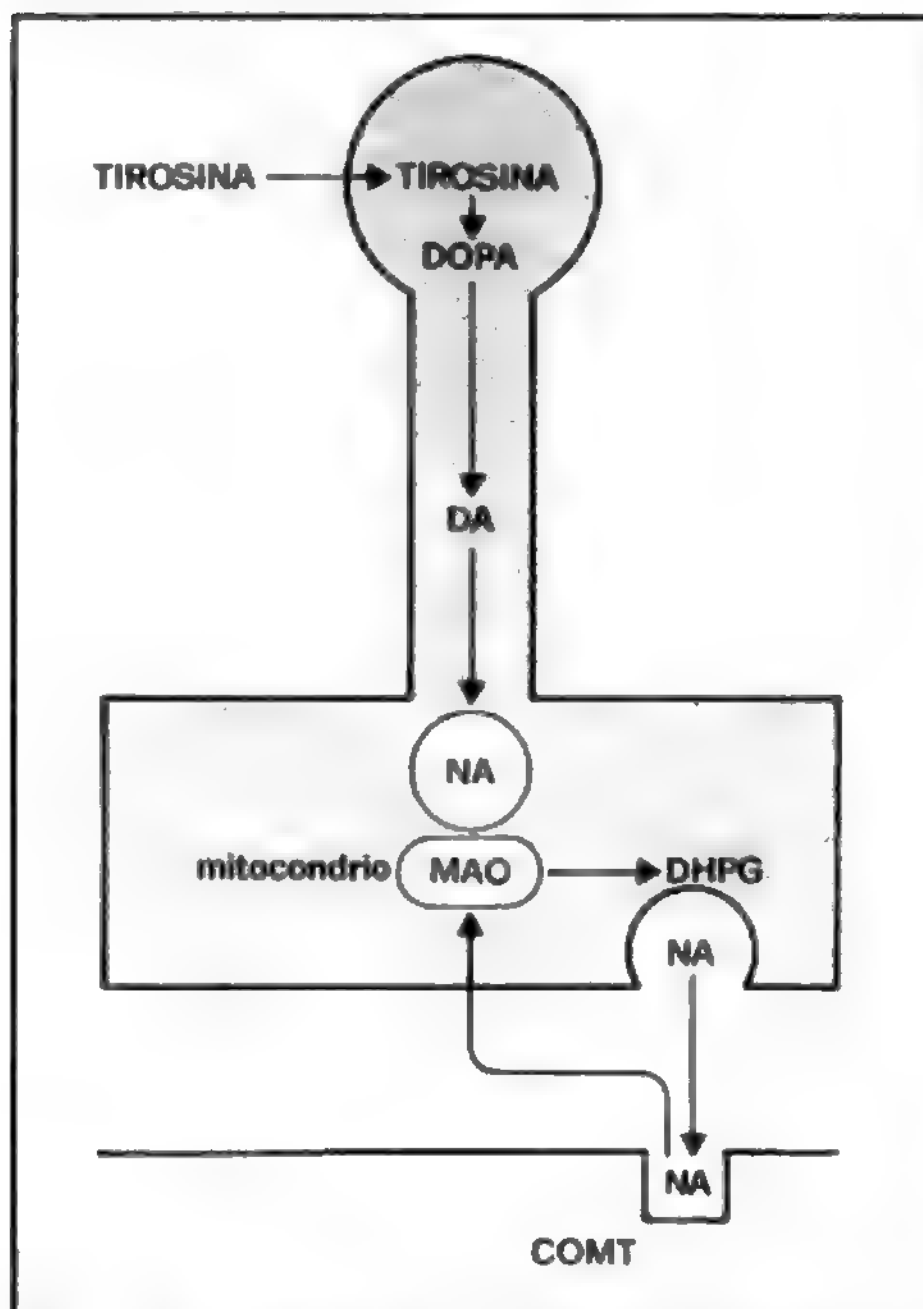



Fig. 1. Rappresentazione schematica di una sinapsi noradrenergica e della metabolizzazione da parte della MAO del mediatore (NA). Analoghi meccanismi operano nelle sinapsi serotoninergica e dopaminergica. DOPA) 3-4-diidrossifenilalanina; DA) dopamina; NA) noradrenalina; DHPG) glicole diidrossifeniletilenico; COMT) catecol-*o*-metiltransferasi.

che non è immagazzinata nelle vescicole e cioè sia quelle monoamine che da queste diffondono nel neuroplasma, sia quelle che, liberate dall'impulso nervoso nello spazio sinaptico, vengono poi ricatturate dalla terminazione nervosa stessa per essere inattivate (fig. 1).

Nel S.N.C. le aldeidi derivanti dal metabolismo della DA e della SE sono ulteriormente ossidate ad acidi. Solo parte dell'aldeide derivante dal metabolismo della NA viene ossidata ad acido, mentre la maggior parte viene ridotta ad alcol (glicoli) da un'aldeido-riduttasi specifica per le aldeidi β-idrossilate. Le catecolamine e i prodotti della loro deaminazione vengono metilati nell'ossidrile in posizione 3 dell'anello benzenico da parte della catecol-*o*-metiltransferasi (COMT), un enzima che si trova prevalentemente all'esterno dei neuroni (Axelrod, 1963).

I principali cataboliti della NA nel S.N.C., originati dall'azione della MAO e/o della COMT, sono il glicole diidrossifeniletilenico (DHPG), il glicole 3-metossi-4-idrossifeniletilenico (MHPG) e l'ac. 3-metossi-4-idrossimandelico (VMA). L'ac. 3-4-diidrossifenilacetico (DOPAC) e l'ac. omovanillico (HVA) sono i principali metaboliti della DA. Solo il secondo si trova nel liquido cefalorachidiano. Il principale metabolita della SE è l'ac. 5-idrossiindolacetico (5-HIAA) (fig. 2).

Oltre alle monoamine endogene, le MAO epatiche e intestinali deaminano diverse monoamine esogene provenienti dalla dieta, come la tiramina, la triptamina e la feniletilamina, che sarebbero tossiche qualora arrivassero in circolo in alte concentrazioni.

Poiché si è osservato che le MAO sono localizzate anche nelle pareti dei vasi sanguigni, si ritiene che esse partecipino al mantenimento della barriera ematoencefalica e, in generale, svolgano un ruolo di protezione dei tessuti nei riguardi delle amine circolanti.

Inibitori delle MAO

I farmaci inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) vengono usati soprattutto nella terapia della depressione. Essi esplicherebbero la loro azione antidepressiva impedendo alle MAO di distruggere le catecolamine e la serotonina nel S.N.C. Si ritiene infatti che un deficit di queste amine abbia un ruolo importante nella patogenesi della depressione.

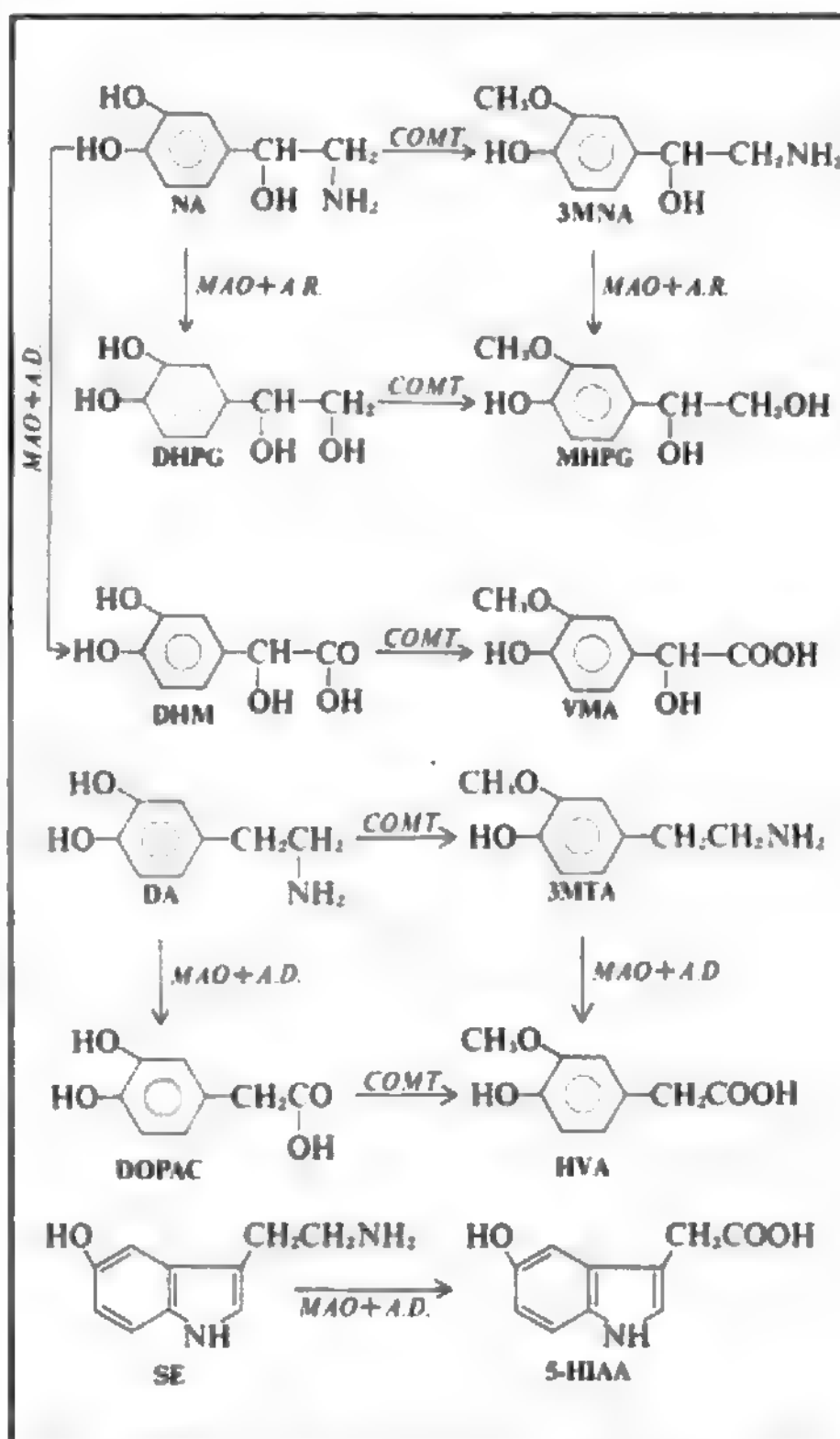



Fig. 2. Degradazione delle catecolamine (NA, DA) e della serotonina (SE) da parte della MAO e di altri enzimi. A.R.) Aldeido-riduttasi; A.D.) aldeido-deidrogenasi; DHPG) glicole diidrossifeniletilenico; MHPG) glicole 3-metossi-4-idrossifeniletilenico; VMA) ac. 3-metossi-4-idrossimandelico; 3MTA) 3-metossitiramina; DOPAC) ac. 3-4-diidrossifenilacetico; HVA) ac. omovanillico; 5-HIAA) ac. 5-idrossiindolacetico; DHM) ac. 3-4-diidrossimandelico; 3MNA) 3-*o*-metilnoradrenalina; COMT) catecol-*o*-metiltransferasi.

L'introduzione degli inibitori delle MAO nella terapia della depressione risale al 1952, quando si osservò che l'iproniazide, somministrata come farmaco antitubercolare, provocava nei pazienti miglioramento dell'umore ed euforia. Quasi contemporaneamente si scoprì che l'iproniazide era una sostanza capace di inibire le MAO. Da allora sono stati sintetizzati numerosi composti ad attività anti-MAO.

Chimica

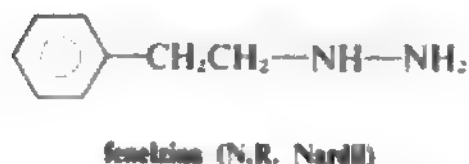
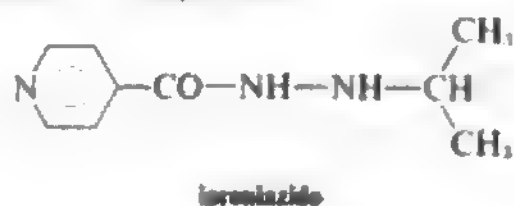
I principali IMAO classici vengono suddivisi dal punto di vista della loro struttura chimica in diversi gruppi: 1) idrazine e idrazidi, 2) propargilamine, 3) ciclopropilamine, 4) β-carboline.

Al primo gruppo appartengono iproniazide, isocarbossazide, fenelzina e feniprazina.

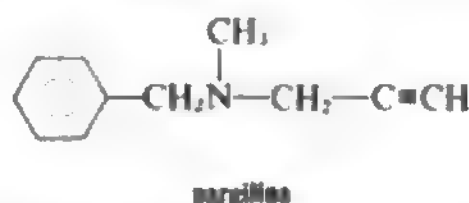
C_5H_4N—CO—NH—NH—CH(CH_3)$_2$

iproniazide

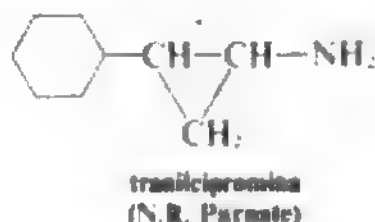
C_6H_5—CH_2CH_2—NH—NH_2

fenelzina (N.R. Nardil)

Il gruppo delle propargilamine è rappresentato da pargilina, clorgilina e deprenil.

C_6H_5—CH_2N(CH_3)—CH_2—C≡CH

pargilina

La tranilcipromina appartiene al gruppo delle ciclopropilamine.

C_6H_5—CH—CH—NH_2 (anello con CH_2)

tranilcipromina (N.R. Parnate)

Alle β-carboline appartengono l'armina e l'armalina che, a differenza degli altri IMAO, sono inibitori reversibili (v. ARMINA E DERIVATI).

Tutti gli IMAO usati in clinica hanno la capacità di inibire in modo irreversibile la MAO sia *in vivo* che *in vitro*. Infatti, l'inibizione dipende dal fatto che la sostanza si lega stabilmente ai siti attivi dell'enzima, per cui questo perde la capacità di attaccare il substrato.

Farmacocinetica

Gli IMAO vengono somministrati per via orale e sono, in genere, rapidamente assorbiti dal tubo gastroenterico.

Nonostante che la loro azione sia irreversibile, per ottenere una buona risposta clinica è necessario che gli IMAO vengano somministrati giornalmente. È probabile che questo sia dovuto alla necessità di inibire quella quota di enzima che quotidianamente viene rigenerata.

Effetti biochimici e meccanismo d'azione

Il blocco della MAO produce all'interno dei neuroni del S.N.C. e di quello periferico un aumento dei livelli di DA, NA e SE (Kopin, 1964). L'accumulo di queste amine è autolimitante, perché l'aumento delle concentrazioni dei neuromediatori dentro il neurone produce, attraverso un meccanismo di *feedback* negativo, un'inibizione della loro sintesi.

Non è chiaro perché, nei pazienti depressi, l'effetto clinico si manifesti in genere non prima di 2 o 3 settimane di terapia, fatta eccezione per la tranilcipromina che, per via della sua azione simil-anfetaminica (Atkinson e Ditman, 1965), agisce più rapidamente. Alcuni hanno spiegato la latenza col fatto che l'effetto antidepressivo si manifesterebbe solo quando l'accumulo di monoamine, dopo ca. 2 settimane di trattamento, ha raggiunto il suo massimo.

Recentemente è stato osservato che il trattamento cronico con gli IMAO (come pure quello con gli antidepressivi triciclici o con l'elettroshock) rende i recettori della NA, nel S.N.C. del ratto, meno sensibili all'azione del loro neurotrasmettitore. È stato perciò suggerito che l'effetto antidepressivo degli IMAO sarebbe dovuto all'iposensibilità dei recettori noradrenergici, secondaria alla loro cronica stimolazione da parte di un eccesso di NA non metabolizzata. Tale ipotesi spiegherebbe la latenza nella comparsa dell'effetto terapeutico dei trattamenti antidepressivi (Vetulani *et al.*, 1976). È chiaro che questa ipotesi, contrariamente a quelle classiche, attribuisce un ruolo «depressivo» alla noradrenalina.

Un altro effetto del blocco delle MAO è l'accumulo all'interno dei neuroni adrenergici periferici di falsi neuromediatori, come l'octopamina, che deriva dalla β-idrossilazione della tiramina, e che in condizioni normali viene rapidamente catabolizzata dalle MAO. L'accumulo di octopamina è stato considerato per spiegare l'effetto ipotensivo degli IMAO: essa sarebbe liberata al posto della noradrenalina dalle terminazioni adrenergiche.

Tuttavia altri effetti degli IMAO vengono ritenuti responsabili del loro effetto ipotensivo. Tra questi la loro capacità, con un meccanismo simile a quello del bretilio, di bloccare la liberazione di NA dalle terminazioni simpatiche periferiche; l'induzione di subsensitività a livello dei recettori adrenergici periferici; l'aumento dell'inibizione noradrenergica nel nucleo del tratto solitario (Gessa *et al.*, 1963; Puig *et al.*, 1972; De Jong, 1974).

Effetti collaterali

Gli IMAO hanno numerosi effetti collaterali, alcuni dei quali molto pericolosi. Il più grave è senza dubbio l'*epatite necrotica acuta*, che ha un quadro sintomatologico e istologico simile a quello dell'epatite virale, ma un decorso più grave e una prognosi più severa. I pazienti con precedenti anamnestici di epatopatie devono essere pertanto esclusi da un trattamento con IMAO, e la comparsa di ittero in soggetti sotto terapia con questi farmaci richiede la loro immediata sospensione. L'iproniazide, non più nell'uso clinico, e i derivati idrazinici sembrano forniti della maggiore epatotossicità, mentre il gruppo dei non-idrazinici ne è praticamente sprovvisto. La struttura idrazinica sembra infatti essere la responsabile di questo grave effetto.

L'*ipotensione ortostatica* costituisce uno dei più frequenti inconvenienti in corso di terapia con IMAO, tuttavia l'effetto ipotensivo è stato sfruttato nel trattamento dell'ipertensione. Talvolta esso è molto intenso e può causare vertigini, capogiri e lipotimie. È un effetto comune agli idrazinici e ai non-idrazinici.

Un altro effetto collaterale molto frequente è la *cefalea*, che nel caso di trattamento con tranilcipromina può dare luogo ad un quadro talmente grave e complesso da simulare talora un'emorragia subaracnoidea. L'incidenza

di questa sindrome è fortunatamente molto bassa e sembra dovuta ad ipersensibilità individuale.

Gli *effetti psichici indesiderati*, attribuiti ad un eccesso di stimolazione a livello del S.N.C. consistono in insonnia, raramente allucinazioni e confusione e in sindromi di tipo ipomaniacale o maniacale, le quali si manifestano soprattutto in pazienti con precedenti anamnestici di questo tipo.

Tra gli *effetti neurologici* sono stati segnalati i tremori, le convulsioni, l'iperreflessia, i cloni e le nevralgie. Queste ultime sembrano dovute ad una deficienza di piridossina, sebbene regrediscano solo raramente con la somministrazione di questa vitamina.

Altri effetti collaterali sono: l'inibizione dell'eiaculazione, l'impotenza sessuale, la difficoltà ad urinare, la stipsi, la secchezza delle fauci, l'annebbiamento del *visus*, l'iperidrosi, gli edemi malleolari, l'aumento del peso corporeo, la debolezza e l'affaticabilità, le eruzioni cutanee maculopapulari.

Interazione con altri farmaci e sostanze

Dal punto di vista comportamentale la somministrazione acuta di IMAO non produce negli animali da esperimento apprezzabili modificazioni. Invece gli IMAO possono modificare notevolmente l'azione di altri farmaci. L'esempio più significativo è quello della reserpina, che in animali normali produce una marcata sedazione, mentre diventa eccitante in animali pretrattati con IMAO.

Gli IMAO inoltre potenziano l'effetto delle monoamine esogene e dei loro precursori, come ad es. la L-DOPA e il 5-idrossitriptofano. Di particolare interesse pratico è il potenziamento degli effetti cardiovascolari della tiramina, poiché questa amina è contenuta in numerosi cibi.

Infatti i pazienti sotto trattamento con IMAO che ingeriscono determinati cibi o bevande contenenti la tiramina, o farmaci che potenziano la trasmissione monoaminergica, come ad es. gli antidepressivi triciclici, possono andare incontro a pericolose crisi ipertensive con sintomatologia simile a quella che si riscontra nel feocromocitoma (Marley e Blackwell, 1970). Sebbene raramente, le crisi ipertensive possono provocare delle emorragie cerebrali fatali. Perciò sono da sconsigliare ai pazienti sotto terapia con IMAO i cibi e le bevande contenenti tiramina, come ad es. certi tipi di formaggio (specialmente quelli fermentati), il vino Chianti, i fichi secchi, il fegato di pollo, la birra, le aringhe, etc. Inoltre, per le suddette ragioni, nella terapia delle depressioni è pericoloso associare gli IMAO agli antidepressivi triciclici. Attualmente, tuttavia, qualche A. sostiene che tale associazione, in mani esperte, possa essere adoperata con successo in certe forme di depressione (Shopsin e Kline, 1974).

Poiché l'inibizione dell'enzima persiste per almeno 10-14 giorni dopo interruzione del trattamento con IMAO, occorre sospendere gli IMAO per tale periodo di tempo prima di somministrare antidepressivi triciclici o di consentire al paziente l'assunzione dei cibi contenenti tiramina.

Gli IMAO inoltre interferiscono nel metabolismo di numerosi farmaci. Essi potenziano gli effetti sul S.N.C. dei barbiturici, dell'alcol, degli analgesici, degli anticolinergici. L'uso contemporaneo degli IMAO con la meperidina può provocare una grave reazione iperpiretica; prudenza deve essere usata nell'uso di altri oppioidi.

Per questi motivi i pazienti sotto terapia con IMAO, che abbiano bisogno di assumere altri farmaci, devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza medica.

Intossicazione acuta

L'intossicazione acuta da sovradosaggio di IMAO è caratterizzata da iperpiressia, depressione respiratoria, marcata ipotensione oppure ipertensione, agitazione, allucinazioni, iperreflessia, convulsioni. La sindrome può non manifestarsi prima di 12 h dall'ingestione del farmaco e può durare per almeno una settimana dopo l'assunzione dell'ultima dose. Il malato va dunque tenuto in reparti specializzati e la terapia dovrà tener conto della sua ipersensibilità ai farmaci.

Uso clinico

Benché vi siano ancora pareri discordi, numerosi studi controllati indicano che gli IMAO sono efficaci nella terapia della depressione (Davis *et al.*, 1968). Tuttavia la loro azione si è dimostrata inferiore a quella degli antidepressivi triciclici e alla terapia elettroconvulsivante. Per questo motivo, e anche a causa dei numerosi e talvolta pericolosi effetti collaterali degli IMAO, oggi, nella pratica clinica, a questi farmaci vengono generalmente preferiti gli antidepressivi triciclici.

La maggior parte delle osservazioni indicano che i pazienti sofferenti di depressioni non-endogene (atipiche, nevrotiche, reattive, etc.) e di nevrosi fobiche sono quelli che meglio rispondono agli IMAO. Per questo motivo risulta di estremo interesse, per la strategia terapeutica, la caratterizzazione nosografica del gruppo di pazienti che più si giovano degli IMAO.

Gli studi più recenti tendono ad individuare dei parametri biochimici comuni nel gruppo dei pazienti che rispondono al trattamento con IMAO, quali il grado di inibizione delle MAO piastriniche, o la rapidità di inattivazione metabolica degli IMAO del tipo idrazinico, un parametro che sembra essere geneticamente determinato.

Un altro elemento d'importanza fondamentale nella risposta alla terapia con IMAO è il dosaggio adeguato del farmaco. Si ritiene infatti che molti insuccessi delle terapie con IMAO siano dovuti all'uso di un dosaggio troppo basso, per timore degli effetti collaterali (Robinson *et al.*, 1978).

Nella pratica clinica, oggi, l'opinione prevalente è che gli IMAO non debbono essere mai usati come farmaci di prima scelta, ma che si debba ricorrere ad essi solo se la terapia con triciclici si sia rivelata inefficace. In Italia sono in commercio l'isocarbossazide (N.R.: Marplan; 10 mg *per os* tre volte al dì); la fenelzina (N.R.: Nardil; 25 mg *per os* tre volte al dì); la tranilcipromina fa parte con la trifluoperazina della specialità medicinale Parmodalin® (v. ANTIDEPRESSIVI FARMACI, II, 253).

Bibliografia

Atkinson R. M., Ditman K. S., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1965, **6**, 631.
Axelrod J., in Varley H., Gowenlock A. M. eds., *The Clinical Chemistry of Monoamines*, 1963, Elsevier, Amsterdam.
Costa E., Sandler M. eds., *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, vol. 5, 1972, Raven, New York.
Davis J. *et al.*, in Efron D. H. ed., *Psychopharmacology. A Review of Progress*, 1968, Public Health Service Publication, New York.
De Jong W., *Eur. J. Pharmacol.*, 1974, **29**, 179.
Gessa G. L. *et al.*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1963, **107**, 935.
Kopin I. J., *Pharmacol. Rev.*, 1964, **16**, 179.
Marley E., Blackwell B., *Adv. Pharmacol. Chemother.*, 1970, **8**, 185.
Puig M. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1972, **182**, 130.
Robinson D. S. *et al.*, in Lipton M. A., Di Mascio A., Killam K. F. eds., *Psychopharmacology: A Generation of Progress*, 1978, Raven, New York.
Shopsin B., Kline N. S., *J. Pharmacol.*, 1974, **5**, 103.
Vetulani J. *et al.*, *J. Neurochemistry*, 1976, **27**, 661.

GIAN LUIGI GESSA E GINO SERRA

MONOCITOSI

F. *monocytose*. - I. *monocytosis*. - T. *Monozytose*. - S. *monocitosis*.

In condizioni normali la percentuale di monociti nel sangue periferico oscilla da 0 a 9%. Tenendo conto, però, dell'ampia variabilità del numero dei leucociti circolanti, molti AA. ritengono più logico e comprensibile esprimere questo parametro come valore assoluto. Tale valore è di 1000-1200 cellule per mm³ nelle prime due settimane di vita, con un graduale declino nel corso dell'infanzia, fino a raggiungere i 300-450 elementi nell'età adulta. La grande maggioranza degli AA. parla di *monocitosi* in presenza di conte superiori a 750 monociti per mm³ nel bambino e a 500 nell'adulto. Quest'ultimo valore viene elevato fino a 800 cellule/mm³ da Bessis e Linman.

Nella tab. I abbiamo elencato le principali condizioni morbose in cui è stata segnalata la presenza di m.

A commento va rilevato che in indagini recenti non è stata confermata la frequente associazione tra m. e malattie infettive, in particolare la tbc, segnalata invece nel passato, e ciò probabilmente in parte per il modificarsi del quadro dei processi infettivi, in parte anche per l'uso più diffuso di esprimere il numero dei monociti in valore assoluto.

Un aumento significativo dei monociti è stato invece osservato in corso di endocardite batterica subacuta, e in numerosi casi di febbre di origine sconosciuta. Una m. transitoria è spesso presente nelle fasi di risoluzione di processi infettivi acuti.

Una m. persistente è stata segnalata in molti casi di preleucemia esitati successivamente in leucemia monocitaria o mielocitaria acuta. M. si osserva regolarmente e persistentemente nel corso di stati neutropenici. Un numero normale o aumentato di monociti nella fase acuta dell'agranulocitosi è considerato un indice di prognosi favorevole.

In tutte le varietà di linfoma, è stata segnalata un'associazione con m.; per quanto riguarda il morbo di Hodgkin, ciò è stato rilevato nel 10-40% dei casi, senza alcun significato prognostico.

Per ciò che riguarda le collagenopatie, va rilevato che una m. non è comune nel corso di queste condizioni morbose, anche se nel lupus eritematoso sistemico ne è stata segnalata l'associazione fin nel 10% dei casi.

Una m. è infine frequente in corso di neoplasie maligne non ematologiche senza alcuna correlazione con la presenza o meno di metastasi (nel 62% dei casi in una casistica!).

Una m. fittizia è stata osservata in strisci periferici prelevati da polpastrelli di soggetti affetti da malattie vascolari periferiche, ad es. la sindrome di Raynaud.

RED.

TAB. I. CAUSE DI MONOCITOSI
(da Cassileth, modificata)

1. Disordini ematologici:
a) preleucemia;
b) leucemie acute e croniche;
c) morbo di Hodgkin e linfomi non-Hodgkin;
d) sindromi mieloproliferative: policitemia vera, metaplasia mieloide;
e) mieloma multiplo;
f) neutropenia: agranulocitosi di etiologia diversa, neutropenia ciclica, granulocitopenia cronica dell'infanzia, neutropenia cronica familiare benigna, agranulocitosi infantile genetica, neutropenia ipoplastica cronica;
g) altri disordini ematologici: anemie emolitiche, anemie ipocromiche, anemie sideroblastiche, porpora trombocitopenica idiopatica, reticolosi istiocitaria midollare.
2. Collagenopatie: artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, arterite temporale, miosite, poliarterite nodosa.
3. Neoplasie maligne.
4. Infezioni: mononucleosi infettiva, endocardite batterica subacuta, sifilide, etc.
5. Febbre di origine sconosciuta.
6. Disordini gastrointestinali: sprue, colite ulcerosa cronica, enterite regionale.
7. Varie: avvelenamento da tetracloroetano, malattia di Hand-Schüller-Christian, postsplenectomia.

MONOCLONALI ANTICORPI

F. *anticorps monoclonaux*. - I. *monoclonal antibodies*. - T. *monoklonale Antikörper*. - S. *anticuerpos monoclonales*.

SOMMARIO

Introduzione

I campi di applicazione e le prospettive della sierologia tradizionale sono sempre stati limitati dalla natura policlonale della risposta immunitaria. Gli antisieri convenzionali, infatti, contengono i prodotti di numerosi e differenti cloni di cellule secernenti anticorpi e sono costituiti da diverse classi e sottoclassi di immunoglobuline dirette contro vari determinanti antigenici. D'altra parte, l'impossibilità di coltivare *in vitro* le cellule del sistema immunitario deputate alla sintesi delle immunoglobuline ha impedito di ottenere popolazioni cellulari omogenee da utilizzare per la produzione *in vitro* di specifiche molecole anticorpali.

Per questi motivi, la scoperta (Köhler e Milstein, 1975) che una parte degli ibridi ottenuti dalla fusione tra cellule di una linea continua di mieloma murino e cellule spleniche di topi immunizzati si moltiplicavano e producevano *in vitro* anticorpi omogenei specifici per l'agente immunizzante ha rappresentato una svolta fondamentale nella storia dell'immunologia moderna. In effetti, l'utilizzazione delle tecniche di ibridizzazione cellulare allo scopo di «immortalare» e propagare cloni cellulari produttori di singole molecole anticorpali e la conseguente disponibilità di grandi quantità di anticorpi omogenei specifici per singoli determinanti antigenici (*anticorpi monoclonali*) ha rivoluzionato molti settori della ricerca biologica di base e aperto nuove possibilità per lo studio, la diagnosi e la terapia di numerose malattie.

Cenni sugli ibridi di cellule somatiche

La messa a punto delle tecniche di ibridizzazione cellulare risale a molti anni prima del fondamentale lavoro di Köhler e Milstein. Infatti, già nel 1961 era stata dimostrata la possibilità di fusione spontanea *in vitro* di cellule somatiche (Barski *et al.*) e, nel 1964, Littlefield aveva elaborato un terreno colturale che permetteva la crescita selettiva degli ibridi derivati dalla fusione di cellule con particolari deficienze enzimatiche. Successivamente, l'introduzione del virus Sendai inattivato e, soprattutto, del polietilenglicole (PEG) (Pontecorvo, 1975) come agenti

facilitanti la fusione cellulare, e di vari sistemi selettivi per le cellule ibride, hanno portato all'impiego degli ibridi somatici in svariati campi della biologia cellulare e della genetica. In particolare, è nota la fondamentale importanza degli ibridi cellulari interspecifici uomo-topo per l'individuazione della localizzazione cromosomica di numerosi geni umani, e l'uso degli ibridi somatici per lo studio della regolazione cellulare dell'espressione genica (Croce *et al.*, 1979; Owerbach *et al.*, 1980).

D'altra parte, la produzione di a. m. è la diretta — anche se relativamente casuale — conseguenza della realizzazione, agli inizi degli anni '70, degli ibridi tra cellule mielomatose per lo studio della biochimica delle immunoglobuline e della regolazione genetica della secrezione anticorpale. Queste ricerche hanno permesso, tra l'altro, di scoprire, sia la codominanza di espressione dei geni che codificano per le catene anticorpali, cioè la produzione da parte dell'ibrido di tutte le catene polipeptidiche sintetizzate da ciascuna cellula parentale (Margulies *et al.*, 1977), sia il fenomeno della casuale ridistribuzione delle varie catene polipeptidiche, fenomeno che ha complicato la produzione di a. m. fino alla recente produzione di mielomi non secernenti, che tuttavia permettono la secrezione, da parte dell'ibrido, dell'anticorpo codificato dalla cellula parentale splenica (Shulman *et al.*, 1978; Kearney *et al.*, 1979).

Produzione degli anticorpi monoclonali

Le varie fasi della produzione di a. m., esemplificate nella fig. 1, sono descritte dettagliatamente in numerose rassegne (Goding, 1980; Galfrè e Milstein, 1981) e monografie («Curr. Top. Microbiol. Immunol.», vol. 81, 1978); conseguentemente, in questo capitolo ci limiteremo ad esaminare soltanto alcuni punti fondamentali.

Linee cellulari

Come già accennato, la possibilità di immortalare singole cellule secernenti specifici anticorpi, ma incapaci di crescere *in vitro* (quali le cellule spleniche di un animale opportunamente immunizzato), attraverso la fusione con cellule mielomatose, è alla base della produzione degli a. m. Conseguentemente, presupposto fondamentale di questa tecnica è la disponibilità di linee cellulari che non blocchino, una volta ibridizzate, la produzione delle molecole anticorpali specifiche codificate dal genoma della cellula splenica. Questa proprietà è in relazione, soprattutto, con il livello di differenziamento della cellula neoplastica; è noto, infatti, che la fusione tra cellule differenziate e cellule indifferenziate o tra cellule con diversi livelli di differenziazione può estinguere, nell'ibrido, l'espressione delle funzioni proprie della cellula differenziata.

Un'altra caratteristica che queste cellule devono possedere per essere utilizzate nella produzione di a. m. è la deficienza di particolari attività enzimatiche che permettano l'isolamento degli ibridi utilizzando un terreno selettivo. Il sistema di selezione degli ibridi più comunemente utilizzato è infatti basato sulla capacità delle cellule dotate di un normale patrimonio enzimatico di continuare a sintetizzare DNA anche in presenza di un inibitore della normale via biosintetica delle purine e delle pirimidine come l'aminopterina, utilizzando una via metabolica alternativa che, attraverso gli enzimi ipoxantinafosforibosiltransferasi (HPRT) e timidinachinasi (TK) permette di formare nucleotidi a partire dall'ipoxantina e dalla timidina. Conseguentemente, se per la fusione si utilizzano cellule mielomatose carenti nell'una o nell'altra attività enzimatica ($HPRT^-$ o TK^-) e, dopo la fusione, si coltivano le cellule in un terreno selettivo contenente aminopterina, ipoxantina e timidina (terreno *HAT, Hypoxantine-Aminopterin-Thymidine*), soltanto le cellule ibride, che hanno acquisito, da una parte le capacità proliferative della cellula mielomatosa e dall'altra il normale patrimonio enzimatico della cellula splenica, saranno in grado di sopravvivere, mentre le cellule mielomatose non fuse saranno uccise dalla presenza dell'aminopterina; d'altra parte, le cellule spleniche non fuse, anche se non sono uccise dal terreno selettivo, non sono capaci di crescere in coltura e sopravvivono soltanto alcune ore (fig. 1). Alcune linee di mieloma di topo attualmente disponibili per la produzione di a. m. sono elencate nella tab. I.

Immunizzazione

Poiché le linee mielomatose disponibili sono soprattutto di topo e gli ibridi intraspecifici sono i più stabili da un punto di vista cromosomico, il topo è generalmente scelto anche per fornire le cellule spleniche.

I protocolli di immunizzazione dell'animale possono variare a seconda del tipo di antigene utilizzato; in linea generale, si tende ad iperimmunizzare l'animale mediante ripetute stimolazioni antigeniche e a eseguire la fusione 3-4 giorni dopo la somministrazione dell'ultima dose, an-

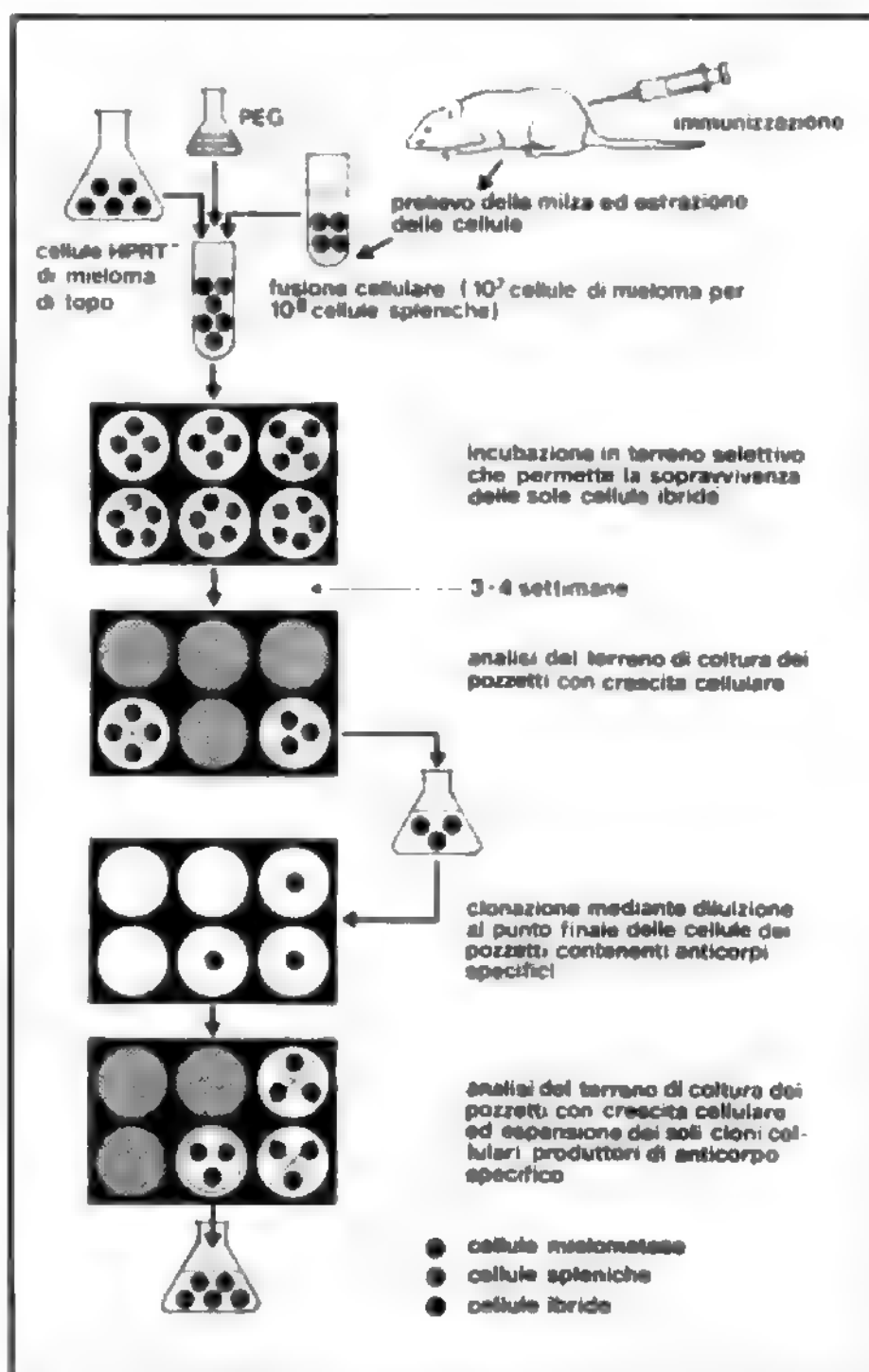



Fig. 1. Esemplificazione schematica di alcune fasi della produzione di a. m. $HPRT^-$) Carenza dell'enzima ipoxantinafosforibosiltransferasi; PEG) polietilenglicole.

TAB. I. ALCUNE LINEE DI MIELOMA MURINO DEFICIENTI NELL'ENZIMA IPOXANTINAFOSFORIBOSILTRANSFERASI (HPRT) COMUNEMENTE IMPIEGATE PER LA PRODUZIONE DI ANTICORPI MONOCLONALI*

Nome	Catene immunoglobuliniche prodotte	Riferimenti bibliografici
P3X 63-Ag8 (X63)	k γ_1	Köhler e Milstein, 1975
P3-NSI-Ag4-1 (NS-1)	k (secrete soltanto dall'ibrido)	Köhler *et al.*, 1976
MPC11-X45 6TG1.7 (MPC 11)	k γ_{2b}	Margulies *et al.*, 1976
X63-Ag-8.653 (NP3)	—	Kearney *et al.*, 1979
Sp2/0-Ag 14 (SP2/0)	—	Shulman *et al.*, 1978

* La deficienza enzimatica viene artificialmente indotta attraverso l'azione di vari agenti mutageni (in genere incubando le cellule, per brevi periodi, in presenza di etilmetansulfonato [EMS]); le cellule mutate ($HPRT^-$) vengono poi selezionate aggiungendo al terreno di crescita un analogo nucleotidico (6-tioguanina) che viene incorporato soltanto dalle cellule $HPRT^+$ e ne provoca la morte.

che se sono stati prodotti a. m. utilizzando cellule spleniche di topi sottoposti a brevissimi procedimenti di immunizzazione (Trucco *et al.*, 1978).

D'altra parte, l'esperienza accumulata nella produzione di centinaia di a. m. ha permesso di confermare un fenomeno già evidente nel lavoro di Köhler e Milstein, che ottennero una percentuale di ibridi secernenti l'anticorpo desiderato molto più elevata (10%) della percentuale di cellule secernenti lo stesso anticorpo presenti nella milza dell'animale (< 1%). In altre parole, la fusione cellulare non è un evento casuale e le cellule in fase di attiva secrezione anticorpale sono quelle che più frequentemente danno origine a ibridi funzionali (Köhler e Shulman, 1978).

Tuttavia, la recente utilizzazione di cellule spleniche di topi MRL/1, affetti da forme gravi di lupus eritematoso sistemico congenito, per produrre a. m. specifici per DNA a doppia e singola elica (Andrzejewski *et al.*, 1980), ha dimostrato la possibilità di ottenere, in particolari situazioni, ibridi secernenti specifici anticorpi anche senza una preventiva immunizzazione.

Fusione cellulare e analisi degli anticorpi monoclonali

Differenze tra i protocolli di fusione dei vari laboratori riguardano il peso molecolare del PEG utilizzato, il rapporto numerico delle cellule da fondere, i tempi della reazione e le modalità di incubazione delle cellule in terreno selettivo nei pozzetti di piastre per micro- o macrocoltura, anche se nessuna variazione di questi fattori ha permesso di incrementare in modo significativo la frequenza con cui si riescono a ottenere ibridi funzionali (3-10 ibridi ogni milione di cellule spleniche, nei sistemi più perfezionati). Di grande importanza, invece, è l'utilizzazione, per la fusione, di cellule di mieloma in fase di crescita esponenziale.

D'altra parte, bisogna tenere presente che, se la fusione tra due cellule e la sopravvivenza e la crescita degli ibridi sono eventi relativamente rari, ancora più raro è ottenere ibridi che producano molecole anticorpali della specificità desiderata. Per questo motivo, una volta ottenuta la crescita di cellule ibride dopo periodi più o meno lunghi (2-4 settimane, in media), è generalmente necessario analizzare il liquido colturale di molti pozzetti prima di individuare i cloni cellulari secernenti a. m. specifici per l'antigene usato per l'immunizzazione. Le tecniche utilizzate per l'analisi qualitativa dei liquidi di coltura degli ibridi variano in relazione al tipo di antigene verso il quale si cerca di ottenere a. m. D'altra parte, nell'utilizzare le tecniche della sierologia convenzionale si deve tener conto del fatto che il comportamento biologico degli a. m. è diverso, in alcuni casi, da quello degli antisieri tradizionali. Infatti, poiché ogni linea cellulare sintetizza soltanto una singola sottoclasse immunoglobulinica, ogni a. m. possiederà soltanto una parte delle attività biologiche presenti in un antisiero eterogeneo; in altre parole, gli a. m. possono non fissare il complemento, non essere

Fig. 2. Autoradiografia di elettroforesi in gel di poliacrilamide: antigeni del virus morbilloso marcati con ^{35}S-metionina precipitati dal siero di un paziente con morbillo atipico (a) e dal liquido di coltura di un clone cellulare secernente a. m. umani specifici per l'antigene nucleocapsidico (b). H) Emoagglutinina virale; P) polipeptide associato con la struttura interna del nucleocapside; NP) principale polipeptide nucleocapsidico; 3) frammento proteolitico dello stesso polipeptide NP. (*Da Croce et al., 1980*).

citotossici, etc. Inoltre, l'assoluta monospecificità di questi reagenti e il fatto di legarsi a un solo determinante dell'antigene può ostacolare le reazioni di immunoprecipitazione che invece necessitano, talvolta, della formazione di una complessa rete di interazioni specifiche (teoria del reticolo). Per questi motivi, vengono utilizzate frequentemente tecniche di analisi più sofisticate, quali l'elettroforesi su gel di poliacrilamide o l'isoelettrofocalizzazione (*isoelectric focusing*) che permettono di identificare le molecole anticorpali o i complessi antigene-anticorpo anche in base a proprietà chimicofisiche (fig. 2).

Clonazione e coltura degli ibridi

Le principali qualità degli a. m., cioè la omogeneità e la monospecificità, derivano dal fatto di essere secreti da una popolazione cellulare (clone) che risulta dalla moltiplicazione di un singolo ibrido, a sua volta ottenuto dalla fusione tra una singola cellula mielomatosa e una singola cellula splenica. La certezza dell'omogeneità della popolazione cellulare e quindi dell'a. m. prodotto, si ottiene attraverso la «clonazione» degli ibridi, che viene eseguita, sia seminando le cellule in uno strato di agar soffice che permette l'isolamento di singole colonie, sia attraverso la tecnica della diluizione al punto finale. Quest'ultima tecnica è basata sul fatto che, se le cellule sono seminate in piccolo numero in singoli pozzetti, la percentuale di pozzetti che presentano crescita cellulare è funzione del numero di cloni presenti in ogni pozzetto. Secondo la distribuzione di Poisson, infatti, $f(0) = e^{-\lambda}$, dove f(0) è la percentuale di pozzetti dove non è presente crescita cellulare e λ il numero medio di cloni per pozzetto; è evidente che, per avere una ragionevole probabilità che in ogni pozzetto sia presente un singolo clone cellulare ($\lambda = 1$) è necessario che almeno il 37% dei pozzetti non presenti crescita cellulare [$f(0) = e^{-1} = 0,37$]. In altre parole, se la percentuale dei pozzetti negativi è alta, è improbabile che nei pozzetti positivi sia presente più di un clone cellulare (Lefkovits e Waldmann, 1979).

Dopo la clonazione, gli ibridomi secernenti l'a. m. con la voluta specificità possono essere mantenuti *in vitro*, in colture progressivamente ampliate, oppure inoculati nella cavità peritoneale di topi istocompatibili. Con quest'ultimo metodo, è possibile ottenere fino a 10-50 mg di anticorpo specifico per ml di siero o di liquido ascitico, mentre, mantenendo gli ibridi in coltura è possibile ricavare fino a 100 μg di anticorpo per ml di terreno.

Applicazioni biomediche degli anticorpi monoclonali

Come è stato già accennato, la monospecificità e la disponibilità quasi illimitata degli a. m., la possibilità di ottenere anticorpi purissimi anche partendo da antigeni non purificati e di identificare antigeni fino a oggi sconosciuti o la cui esistenza era soltanto ipotizzata, sono i fondamenti, oltre che della grande utilità per la ricerca di base, anche delle affascinanti prospettive di impiego clinico di questi anticorpi.

Nella tab. II sono presentate le specificità e i riferimenti bibliografici di alcuni degli a. m. fino a oggi prodotti, dotati di particolare interesse applicativo; bisogna tener presente, tuttavia, che centinaia di a. m. sono stati prodotti dal 1975 a oggi, e che una parte considerevole è attualmente prodotta su scala industriale ed è disponibile sul mercato.

I campi di applicazione degli a. m. sono vastissimi e vanno dalla caratterizzazione di sottopopolazioni linfocitarie alla definizione di nuovi antigeni sulla membrana di varie cellule neoplastiche, all'affinamento delle tecniche di tipizzazione tessutale, alla purificazione di molecole biologiche, alla determinazione di varianti antigeniche virali. D'altra parte, il successo ottenuto trattando con a. m. specifici topi leucemici (Bernstein *et al.*, 1980), la possibilità di legare isotopi radioattivi (Ballou *et al.*, 1979) o molecole citotossiche (Gilliland *et al.*, 1980) ad a. m. specifici per alcune cellule neoplastiche, e la protettività dimostrata nel topo da a. m. anti-virus della rabbia, fanno intravedere la possibilità di un uso ancora più vasto di questi anticorpi nella diagnosi e nel trattamento di leucemie e tumori, nell'immunoprofilassi e immunoterapia di malattie infettive e nel trattamento di alcune malattie autoimmuni.

Tuttavia, queste prospettive sono legate chiaramente alla possibilità di sperimentazione clinica *in vivo* e alla disponibilità di a. m. umani. La produzione di a. m. umani è però ostacolata dalla instabilità degli ibridi interspecifici uomo-topo, dalla rarità delle linee continue di mieloma umano che soddisfino i requisiti già enunciati

TAB. II. SPECIFICITÀ ANTIGENICA DI ALCUNI ANTICORPI MONOCLONALI RECENTEMENTE PRODOTTI E RELATIVI RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Specificità antigenica		Riferimenti bibliografici
Antigeni presenti sulla membrana di cellule umane normali	Timociti	Reinherz *et al.*, 1980
	Linfociti T	Reinherz *et al.*, 1979 a
	Linfociti T *helper*	Reinherz *et al.*, 1979 b
	Linfociti T *suppressor*	Engleman *et al.*, 1980
	Monociti	Breard *et al.*, 1980
	Linfociti B	Stashenko *et al.*, 1980
	Eritrociti (AB0)	Barnstable *et al.*, 1978
	Determinanti HLA	Trucco *et al.*, 1979
	β_2-microglobulina	Trucco *et al.*, 1978
	Neuroni	Eisenbarth *et al.*, 1979
Antigeni presenti sulla membrana di cellule umane neoplastiche	Melanoma	Koprowski *et al.*, 1978
	Coloncarcinoma	Herlyn *et al.*, 1979
	Leucemia acuta linfoblastica	Ritz *et al.*, 1980
	Linfoma	Nadler *et al.*, 1980
Recettori, ormoni	Recettore acetilcolinico	Lennon e Lambert, 1980
	Interferone	Secher e Burke, 1980
Virus	Influenza	Gerhard *et al.*, 1978
	Rabbia	Wiktor e Koprowski, 1980
	Virus di Epstein-Barr	Hoffman *et al.*, 1980
	Morbillo	Croce *et al.*, 1980

per le linee murine, e dalla difficoltà di ottenere ibridi specifici senza le pratiche di iperimmunizzazione attuabili nel topo. La recentissima produzione di due mutanti di linee mielomatose umane che hanno permesso di ottenere i primi a. m. umani (Croce *et al.*, 1980; Olsson e Kaplan, 1980), costituisce certamente la premessa di un possibile futuro uso terapeutico degli a. m. in patologia umana.

Bibliografia

Andrzejewski C., Stollar D. *et al.*, *J. Immunol.*, 1980, **124**, 1499.
Ballou B., Levine G. *et al.*, *Science*, 1979, **206**, 844.
Barnstable C. J., Bodmer W. F. *et al.*, *Cell*, 1978, **14**, 9.
Barski G., Sorieul S., Cornefert F., *J. Natl. Cancer Inst.*, 1961, **26**, 1269.
Bernstein I. D., Tam M. R., Nowinski R. C., *Science*, 1980, **207**, 71.
Breard J., Reinherz E. L. *et al.*, *J. Immunol.*, 1980, **124**, 1943.
Croce C. M., Linnenbach A. *et al.*, *Nature*, 1980, **288**, 488.
Croce C. M., Shander M. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979, **76**, 3416.
Eisenbarth G. S., Walsh F. S., Nirenberg M., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979, **76**, 4913.
Engleman E. G., Benike C. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, **77**, 1607.
Galfrè G., Milstein C., *Preparation of Monoclonal Antibodies: Strategies and Procedures*, in *Methods in Enzymology*, vol. 73, 1981, Academic Press, New York.
Gerhard W., Croce C. M. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1978, **75**, 1510.
Gilliland D. G., Steplewski Z. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, **77**, 4539.
Goding J. W., *J. Immunol. Methods*, 1980, **39**, 285.
Herlyn M., Steplewski Z. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979, **76**, 1438.
Hoffman G. J., Lazarowitz S. G., Hayward S. D., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, **77**, 2979.
Kearney J. F. *et al.*, *J. Immunol.*, 1979, **123**, 1548.
Kennett R. H., McKearn T. J., Bechtol K. B. eds., *Monoclonal Antibodies*, 1980, Plenum, New York.
Köhler G., Howe C. S., Milstein C., *Eur. J. Immunol.*, 1976, **6**, 292.
Köhler G., Milstein C., *Nature*, 1975, **256**, 495.
Köhler G., Shulman M. J., *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 1978, **81**, 143.
Koprowski H., Steplewski Z. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1978, **75**, 3405.
Lefkovits I., Waldmann H., *Limiting Dilution Analysis of Cells in the Immune System*, 1979, Cambridge Univ. Press, Cambridge.
Lennon V. A., Lambert E. H., *Nature (Lond.)*, 1980, **285**, 238.
Littlefield J. W., *Science*, 1964, **145**, 709.
Margulies D. H., Cieplinski W. *et al.*, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1977, **41**, 781.
Margulies D. H., Kuehl W. M., Scharff M. D., *Cell*, 1976, **8**, 405.
Nadler L. M., Stashenko P. *et al.*, *J. Immunol.*, 1980, **125**, 570.
Olsson L., Kaplan H. S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, **77**, 5429.
Owerbach D., Bell G. I. *et al.*, *Nature*, 1980, **286**, 82.
Pontecorvo G., *Somatic Cell Genet.*, 1975, **1**, 397.
Reinherz E. L., Kung P. C. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, **77**, 1588.
Reinherz E. L. *et al.*, *J. Immunol.*, 1979, **123**, 1312 (a); 2894 (b).
Ritz J., Pesando J. M. *et al.*, *Nature (Lond.)*, 1980, **283**, 583.
Secher D. S., Burke D. C., *Nature*, 1980, **285**, 446.
Shulman M., Wilde C. D., Köhler G., *Nature*, 1978, **70**, 276.
Stashenko P., Nadler L. M. *et al.*, *J. Immunol.*, 1980, **125**, 1679.
Trucco M. M., Garotta G. *et al.*, *Immunol. Rev.*, 1979, **47**, 219.
Trucco M. M., Stocker J. W., Ceppellini R., *Nature*, 1978, **273**, 666.
Wiktor T. J., Koprowski H., *J. Exp. Med.*, 1980, **152**, 99.

STEFANO VELLA E CARLO M. CROCE

MONONUCLEOSI INFETTIVA

F. *mononucléose infectieuse*. - I. *infectious mononucleosis*. - T. *infektiöse Mononukleose*. - S. *mononucleosis infecciosa (aguda)*.

SOMMARIO

Definizione

La mononucleosi infettiva è una malattia acuta, endemica, ma generalmente osservata in casi sporadici, causata da un herpesvirus (v.), il virus di Epstein-Barr (V. EPSTEIN E BARR, VIRUS DI), capace di contrarre un rapporto d'infezione esclusivo con il linfocito B. La forma clinica abituale è caratterizzata da poliadenopatia febbrile con splenomegalia e angina, linfomonocitosi ematica, presenza nel siero di anticorpi agglutinanti le emazie di pecora, e comparsa, durante e dopo la malattia, di una vasta gamma di anticorpi virus-specifici.

Etiologia

L'agente infettivo responsabile della m. i., malattia conosciuta come entità clinica da molto tempo, ha potuto essere scoperto soltanto nel 1964 quando due virologi inglesi, Epstein e Barr, evidenziarono, grazie al microscopio elettronico, la presenza di virus in una linea cellulare proveniente da un linfoma di Burkitt. Questo virus, detto quindi, virus di Epstein-Barr (virus EB), non fu tuttavia accettato come agente etiologico diretto di questo tumore e, per quattro anni, ci si domandò a quale malattia potesse essere associato. L'apparizione di anticorpi specifici per il virus EB nel siero di una laboratorista che aveva presentato segni clinici di m. i. e il successivo isolamento di questo virus a partire da colture *in vitro* dei suoi linfociti, permisero di scoprire, nel 1968, il ruolo etiologico del virus EB nella m. i. (Henle, 1968). Successivi studi prospettivi dimostrarono: che la comparsa di anticorpi anti-virus EB segue costantemente la m. i.; che i soggetti con anticorpi specifici sono protetti dalla m. i. (Niederman, 1968); che gli anticorpi compaiono costantemente nel corso della malattia, malgrado la saltuaria negatività della reazione di Paul-Bunnell; che è possibile trasmettere la malattia a volontari attraverso materiale virale semipurificato.

Il virus EB è un membro della famiglia degli herpesvirus, di cui possiede la caratteristica morfologia (fig. 1) (V. EPSTEIN E BARR, VIRUS DI). Il virus è stato coltivato *in vitro* soltanto su colture di linfociti B umani o di primati superiori, che contengono recettori specifici per il virus (Jondal, 1973); non produce effetto citopatico nelle cellule infettate, che, tuttavia, dopo l'infezione, sono capaci di crescere *in vitro* in coltura continua (trasformazione o «immortalizzazione») (Henderson, 1977).

Come è noto, il virus EB è implicato, oltre che nell'etiologia della m. i., anche in quella del linfoma di Burkitt africano (V. BURKITT, LINFOMA DI) (Henle, 1969) e del carcinoma nasofaringeo (Henle, 1970). Infine, alcune malattie caratterizzate da proliferazione del sistema linfatico (per es., il morbo di Hodgkin) sono accompagnate frequentemente dall'aumento degli anticorpi specifici anti-virus EB.

Epidemiologia

La frequenza annuale della m. i. è stimata dell'ordine di 45 casi per 100.000 abitanti. Non esistono recrudescenze stagionali, e la malattia è osservabile, generalmente, in casi sporadici anche se sono descritte piccole epidemie di m. i. Il 90-95% della popolazione adulta possiede anticorpi specifici anti-virus EB. Negli U.S.A. e in Gran Bretagna l'infezione avviene entro i primi 5 anni di età nel 50% della popolazione. Tuttavia, l'espressione clinica dell'infezione, che spesso decorre in modo inapparente, è più frequente nei soggetti in cui l'esposizione al virus avviene in età giovanile-adulta; la malattia è, infatti, diagnosticata con maggiore frequenza tra gli adolescenti dei paesi ad alto sviluppo socioeconomico. La trasmissione dell'infezione avviene abitualmente per contatto diretto, attraverso le secrezioni orofaringee; il virus può essere, infatti, isolato dalla saliva anche molti mesi

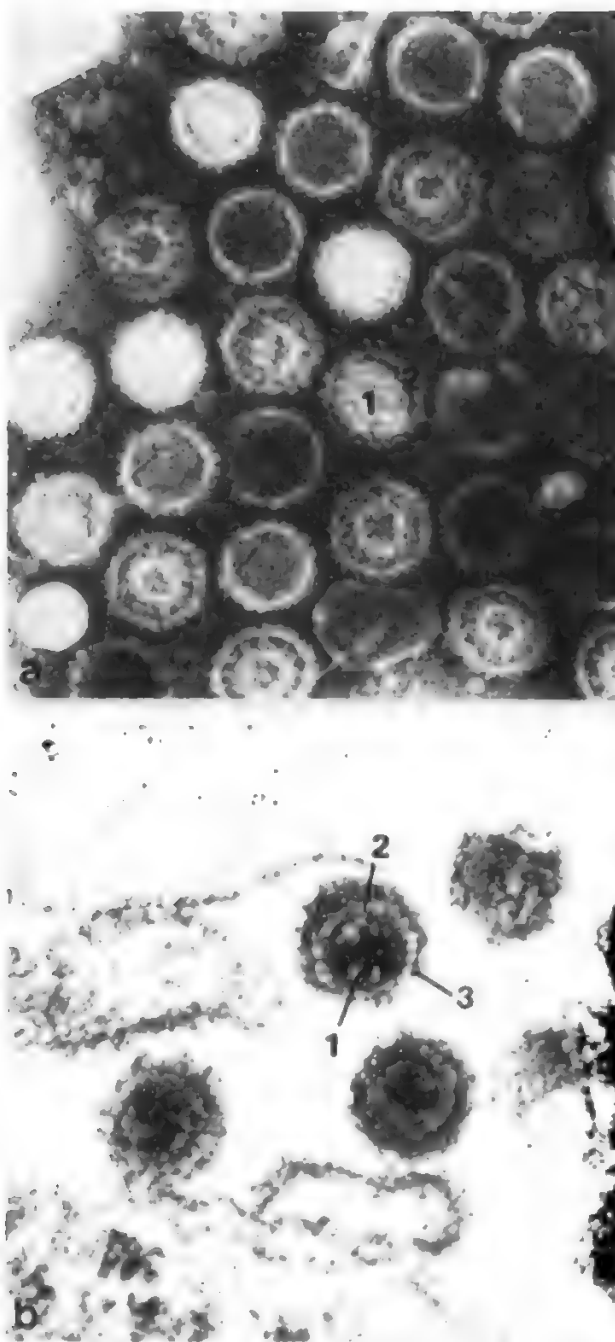



Fig. 1. Preparazione negativa (*a*) e sezione fine (*b*) di virus di Epstein-Barr al microscopio elettronico. Si distinguono il nucleo (1), il capside (2) e la membrana pericapsidica (3).

dopo la guarigione. Il contatto orale attraverso il bacio rappresenta una possibile modalità di contagio, da cui la denominazione anglosassone di *kissing disease*. Come per il citomegalovirus, è descritta la trasmissione del virus EB attraverso trasfusioni di sangue o di suoi derivati (Gerber, 1969).

Anatomia patologica

Le lesioni anatomiche dei gangli linfatici in corso di m. i. non sono specifiche, e consistono essenzialmente in un'iperplasia linfatica, associata a un'iperplasia degli elementi reticoloendoteliali. La struttura normale del linfonodo è alterata, senza essere, tuttavia, completamente sovvertita: i follicoli sono molto voluminosi e spesso obliterano i seni; i centri germinativi sono mal distinguibili. La popolazione linfocitaria è costituita da elementi di varie dimensioni; accanto ai tipici linfociti si osservano cellule a nucleo indentato, con molti nucleoli, e cellule ad aspetto plasmocitoide. Nei linfonodi sono presenti zone dove predomina l'iperplasia linfatica e zone dove predomina l'iperplasia reticoloendoteliale. Elemento diagnostico essenziale è l'iperbasofilia citoplasmatica delle cellule linfatiche.

Le lesioni epatiche, che sono presenti con grande frequenza, sono, essenzialmente, costituite da infiltrazione portale da parte di cellule mononucleate, e da iperplasia delle cellule di Kupffer; sono distinguibili da quelle dell'epatite virale epidemica per l'assenza delle alterazioni dell'epatocita.

Segni clinici

La malattia ha un periodo d'incubazione oscillante, in media, intorno a 40-45 giorni, con variazioni tra 30 e 60 giorni. Nella forma abituale i quattro segni essenziali della malattia sono: la febbre, la poliadenopatia, l'angina e la splenomegalia.

La febbre è quasi sempre presente. In genere si tratta di una febbricola discreta, raramente di un'ipertermia di grado elevato. Più frequentemente, la febbre si situa tra 38-38$^1/_2$ °C ed è accompagnata da mialgie, inappetenza e, soprattutto, da marcata astenia, la cui importanza e persistenza devono essere sottolineate.

I linfonodi sono moderatamente ingrossati, duri, mobili, talvolta dolenti alla palpazione e non vanno incontro a suppurazione. Le adenopatie sono quasi sempre diffuse; la sede occipitale e cervicale posteriore è colpita con maggiore frequenza, ma è molto comune ritrovare un'iperplasia dei linfonodi ascellari e inguinali. I linfonodi angolomandibolari sono voluminosi quando l'angina è di particolare gravità.

La presenza dell'angina non è costante; spesso si tratta di una semplice iperemia faringea; talvolta, si manifesta un'angina ulceromembranosa con i caratteri dell'angina di Vincent; più raramente, possono essere presenti estese pseudomembrane che ricordano quelle della difterite. L'esame della cavità orale può inoltre evidenziare, tra il 5° e il 12° giorno di malattia, una porpora petecchiale del palato molle.

In ca. il 70% dei casi è presente splenomegalia moderata; la milza ha una superficie liscia ed è lievemente o per nulla dolente alla palpazione.

A questi sintomi maggiori è importante aggiungere le manifestazioni cutanee e mucose che, seppur di secondaria importanza ai fini della diagnosi, sono, comunque, relativamente frequenti. Gli esantemi della m. i. sono caratterizzati da *rashes* morbilliformi, scarlattiniformi o orticarioidi. Due aspetti meritano di essere sottolineati, a causa degli errori diagnostici che possono provocare: le macule assomigliano alle roseole della febbre tifoide e possono perciò trarre in inganno nelle forme di m. i. caratterizzate prevalentemente da epatosplenomegalia; in alcuni casi, l'esantema può simulare quello rubeolico. L'iperemia congiuntivale è un segno abbastanza frequente e precoce, talora unilaterale, e consiste prevalentemente in una manifestazione follicolare a carico della congiuntiva tarsale. Più frequente è il reperto di edema palpebrale, mono- o bilaterale, di rilevante significato diagnostico. Infine, a livello del cavo orofaringeo, si può osservare una stomatite eritematosa, che può essere isolata o accompagnare l'angina.

Nel complesso, la poliadenopatia, la splenomegalia, l'angina e la febbre costituiscono un quadro diagnostico abbastanza caratteristico; tuttavia, in assenza dell'esame ematologico, la m. i. resta spesso non diagnosticata.

Altre manifestazioni

Praticamente, tutti gli organi e apparati possono essere colpiti nel corso della m. i. Queste manifestazioni possono arricchire il quadro clinico classico, ma, talvolta, lo precedono e, in alcuni casi, costituiscono la sola espressione della malattia e rappresentano dei difficili problemi diagnostici.

Le adenopatie sono generalmente diffuse, ma possono restare localizzate a un solo territorio linfatico. Le forme inguinali possono simulare un'infezione venerea, tenendo presente anche che la reazione di Wassermann è spesso transitoriamente positiva in corso di m. i.

Studi clinici controllati hanno dimostrato l'estrema frequenza di epatite anitterica con elevazione delle transaminasi, alterazione della prova con bromosulftaleina, positività delle reazioni di flocculazione, alterazione del complesso protrombinico. Un ittero cutaneo o mucoso è presente nel 5-15% dei casi, ma sono state osservate forme nelle quali l'ittero è il solo sintomo. Poiché anche l'epatite epidemica può accompagnarsi a quadri ematologici simili, la diagnosi di queste forme itteriche di m. i. riposa sulla positività delle reazioni sierologiche specifiche. L'evoluzione dell'epatite in corso di m. i. è generalmente benigna.

La localizzazione meningea si manifesta con il quadro della meningite linfocitaria acuta che guarisce senza reliquati; il liquor è limpido, con iperalbuminosi moderata e linfocitosi spesso importante. Le forme encefalomielitiche sono molto rare e comportano alterazioni della coscienza, disturbi neurovegetativi e sintomi neurologici a focolaio. Sono state anche descritte cerebelliti in corso di m. i. Sono state osservate paralisi periferiche e paralisi dei nervi cranici, fino alla costituzione del quadro della poliradicolonevrite di Guillain-Barré, con possibile interessamento respiratorio che necessita della respirazione assistita. I diversi quadri neuromeningei possono essere isolati o associati in vario modo (Silverstein, 1972).

La miocardite non è un evento eccezionale, soprattutto dal punto di vista elettrocardiografico. Bisogna pensare alla m. i. anche di fronte a una pericardite acuta benigna. Sono descritte manifestazioni polmonari a tipo polmonite atipica, e pleuriti sierofibrinose.

Voluminose adenopatie mesenteriche possono simulare, se localizzate in fossa iliaca destra, un'appendicite acuta. La rottura della milza, che talvolta occorre anche per un piccolo trauma, può anche inaugurare il quadro clinico della m. i. e richiedere l'intervento chirurgico immediato.

Localizzazioni genitali, pancreatiche e renali, sono eccezionalmente rare.

Nel corso di m. i. può verificarsi una porpora trombocitopenica, per altro transitoria, nel qual caso è difficile escludere una leucemia acuta senza un esame del midollo osseo (Ellman, 1973). Molto raramente può verificarsi un'anemia emolitica acuta con positività della reazione di Coombs, ma ad evoluzione favorevole, soprattutto se si instaura una terapia crotisonica.

Evoluzione

L'evoluzione della malattia verso la guarigione senza reliquati è abituale, anche se i vari sintomi non scompaiono simultaneamente. La febbre diminuisce rapidamente, ma può persistere 10-15 giorni; l'angina è, solitamente, di breve durata, ma può prolungarsi fino a 2 settimane. Le altre manifestazioni regrediscono, in genere, velocemente, con l'eccezione dell'iperplasia linfatica, che può persistere a lungo, anche alcuni mesi dopo la guarigione. Il quadro ematologico può restare a lungo anormale per la persistenza di linfocitosi e di elementi mononucleati atipici. La convalescenza è lunga e caratterizzata da profonda astenia.

Ricadute e recidive sono poco frequenti. Le rare evoluzioni fatali sono, in genere, conseguenti alla rottura della milza (Hoagland, 1957) o al coinvolgimento encefalico.

Diagnosi clinica

Nella maggioranza dei casi, la diagnosi di m. i. clinicamente evidente è agevole e si basa sulle manifestazioni cliniche, angina, febbre, linfadenopatia, splenomegalia, sulla linfocitosi atipica e, soprattutto, sulla positività della reazione di Paul-Bunnell-Davidsohn e dei test sierologici specifici (v. sotto).

Dal punto di vista della diagnosi differenziale, altre malattie possono essere associate a monocitosi ematica. La toxoplasmosi si distingue per l'evoluzione meno acuta, la minore intensità della febbre e la maggiore frequenza di manifestazioni esantematiche. L'epatite epidemica, invece, se accompagnata da monocitosi ematica, può essere differenziata con difficoltà dalla localizzazione epatica di una m. i. Anche le infezioni da virus citomegalico, possono essere alla base delle sindromi mononucleosiche che seguono le trasfusioni di sangue o un intervento chirurgico cardiovascolare con l'utilizzazione di circolazione extracorporea. Monocitosi ematiche possono accompagnare anche la sifilide secondaria, la brucellosi, alcune rickettsiosi e altre virosi, come la varicella e la rosolia. Infine, una sindrome mononucleosica può seguire il trapianto di midollo osseo o l'attecchimento transitorio di cellule linfatiche in seguito a trasfusioni di sangue in soggetti immunocompromessi.

Diagnosi di laboratorio

Quadro ematologico. – La malattia è caratterizzata da leucocitosi ematica, con linfocitosi assoluta e relativa, e presenza in circolo di cellule mononucleate «atipiche» con citoplasma basofilo (fig. 2).

La leucocitosi è, in genere, moderata (10-15.000 globuli bianchi per mm³), anche se sono stati descritti rari casi con 40-45.000 globuli bianchi per mm³; d'altra parte, in alcuni casi, è stata osservata leucopenia transitoria. La linfomonocitosi è importante, supera il 50%, ed

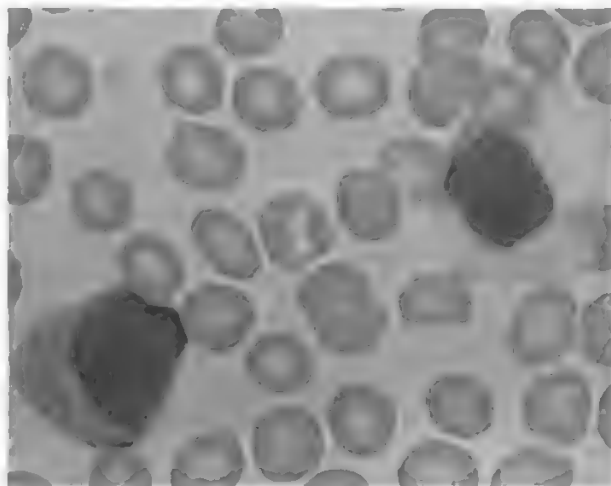



Fig. 2. Cellule mononucleate atipiche in uno striscio di sangue periferico.

è caratterizzata dall'aspetto polimorfo della popolazione cellulare. Le cellule «atipiche» sono grandi, con citoplasma francamente basofilo, spesso vacuolato, talvolta dotate di un anello periferico più scuro. Nel citoplasma non sono presenti granulazioni e le cellule sono perossidasi-negative. Il nucleo, spesso aderente alla membrana cellulare, è voluminoso, con cromatina a grosse zolle, senza nucleolo.

Con l'eccezione dei rari casi di anemia emolitica e di porpora trombocitopenica, il numero dei globuli rossi e delle piastrine è normale e costituisce un elemento favorevole nel caso di diagnosi differenziale con le leucemie acute.

Il quadro midollare è poco alterato: può essere presente un eccesso di cellule con citoplasma basofilo e di istiociti.

Anticorpi eterofili. – In un'alta percentuale di casi il siero dei malati affetti da m. i. agglutina gli eritrociti di pecora (Paul e Bunnell, 1932). Gli anticorpi responsabili di questa reazione (anticorpi eterofili) non sono specifici per la m. i.: anticorpi anti-emazie di pecora possono essere, infatti, presenti anche in soggetti normali e nel corso di malattie da siero. Tuttavia, gli anticorpi eterofili della m. i., a differenza degli altri, non sono fissati dall'estratto di rene di cavia, ma sono completamente adsorbiti dall'estratto di globuli rossi di bue; questi adsorbimenti selettivi costituiscono il fondamento della reazione di Paul-Bunnell-Davidsohn. La reazione è talora positiva già nei primi giorni di malattia clinica, ma è frequente una positivizzazione più tardiva, nella 2ª settimana di malattia od oltre.

Titoli di agglutinine $> 1:56$ sono significativi per una diagnosi di m. i.; non esistono, infatti, false reazioni positive, mentre, soprattutto nel bambino, sono frequenti m. i. a reazione di Paul-Bunnell-Davidsohn negativa. Nel corso della m. i. sono, inoltre, molto spesso presenti anticorpi eterofili diretti contro emazie di cavallo.

Test rapidi per la rivelazione di agglutinine eterofile sono oggi disponibili; consistono nella miscelazione, su vetrino o su carta, del siero del malato con una sospensione stabilizzata di emazie di cavallo o di altri animali. Queste reazioni, di rapida esecuzione e facile lettura, sono, tuttavia, meno sicure della reazione di Paul-Bunnell-Davidsohn, in quanto non permettono di discriminare i «falsi positivi», non prevedendo l'adsorbimento del siero in esame con antigeni di emazie di bue.

Anticorpi specifici anti-virus EB. – Oltre alla presenza transitoria e non costante di anticorpi eterofili, l'infezione da virus EB provoca lo sviluppo di anticorpi specifici antivirali che possono essere rivelati mediante reazioni di immunofluorescenza. Gli anticorpi della classe IgG diretti verso l'antigene capsidico virale (VCA) sono presenti, ad alto titolo, già all'inizio della malattia clinica e persistono per tutta la vita; la dimostrazione di questi anticorpi non permette, quindi, di stabilire se ci si trova di fronte a un'infezione recente o remota da virus EB. La presenza di anticorpi anti-VCA della classe IgM è dimostrativa di un'infezione da virus EB in atto, ma il loro rilevamento non è agevole. Anticorpi sierici diretti verso gli antigeni precoci del virus (EA: *Early Antigens*), soprattutto verso quegli antigeni che hanno una specificità diffusa (EA-D), si elevano nel corso delle prime 3-4 settimane dopo l'inizio della malattia per scomparire 3-6 mesi dopo. Questi anticorpi, di grande significato diagnostico, sono però dimostrabili solo nel 70% dei soggetti. Anticorpi anti-antigene nucleare del virus EB (EBNA) compaiono, nel 100% dei soggetti, 2-3 mesi dopo l'inizio dell'infezione e durano tutta la vita; la dimostrazione, quindi, di un titolo anticorpale anti-VCA elevato, in assenza di anticorpi per EBNA è dimostrativo d'infezione in corso o recente. La conoscenza, dunque, delle varie specificità anticorpali anti-virus EB, e l'osservazione della loro progressiva comparsa, permettono di stabilire la diagnosi etiologica di m. i., anche se non si dispone, come è invece indispensabile per altre malattie da virus, del doppio campione di siero, prelevato in fase precoce e in fase tardiva di malattia (Henle, 1974).

Nel corso di m. i., ma anche molti mesi dopo la guarigione, il virus EB può essere isolato a partire dalle secrezioni orofaringee e dai linfociti circolanti (Niederman, 1976; Rocchi, 1977).

In conclusione, sotto il profilo della diagnostica di laboratorio, i mezzi di diagnosi specifica attuati mediante la titolazione degli anticorpi specifici antivirali non sono strettamente necessari in pazienti con m. i. tipica accompagnata da alti livelli di anticorpi eterofili. Le reazioni specifiche per il virus EB sono necessarie, invece, per i pazienti in cui non si sviluppano anticorpi eterofili, come è frequente nell'infanzia, in quei pazienti in cui la risposta eterofila è difficilmente interpretabile, e in quei casi nei quali al laboratorio sia richiesta una diagnosi sicura e tempestiva in attesa dello sviluppo, magari tardivo, della reattività eterofila.

Trattamento

Nel corso della m. i., le indicazioni terapeutiche sono in funzione dell'importanza delle manifestazioni cliniche, e in genere limitate alla terapia sintomatica della febbre. Il 95% dei pazienti guarisce, infatti, senza specifica terapia: riposo completo a letto durante tutta la fase acuta e attività moderata nella convalescenza sono le uniche precauzioni consigliabili nella forma clinica abituale. Il ricorso alla corticoterapia può essere ragionevole nelle forme più severe con febbre elevata e marcata ipertrofia degli organi linfatici. Il prednisone, alla dose di 1-2 mg/kg/*die*, per una decina di giorni, ha un rapido effetto nel migliorare lo stato generale del malato, con diminuzione dell'astenia, e riduzione della durata della fase acuta e della convalescenza. L'uso dei corticosteroidi è necessario anche in caso di anemia emolitica e di porpora trombocitopenica e nei rari casi di coinvolgimento del S.N.C., di miocardite e di pericardite.

Nel caso di superinfezione batterica secondaria all'angina virale è opportuno l'uso di antibiotici appropriati, tenendo conto anche del fatto che la più temuta complicazione dell'angina, l'ascesso peritonsillare, è in genere sostenuta da streptococchi β-emolitici e da pneumococchi. L'uso dell'ampicillina è da evitare per la possibile comparsa, nel corso di m. i., di reazioni d'ipersensibilità all'ampicillina (Patel, 1967); per questo motivo si consiglia l'impiego di eritromicina, tetracicline o co-trimossazolo.

Bibliografia

Davidsohn I., *J.A.M.A.*, 1937, **108**, 289.
Ellman L., Carvalho A. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1973, **55**, 723.
Epstein M. A., Achong B. A., Barr Y. M., *Lancet*, 1964, **1**, 702.
Gerber P., Walsh J. H. *et al.*, *Lancet*, 1969, **1**, 593.
Henderson E., Miller G. *et al.*, *Virology*, 1977, **76**, 152.
Henle G., Henle W. *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1969, **43**, 1147.
Henle G., Henle W., Diehl V., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1968, **59**, 94.
Henle W., Henle G. *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1970, **44**, 225.
Henle W., Henle G., Horowitz C. A., *Hum. Pathol.*, 1974, **5**, 551.
Hoagland R. J., *Infectious Mononucleosis*, 1967, Grune & Stratton, New York.
Hoagland R. J., Henson H. M., *Ann. Intern. Med.*, 1957, **46**, 1184.

Jondal M., Klein G., *J. Exp. Med.*, 1973, **138**, 1365.
Niederman J. C. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1968, **203**, 205.
Niederman J. C., Miller G. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1976, **294**, 1355
Patel B. M., *Pediatrics*, 1967, **40**, 910.
Paul J. R., Bunnell W., *Am. J. Med. Sci.*, 1932, **183**, 90.
Rocchi G., De Felici A. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1977, **296**, 132.
Silverstein A., Steinberg S., Nathanson M., *Arch. Neurol.*, 1972, **26**, 353.

GÉRARD SCHAISON E JEAN BERNARD

MONOPLEGIA

F. *monoplégie.* - I. *monoplegia.* - T. *Monoplegie.* - S. *monoplegia.*

Definizione e generalità

S'intende per monoplegia la paralisi isolata di un segmento del corpo, generalmente di un arto (m. brachiale o crurale).

Quando sono colpiti più segmenti si hanno *m. associate*: come, ad es., m. faciolinguale o m. brachiofaciolinguale. Quando la paralisi colpisce solo alcuni gruppi muscolari di un arto e risparmia gli altri, si hanno *m. dissociate* o *parziali*; ciò si verifica più frequentemente nelle m. degli arti superiori.

Una m. può essere organica o funzionale (isterica).

Nelle m. organiche la lesione può essere periferica (m. periferica) o centrale: a livello midollare (m. midollare) o cerebrale (m. cerebrale).

V. anche: PARALISI E PARESI.

Monoplegie di origine periferica

Le m. periferiche sono relativamente rare e si verificano per lesioni delle fibre motorie a livello radicolare o tronculare, o per distruzione delle cellule delle corna anteriori del midollo. Una m. brachiale ad inizio acuto può osservarsi nelle poliomieliti e nelle polineuriti, ma difficilmente in questi casi le lesioni sono limitate ad un solo arto. Inoltre, nelle neuriti acute del plesso brachiale, la paralisi si manifesta dopo la comparsa dell'intensa sintomatologia dolorosa, che è riferibile a compromissione di determinate radici o nervi periferici. Anche le m. crurali, dovute a lesioni acute della cauda equina o del plesso lombare, sono accompagnate da dolori.

L'interruzione traumatica, lo stiramento o la compressione di radici nervose o di un plesso (brachiale o lombare) possono realizzare m.: tra queste sono di osservazione abbastanza frequente le m. brachiali cosiddette ostetriche, dovute a stiramento dei tronchi nervosi del plesso brachiale alla nascita, e le m. da compressione, dovute ad una costola soprannumeraria o ad un muscolo scaleno anomalo.

Una m. brachiale può essere causata da compressione o infiltrazione del plesso brachiale da parte di un processo tumorale ovvero da lesioni del plesso o dei nervi da neurofibromatosi, da nevrite ipertrofica progressiva o dalla lebbra.

In tutti i casi citati la m. riveste i caratteri delle lesioni di tipo periferico: paralisi flaccida, atrofia, areflessia, disturbi dell'eccitabilità elettrica.

Monoplegie di origine midollare

Una m. può essere realizzata anche da una lesione midollare. È piuttosto infrequente che una lesione midollare si limiti a provocare una m., in quanto vie e centri motori del midollo sono in rapporto di strettissima vicinanza, ed è più facile che la lesione si manifesti con sintomi bilaterali, anche se a predominanza unilaterale.

Le m. di origine midollare sono, di tipo periferico quando la lesione interessa le corna grigie anteriori per una certa altezza, o di tipo centrale quando è interessato il fascio piramidale.

Esempi del primo tipo si osservano generalmente nella poliomielite.

Anche la siringomielia e l'ematomielia possono, nel corso della loro evoluzione, produrre m. brachiali per lesioni delle corna anteriori.

Una m. brachiale o crurale acuta può osservarsi in casi di *sclerosi multipla* (Lees). M. brachiali centrali per interessamento del fascio piramidale si osservano nelle lesioni centromidollari (idromielia, tumori): ciò è spiegabile se si considera che le fibre piramidali destinate agli arti superiori sono sistemate internamente. Processi unilaterali del midollo a livello dorsale producono frequentemente una m. crurale spastica omolaterale. Si tratta di placche di sclerosi disseminata, di processi infiltranti o comprimenti il midollo spinale, di compressioni extramidollari dovute a meningiomi, neurofibromi, mielomi, linfogranulomi, linfosarcomi, metastasi da carcinomi o ad infiammazioni croniche, come la tbc o la sarcoidosi.

In tal caso, poiché è pressoché impossibile che sia leso il fascio piramidale rimanendo intatte le vie sensitive contigue, la m. crurale farà parte della sindrome di Brown-Séquard, espressione sintomatologica dell'emisezione spinale.

In molti casi, specie nelle compressioni, si osserva qualche segno di deficit anche dell'arto controlaterale; se la lesione ha carattere progressivo, la m. crurale rappresenta una tappa dell'evoluzione del quadro sintomatologico verso la paraplegia.

Monoplegie di origine cerebrale

È intuitivo che, per lesioni del S.N.C., tanto più facilmente può verificarsi una m., quanto più le fibre motorie, o le loro cellule di origine, sono distanziate fra loro nel luogo dove ha sede la lesione.

Ciò si verifica più facilmente nella corteccia motoria, ed è per questo che le m. sono di regola espressione di una lesione corticale, o immediatamente sottocorticale.

Una m. che interessi soltanto i segmenti craniali è dovuta ad una lesione dell'opercolo rolandico. Comunemente, solo i muscoli della metà inferiore della faccia sono compromessi, ma in alcuni casi la paralisi può estendersi ai muscoli della lingua, della faringe e della laringe dello stesso lato (Rondot). Eccezionalmente la m. è limitata ai muscoli della lingua (m. linguale). Per la distinzione da lesioni pontine o bulbari si terrà conto, oltre che della compromissione dei muscoli della sola metà inferiore della faccia, anche di eventuali segni di deficit motorio dell'arto superiore omolaterale (m. faciolinguobrachiale), dell'aumento dei riflessi e della presenza del segno di Babinski.

Una m. cerebrale può essere spesso dissociata o parziale e imitare una paralisi da lesioni delle radici o dei tronchi nervosi. Ciò si verifica più frequentemente all'arto superiore in cui la paralisi, dovuta a lesioni corticali o sottocorticali, può essere limitata ai muscoli dell'avambraccio, della mano, dell'eminenza tenare e ipotenare e agli interossei, o ai soli interossei, o ai flessori delle dita simulando una paralisi del mediano (Rondot). Una paralisi isolata del pollice può osservarsi in lesioni circoscritte dell'area 4, simulando una paralisi dell'ulnare (Foerster). Una lesione circoscritta della parte più rostrale del lobulo paracentrale può produrre paresi del piede controlaterale, che può simulare una paralisi del nervo peroneale (Haymaker). Queste m. cerebrali, dissociate o parziali,

sono riconoscibili per l'accentuazione dei riflessi tendinei, per la presenza del segno di Babinski, per l'assenza di atrofie muscolari e di fascicolazioni, di reazioni degenerative e di alterazioni qualitative all'EMG. Una m. brachiale di origine cerebrale è quasi sempre dovuta a lesioni vascolari, come piccole emorragie sottocorticali, e generalmente vi si associano anche segni di compromissione della faccia e dell'arto inferiore. Una trombosi dell'arteria paracentrale, parte terminale della cerebrale anteriore, può causare una m. crurale acuta.

In caso di sclerosi multipla si possono osservare m. ad instaurazione rapida, nel corso di alcune ore. Però le m. cerebrali sono più frequentemente determinate da tumori che interessano il giro precentrale. Una m. crurale ad inizio lento deve far pensare ad un meningioma parasagittale, ma anche altre lesioni tumorali e non tumorali in tale sede possono esserne la causa. Eccezionalmente anche lesioni circoscritte della capsula interna possono determinare m., anche dissociate (Rondot).

Monoplegie isteriche

Nell'isteria si osservano con relativa frequenza m. brachiali e crurali.

Queste sono facilmente distinguibili dalle m. organiche: 1) perché mancano tutti i segni obiettivi rilevabili in queste ultime (in prima linea le alterazioni dei riflessi); 2) perché sono spesso accompagnate da anestesia dell'arto plegico a confini netti (a guanto, o a calza); 3) perché sono in genere evidenti altri elementi della sintomatologia isterica; qui sono validi gli stessi elementi che soccorrono nella diagnosi differenziale dell'emiplegia.

Bibliografia

Foerster O., *Lancet*, 1931, **2**, 309.
Haymaker W., *Bing's Local Diagnosis in Neurological Diseases*, 1969, Mosby, St. Louis.
Lees F., *The Diagnosis and Treatment of Diseases Affecting the Nervous System*, 1, 1970, Staples, London.
Rondot P., *Syndromes of Central Motor Disorders*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 1, 1969, North-Holland, Amsterdam, p. 169.

GIUSEPPE FRANCESCONI

MONORCHOTREMA GENERE

Genere della famiglia *Heterophyidae* (*Prostomata*; *Digenea*; *Trematoda*) dotato delle seguenti caratteristiche: corpo di piccole dimensioni, ovale o allungato, rivestito da una cuticola spinosa; prefaringe corto, esofago lungo, ciechi intestinali, non ramificati, più o meno lunghi; ventosa ventrale assente; un solo grande testicolo all'estremità posteriore; ovario avanti al testicolo; vitellogeni postovarici; seno genitale un po' a destra della linea mediana. Due ospiti intermedi: il primo un mollusco, il secondo un pesce. Allo stadio adulto, parassiti intestinali di Mammiferi e Uccelli.

L'interesse medico di questo genere è dato dal fatto che le sue *M. taihokui* (*sin.*: *Haplorchis pumilio*), *taichui*, *microrchia* e *yokogawai* si son dimostrate capaci di attecchire sperimentalmente nell'uomo. La distribuzione geografica interessa per tutte le 4 specie Formosa e per le prime 2 anche la Palestina.

MARCELLO RICCI

MONOSACCARIDI: v. GLICIDI (VII, 303).

MONOSPORIUM GENERE

Stadio imperfetto, asessuato, di *Allescheria boydii*, ascomicete già ricordato tra gli agenti etiologici della madu-romicosi (v.). La denominazione di genere *Monosporium* Bon., 1851, è precedente all'individuazione della corrispondente forma perfetta, sessuata, e va scomparendo dai moderni trattati di micologia.

RED.

MORAXELLA GENERE

Il genere *Moraxella* Lwoff, 1939, prende il nome da V. Morax, oculista svizzero che nel 1896 isolò da una congiuntivite cronica un bacillo, ora considerato la specie tipo del genere. Già assegnato, con il genere *Haemophilus* ed altri, alla famiglia *Parvobacteriaceae*, è attualmente attribuito alla famiglia *Neisseriaceae*, che comprende altri tre generi: *Neisseria*, *Branhamella* e *Acinetobacter*.

Nel g. *M.* sono state raggruppate cinque specie: *M. lacunata*, *M. bovis*, *M. non-liquefaciens*, *M. phenylpyruvica*, *M. osloensis*.

Sono microrganismi bastoncellari che spesso assumono un aspetto coccoide, con pleomorfismo accentuato in condizioni sfavorevoli di temperatura e di ossigenazione. Asporigeni, sono gramnegativi, con capsule e fimbrie non sempre presenti; aerobi stretti, con temperatura ottimale di crescita di 32-35 °C, e pH ottimale di 7-7,5. Non utilizzano i carboidrati; sono ossidasi-positivi.

Parassiti delle membrane mucose dell'uomo e degli animali a sangue caldo, si comportano spesso come germi opportunisti; risultano altamente sensibili alla penicillina.

Si sa poco sulla loro struttura antigenica.

La specie tipo è *M. lacunata* Lwoff, 1939 (*Bacillus lacunatus*; *Diplobacillus moraxaxenfeld*; *Haemophilus duplex*; *Haemophilus lacunatus*).

Le cellule variano da forme coccoidi lanceolate a tozzi bastoncelli (0,8-1,2 × 1,5-3,0 μm), disposti in maggioranza a coppie o in corte catene (fig. 1). Le capsule, quando presenti, sono molto sottili. Le colonie su agar-sangue sono generalmente piccole (0,1-0,3 mm), trasparenti e grigiastre; su agar-cioccolato appaiono circondate da ampie zone scure.

M. lacunata liquefà il siero coagulato; la maggior parte dei ceppi riduce i nitrati a nitriti; non produce indolo. Per la crescita richiede terreni complessi con aggiunta di siero o ac. oleico o sangue.

La sopravvivenza a temperatura ambiente è scarsa mentre è possibile, per qualche settimana, in coltura a 35 °C. Il germe è molto sensibile alla penicillina e alle tetracicline.

Comunemente isolata dalla congiuntiva di cavia, causa

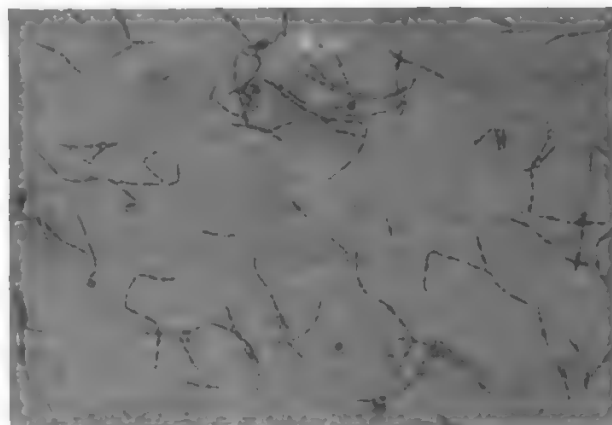



Fig. 1. *Moraxella lacunata*. Colorazione di Gram. 230 ×.

nell'uomo una blefarocongiuntivite (congiuntivite angolare [v. CONGIUNTIVITI]), eventualmente complicata da cheratite. Il trattamento con solfato di zinco allo 0,25% è specifico e porta a rapida guarigione, mentre i sali d'argento non hanno effetto.

Isolata frequentemente in passato in Europa, in Africa e in Nord America, sembra oggi meno frequente.

M. bovis Murray, 1948, dà, su agar-sangue, colonie di ca. 3 mm, circondate quasi sempre da una zona di emolisi; a volte le colonie si sviluppano sotto lo strato di agar. Liquefà la gelatina e il siero coagulato ma non riduce i nitrati.

Questi microrganismi producono una cheratocongiuntivite epizootica nel bestiame.

Le altre specie appartenenti al g. *M.* vengono isolate soprattutto dalle vie aeree superiori dell'uomo, ma la loro patogenicità è ancora dubbia.

Per altre due specie l'inclusione nel g. *M.* è ancora incerta: *M. kingii* e *M. urethralis*. La prima viene isolata da diversi materiali patologici umani, la seconda dalle vie genitourinarie dell'uomo. La loro patogenicità è incerta; esse differiscono dalle altre specie del genere per il comportamento biochimico e sierologico.

Bibliografia

Bövre K., *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 1967, **69**, 123.
Buchanan R. E., Gibbons N. E., *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 1974, 8 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Hang R. H., Henriksen S. D., *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 1969, **75**, 641.
Henriksen S. D., *J. Gen. Microbiol.*, 1952, **6**, 318.
Henriksen S. D., *Ann. Rev. Microbiol.*, 1976, **30**, 63.
Henriksen S. D., Bövre K., *J. Gen. Microbiol.*, 1968, **51**, 387.
Mitchell P. D., Burrell R. G., *J. Bacteriol.*, 1964, **87**, 900.
Murray R. G. E., Truant J. P., *J. Bacteriol.*, 1954, **67**, 13.
Pedersen K. B., Fröholm L. O., Bövre K., *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, B, 1972, **80**, 911.
Ryan W. J., *J. Gen. Microbiol.*, 1964, **35**, 361.

PAOLA MASTRANTONIO

MORBILLO

F. *rougeole*. - I. *measles* (*rubeola*). - T. *Masern*. - S. *sarampión*.

SOMMARIO

Definizione

Malattia infettiva acuta altamente contagiosa, osservata prevalentemente nell'età infantile, ad andamento endemico-epidemico, causata da un paramixovirus (v.), il virus del morbillo, e caratterizzata da sintomatologia catarrale a carico delle vie respiratorie e delle congiuntive e da esantema maculopapuloso diffuso. Malgrado le possibili manifestazioni encefalopatiche e le frequenti complicazioni broncopolmonari, il m. è un'affezione a prognosi relativamente buona nei paesi a più alto livello economico, mentre, nei paesi in via di sviluppo, rappresenta tuttora un'importante causa di mortalità infantile.

Cenni storici

La prima descrizione della malattia è comunemente attribuita al medico persiano Abu Bekr el-Razi (noto come Rhazes nelle traduzioni latine), che visse nel IX-X sec., sebbene sia incerto se la malattia da lui trattata vada identificata col m. o con la scarlattina. Comunque, per lungo tempo, il m. è stato confuso con altre malattie esantematiche ad andamento epidemico, tra cui, appunto, vaiolo e scarlattina e, soltanto nel XVII sec., Sydenham ne fornì una precisa definizione clinica, in occasione di grandi epidemie di m. occorse in quel tempo a Londra.

La relazione di Panum sull'epidemia di m. che colpì, nel 1846, l'80% ca. degli 8000 abitanti delle isole Faroe, costituisce ancor oggi un classico della letteratura epidemiologica: Panum dimostrò, infatti, la trasmissione della malattia attraverso le goccioline diffuse dal tratto respiratorio durante il periodo prodromico e identificò la durata del periodo d'incubazione; inoltre, individuò la maggiore incidenza di mortalità nell'età infantile e nei pazienti al di sopra dei 60 anni ed evidenziò sia l'altissima morbosità del m. (con tassi d'incidenza dell'ordine del 100% tra i suscettibili esposti), sia la permanente immunità conferita dalla malattia.

La documentazione dell'etiologia virale della malattia, per altro già sospettata in precedenza, fu fornita nel 1911 da Anderson e Goldberger attraverso l'infezione sperimentale di scimmie inoculate con secrezioni respiratorie filtrate provenienti da pazienti con m.

Benché uno storico tentativo di profilassi della malattia, mediante scarificazione cutanea e inoculazione di sangue infetto, fosse stato effettuato da Francis Home alla metà del XVIII sec., solo in seguito alla propagazione *in vitro* del virus, realizzata da Enders e Peebles nel 1954, è stato possibile compiere gli studi sulla natura e le proprietà del virus, sviluppare metodi di diagnostica di laboratorio e quindi realizzare vaccini efficaci, il cui impiego è oggi entrato nella pratica corrente.

Etiologia

Il virus del m. (fig. 1) è un paramixovirus (v.) dell'uomo, appartenente al genere *Morbillivirus* e strettamente correlato con il virus del cimurro del cane e con il virus della peste bovina. I tre virus causano malattie piuttosto simili e possiedono alcuni antigeni comuni, come dimostrato dall'esistenza di reattività anticorpali crociate (Imagawa, 1968).

Non sono state identificate differenze antigeniche rilevanti tra i ceppi di virus del m. isolati in diverse parti del mondo. Il virus, come si riscontra in natura, è patogeno solo per l'uomo e per i primati, anche se, sperimentalmente, l'infezione può essere trasmessa per via parenterale ad altri mammiferi.

Il nucleocapside contiene RNA monocatenario associato con una singola glicoproteina e la membrana pericapsidica è composta da lipidi, simili a quelli della membrana della cellula nella quale il virus si è riprodotto, e da glicoproteine. La composizione della membrana pericapsidica giustifica la sensibilità del virus ai solventi dei lipidi, mentre la complessità del virione rende conto della sua labilità ad altri agenti chimici e fisici.

L'antigene nucleocapsidico induce la produzione di anticorpi fissanti il complemento, mentre gli antigeni asso-

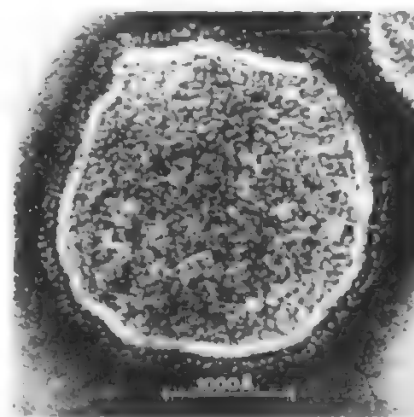



Fig. 1. Virus del m. osservato al microscopio elettronico. La barra indica 1000 Å.

ciati con la membrana pericapsidica possiedono attività emoagglutinanti ed emolitiche. A differenza di altri paramixovirus, il virus del m. non possiede neuraminidasi e non presenta eluizione spontanea dopo l'emoagglutinazione.

Quest'ultimo fenomeno, che si esplica con emazie di scimmia del vecchio continente, costituisce il fondamento della reazione più comunemente utilizzata in sierologia per l'evidenziazione di anticorpi anti-virus morbilloso, l'emoagglutino-inibizione (v. EMOAGGLUTINAZIONE). L'attività dell'emoagglutinina può essere evidenziata anche attraverso il fenomeno dell'emoadsorbimento, espletato da cellule in coltura, infettate *in vitro*, nei confronti di eritrociti di scimmia. L'attività dell'emolisina faciliterebbe la penetrazione del virus nella cellula e si manifesterebbe attraverso la formazione di cellule multinucleate derivate dalla fusione di più cellule.

Per quel che riguarda la replicazione virale, dopo l'adsorbimento del virus sulla membrana della cellula ospite, subordinato alla presenza di recettori specifici, e la successiva penetrazione, il virus del m. va incontro alla fase di eclissi. A differenza di quanto avviene per altri virus a RNA monocatenario, l'RNA dei paramixovirus, che non è infettante, ha polarità «antimessaggera» e non può direttamente associarsi ai ribosomi della cellula ospite: quindi, per iniziare la fase replicativa, il virus del m. necessita della presenza di una transcriptasi virionica RNA-dipendente. Dopo l'assemblaggio citoplasmatico del nucleocapside, il virus emerge dalla cellula ospite per gemmazione, trascinandosi via frammenti della membrana cellulare, preventivamente modificata nella sua quota glicoproteica (Nakai, 1969). Uno schema della replicazione del virus del m. è illustrato nella fig. 2.

Il virus venne isolato e coltivato per la prima volta da Enders e Peebles su colture cellulari di rene di scimmia. La propagazione dei ceppi adattati al laboratorio e, ancor più, dei ceppi vaccinali è caratterizzata da una buona resa di produzione virale su di un largo spettro di cellule capaci di sopportare l'infezione *in vitro*; i ceppi selvaggi, invece, crescono lentamente e infettano solo un limitato numero di colture cellulari. L'effetto citopatico del virus morbilloso può evidenziarsi attraverso la trasformazione di alcune cellule del substrato in elementi fusiformi, associata con bassa infettività virale ed elevata produzione di potere emoagglutinante e di interferone; più caratteristicamente, l'effetto citopatico del virus si manifesta attraverso la comparsa di cellule giganti multinucleate. Queste cellule, che si riscontrano con particolare frequenza nelle colture infettate con virus selvaggio, sono morfologicamente assai simili alle cellule giganti di origine epiteliale o endoteliale riscontrate in tessuti o in secreti ottenuti da pazienti con m. e sono associate con alti livelli d'infettività e bassa produzione d'interferone.

Fig. 2. Illustrazione schematica dei principali eventi biochimici che caratterizzano la replicazione del virus del m.

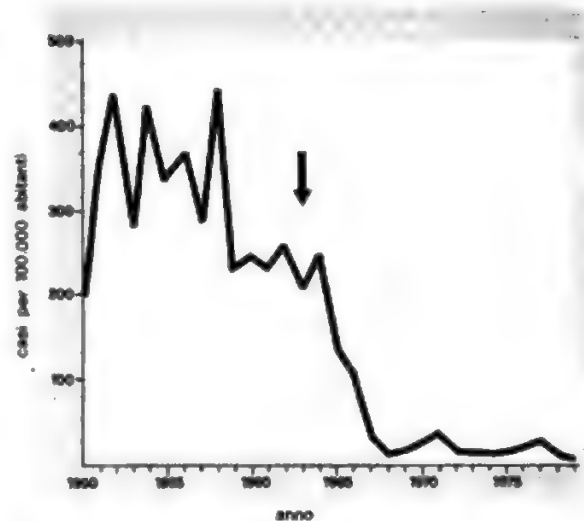



Fig. 3. Casi di m. negli U.S.A. per 100.000 abitanti durante il trentennio 1950-1979. La freccia indica l'anno (1963) in cui il vaccino a virus vivo attenuato è stato ammesso all'uso. (*Dati ricavati dal Center for Disease Control. Morbidity and Mortality Weekley Report, 1980,* **29**, *598*).

Epidemiologia

Il m. è endemico nel mondo, se si eccettuano località isolate come la Groenlandia e alcune isole del Pacifico. Tuttavia, l'introduzione della vaccinazione su larga scala ha radicalmente modificato, in alcuni paesi, l'epidemiologia della malattia (fig. 3). Nelle zone temperate, i casi di m. si manifestano alla fine dell'inverno e all'inizio della primavera, sia in seno all'abituale endemia annuale che in occasione delle grandi epidemie. L'età di massima incidenza della malattia varia in relazione a condizioni locali di densità di popolazione e di abitudini di vita: nelle zone urbane dei paesi ad alto indice di sviluppo socioeconomico, nei quali, tuttavia, la vaccinazione non costituisca una pratica comune, l'età di massima incidenza è compresa tra i 3 anni e i primi anni di scolarità elementare; nelle regioni ad alta densità di popolazione e a basso indice di sviluppo, il 50% dei bambini contrae l'infezione entro i 2 anni di età e il 75% entro i 3 anni. L'occorrenza e l'intensità delle grandi epidemie di m., che ricorrono a intervalli di 2-5 anni, dipendono dalla vastità e dalla densità della popolazione suscettibile e da fattori climatici e stagionali.

Nei paesi in cui la vaccinazione antimorbillosa è largamente usata, l'incidenza della malattia è in continua diminuzione e si è osservata una sostanziale variazione

nella distribuzione dei casi secondo l'età. Negli U.S.A., per es., le segnalazioni di casi di m., che oscillavano, prima del 1963, intorno a 200.000-400.000 per anno, hanno subito un calo dell'ordine del 90%, passando a ca. 20.000-50.000 casi. Inoltre, poiché l'introduzione della vaccinazione ha reso più rari i casi clinici di m., i bambini non vaccinati hanno maggiori opportunità di raggiungere l'età giovanile o adulta senza essere esposti all'infezione. Ciò fa sì che, nei paesi in cui è praticata la vaccinazione, il m. venga frequentemente osservato tra individui in età adulta e che l'incidenza relativa tra gli adulti sia in continuo aumento.

In Italia vengono, mediamente, denunciati ca. 50.000 casi di m. ogni anno. Tuttavia, le elaborazioni statistiche dei dati sieroepidemiologici depongono per un numero di casi sensibilmente maggiore, stimato intorno a 500.000 per anno. La distribuzione dei casi per classi di età è condizionata, anche in Italia, da differenti condizioni di vita e dalla densità della popolazione: a Napoli, il massimo di morbosità è situato intorno ai 3 anni di età; a Ferrara, intorno ai 5 anni. La mortalità per m. in Italia, calcolata rispetto al dato delle denunce, oscilla intorno allo 0,20%.

La contagiosità del m. è estremamente elevata e l'incidenza di infezioni tra i suscettibili esposti a casi di m. in fase pre-esantematica o, comunque, in fase iniziale di malattia, si stima pari al 90%. Il serbatoio naturale del virus è l'uomo anche se alcune scimmie sono suscettibili all'infezione. L'infezione decorre assai raramente in forma subclinica e non esiste evidenza di una sua diffusione da parte di portatori sani, né è stato individuato alcun altro modo di trasmissione nei periodi interepidemici, durante i quali si verificano tuttavia casi sporadici di m. (Schaffner, 1968).

La via aerogena appare senza dubbio la più comune modalità di diffusione dell'infezione almeno nel corso delle epidemie; il contatto diretto e altri modi di disseminazione possono rappresentare vie alternative di trasmissione, anche se la labilità del virus del m. rende questi meccanismi relativamente poco efficaci.

Patogenesi

Il virus penetra nell'organismo, generalmente, per via naso-orofaringea; si ritiene, però, che l'infezione possa anche essere contratta per contaminazione della mucosa congiuntivale; ma, in questo caso, non è chiaro se la replicazione virale avvenga direttamente a livello congiuntivale oppure a livello nasofaringeo per trasporto del materiale infettante mediante le secrezioni lacrimali.

Lo schema patogenetico proposto da Fenner in base al modello dell'ectromelia e del m. sperimentale della scimmia, suggerisce che, dopo una fase di moltiplicazione locale a livello della mucosa respiratoria, si determini una viremia primaria nel corso della quale il virus viene disseminato al S.R.E., determinando manifestazioni iperplastiche apprezzabili sul piano clinico e documentabili a livello istologico in seno a linfonodi, milza, tonsille e appendice, dove si possono osservare caratteristiche cellule giganti multinucleate. L'infezione delle cellule reticoloendoteliali produce, quindi, nuove gittate viremiche che determinano la viremia secondaria, con ulteriore diffusione del virus a vari organi e tessuti e conseguente inizio dei sintomi mucositici del periodo pre-esantematico (fig. 4). Entrambe le fasi viremiche sono caratterizzate dall'infezione dei leucociti (Joseph, 1975), dimostrata mediante isolamento virale, che svolgerebbe un ruolo importante nella diffusione ematogena del virus. D'altra parte, è stato ipotizzato che l'infezione di cellule linfatiche, in particolare dei T-linfociti (Valdimarsson, 1975), per altro documentata solo mediante esperimenti *in vitro*, possa essere responsabile del deficit dell'immunità cellulare che occorre transitoriamente nel corso della malattia (Lackmann, 1974).

Durante tutto il periodo pre-esantematico il virus può essere isolato con facilità dal tessuto linfatico, dal sangue, dalle secrezioni nasofaringee e congiuntivali, dalle urine; mentre, a partire dal 2° giorno dell'esantema, in coincidenza con la comparsa di anticorpi circolanti, l'isolamento virale rimane possibile soltanto dalle urine e, comunque, solo per pochi giorni (Gresser, 1960).

I segni pre-esantematici di impegno mucositico, tosse, sternutazione, etc., occorrono dopo la viremia secondaria, quando il coinvolgimento della mucosa respiratoria è generalizzato. Quest'ultimo fatto rende conto delle importanti manifestazioni respiratorie dovute all'infezione virale quali crup, bronchiolite, polmonite. Inoltre, si ritiene che il danno provocato dal virus a livello dell'apparato respiratorio, in relazione, ad es., alla distruzione dell'epitelio ciliato, predisponga, come è anche il caso dell'influenza, a complicanze batteriche che possono estrinsecarsi in forma di broncopolmonite e otite media.

I meccanismi attraverso i quali si producono le manifestazioni esantematiche e l'enantema, che compaiono intorno al 14° giorno dopo l'infezione, non sono completamente definiti; si assume che l'esantema possa originare: sia da un danno virale diretto sulle cellule epiteliali e sugli endoteli vascolari, provato dalla dimostrazione microscopica a livello cutaneo e mucoso di cellule giganti multinucleate e di altre alterazioni istopatologiche caratteristiche dell'infezione morbillosa, e dal ritrovamento, nelle lesioni, di strutture nucleocapsidiche e di antigeni virali; sia attraverso la partecipazione di meccanismi immunitari. Per quanto riguarda quest'ultimo punto, malgrado che la comparsa dell'esantema morbilloso coincida con la più precoce possibilità di dimostrazione di anticorpi sierici specifici, è stato soprattutto valorizzato il ruolo dell'immunità cellulare, ipotizzando fenomeni di immunità ritardata; a sostegno di questa ipotesi si porta l'osservazione che nell'ospite con depressione dell'immunità cellulare, è relativamente frequente lo sviluppo di polmonite a cellule giganti senza esantema; inoltre, è stato dimostrato che bambini con preesistente depressione della funzione dei linfociti T, non sviluppano esantema, e comunque presentano manifestazioni atipiche in corso di m.

La patogenesi della più temuta complicanza del m., cioè l'encefalite, non è completamente chiarita. Il meccanismo più accettato è quello che si richiama a fenomeni di sensibilizzazione simili a quelli che si producono nelle encefalomieliti sperimentali allergiche, il cui quadro istopatologico presenta numerosi punti di contatto con quello dell'encefalopatia acuta morbillosa. D'altra parte, le segnalazioni d'isolamento di virus dal cervello di individui morti per encefalite morbillosa non sono numerose: dimostrazione della presenza del virus è stata ottenuta, infatti, con tecniche virologiche particolari (co-coltivazione di cellule cerebrali con cellule bersaglio suscettibili) anziché con metodiche di isolamento tradizionale basate sull'inoculazione di estratti acellulari sul substrato di laboratorio (Meulen, 1972). Questa difficoltà di dimostrazione virale appare in contrasto con il fatto che un gran numero di pazienti con m. non complicato da manifestazioni cliniche d'impegno encefalitico, presenta anormalità elettroencefalografiche che suggeriscono un'invasione virale del S.N.C., in fase acuta di malattia. La tardiva comparsa delle manifestazioni encefalitiche del m., e le loro

caratteristiche anatomopatologiche, depongono, quindi, per fenomeni di sensibilizzazione correlati con reazioni immunitarie dirette verso tessuti contenenti virus che abbiano eventualmente esposto antigeni capaci di indurre risposte autoimmunitarie. V. ENCEFALITI.

Ancor più complessa appare la patogenesi dell'encefalite sclerosante subacuta, in cui, malgrado la presenza di alti livelli di anticorpi circolanti e di risposte immunitarie cellulari *in vitro*, si realizzerebbero, *in vivo*, deficit immunologici specifici che permetterebbero, dapprima il realizzarsi di un'infezione latente e, successivamente, l'emergere della malattia neurologica progressiva (v. col. 1903).

Immunità

Immunità anticorpale specifica nelle classi immunoglobuliniche IgG e IgM è apprezzabile, mediante reazioni di neutralizzazione o di emoagglutino-inibizione, già all'inizio del periodo esantematico. I livelli più elevati dei titoli di IgM vengono raggiunti ca. 10 giorni dopo l'inizio della malattia e, successivamente, il livello di essi decresce, in 1-2 mesi, fino a non essere più apprezzabile (fig. 4). I titoli degli anticorpi neutralizzanti nella classe IgG raggiungono il picco verso la 30ª giornata, tendono a diminuire di 2-4 volte nel corso dei 6 mesi successivi per poi restare pressoché stazionari per tutta la vita. Le ragioni per cui gli anticorpi specifici persistono così a lungo non sono completamente chiarite. Si è ipotizzata la possibilità che il virus rimanga latente nell'organismo dopo l'infezione acuta, fornendo così al sistema immunitario un costante stimolo antigenico. In alternativa, è possibile che riesposizioni al virus morbilloso, di per sé completamente asintomatiche, possano essere la causa del persistere della sintesi anticorpale.

La presenza di anticorpi neutralizzanti non rappresenta, tuttavia, l'esclusivo fattore responsabile della difesa contro l'infezione morbillosa, nonostante sia possibile proteggere dall'infezione attraverso la somministrazione di immunoglobuline antimorbillo. Infatti, è stato osservato che soggetti con grave deficit dell'immunità umorale non vanno incontro necessariamente a recidive di m. D'altra parte, risposte di immunità cellulare fanno parte del quadro immunitario del m. e hanno, probabilmente, un ruolo importante nel controllo dell'infezione naturale, intervenendo nell'eliminazione di *foci* di cellule infette e ostacolando la produzione del virus (Ruckdeschel, 1975).

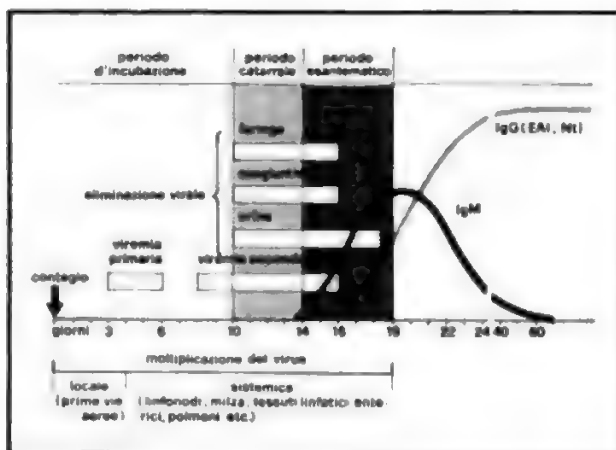



Fig. 4. Patogenesi del m. Nella figura sono indicati i principali eventi virologici e le risposte anticorpali specifiche (EAI = inibizione dell'emoagglutinazione; Nt = test di neutralizzazione).

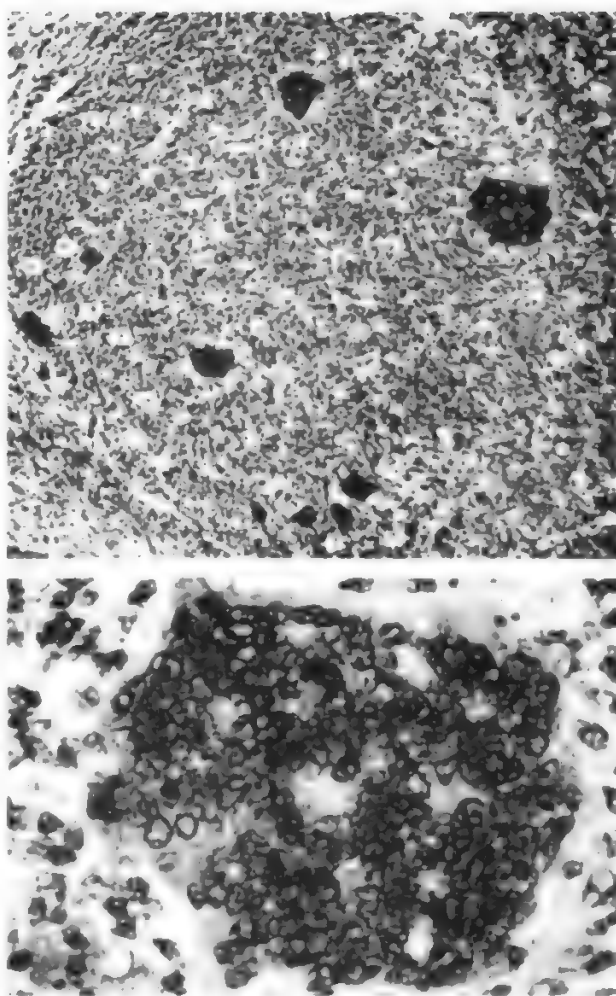
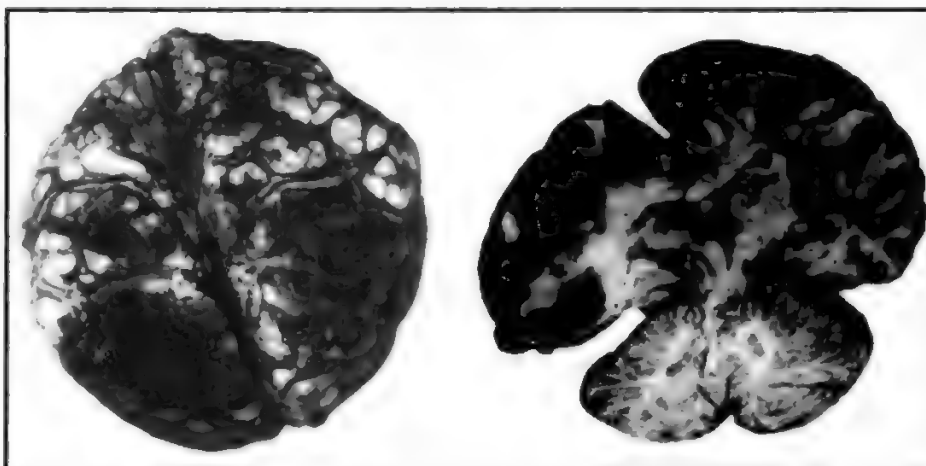



Fig. 5. *In alto*: reperto istologico di una sezione di linfonodo cervicale in un paziente con m. Il centro germinativo del follicolo contiene nove cellule giganti multinucleate, tipo Warthin-Finkeldey. Il campione bioptico fu ottenuto all'inizio del periodo pre-esantematico. Colorazione ematossilina-eosina. 100 ×. *In basso*: particolare a maggiore ingrandimento (500 ×) di una delle cellule giganti. Notare la distribuzione dei nuclei estesa a tutto il citoplasma e la variabilità di dimensioni e di affinità tintoriale dei singoli nuclei. (*Da W. St. C. Symmers*).

In corso di m. si osserva la negativizzazione di reazioni di ipersensibilità ritardata come il test alla tubercolina (Helms, 1956). Questa iporeattività si mantiene per ca. 1 mese dall'inizio del m. ed è presente anche dopo vaccinazione antimorbillosa. Per questo motivo, ma anche per la cognizione che la tbc può aggravarsi durante il m., è importante accertare, prima di praticare la vaccinazione, che non esista un'infezione tubercolare attiva, o posporre la vaccinazione stessa all'inizio del trattamento antitubercolare.

Anatomia patologica

Lesioni focali caratteristiche si ritrovano nel contesto degli organi linfatici e nella componente linfatica di vari organi e tessuti. La reazione cellulare è prevalentemente rappresentata da elementi di tipo linfoide; fra questi, frequente e caratteristico è il reperto di grandi cellule multinucleate, denominate *cellule giganti di Warthin-Finkeldey*, nelle quali possono essere individuati fino a 100 nuclei e numerosi inclusi intranucleari eosinofili (fig. 5). Le cellule giganti sono presenti, soprattutto nel periodo

Fig. 6. Encefalite morbillosa. Aspetto macroscopico, esterno e in sezione, dell'encefalo che mette in risalto una diffusa congestione vascolare e manifestazioni emorragiche.

pre-esantematico, nei linfonodi, nel tessuto linfatico adenoideo del faringe, nelle tonsille, nella milza, nel timo, nelle placche del Peyer e nell'appendice, in associazione ad aspetti iperplastici.

Le manifestazioni cutanee sono caratterizzate da iperemia e infiltrazione perivascolare degli strati superficiali del derma; lesioni microvescicolari sono apprezzabili a livello dermoepidermico e nelle mucose. Nel derma si può osservare la distruzione di ghiandole sebacee e follicoli piliferi. La lesione istologica delle macchie di Köplik consiste in focolai necrotici epiteliali e formazioni vescicolari. L'esame al microscopio elettronico delle lesioni cutanee ha mostrato la presenza di aggregati microtubulari assimilabili al virus del m. Questo reperto, riscontrato anche a livello di lesioni mucose come le macchie di Köplik, suggerisce l'associazione tra replicazione virale locale e manifestazioni esantematiche ed enantematiche.

La conoscenza del quadro anatomopatologico della polmonite interstiziale morbillosa è limitata all'osservazione dei casi fatali: i polmoni sono pesanti e di consistenza gommosa; la superficie di taglio è rosa-pallido e i piccoli bronchi sono circondati da un alone grigiastro. Istologicamente, si notano alterazioni degenerative dell'epitelio di bronchi e bronchioli, con note d'iperplasia e di metaplasia squamosa. Caratteristica è la presenza, nella mucosa delle vie respiratorie, nei dotti alveolari e negli alveoli, di cellule giganti multinucleate; queste cellule, derivate probabilmente dalla fusione di più cellule epiteliali adiacenti, contengono inclusioni citoplasmatiche e sono quindi distinguibili dalle cellule di Warthin-Finkeldey riscontrabili nel tessuto linfatico. Nelle pareti alveolari e nel connettivo peribronchiale e peribronchiolare è presente un infiltrato cellulare costituito da macrofagi, linfociti e plasmacellule. I granulociti neutrofili sono poco numerosi, salvo nei casi di superinfezione batterica, nella quale il reperto anatomopatologico è quello della broncopolmonite. Il quadro della cosiddetta «polmonite a cellule giganti», evento quasi sempre fatale che si osserva in pazienti immunocompromessi, corrisponde istologicamente a quello della polmonite interstiziale morbillosa.

L'encefalite si manifesta macroscopicamente con emorragie puntiformi e congestione vascolare diffusa (fig. 6). Il reperto microscopico permette di situare le lesioni prevalentemente nella sostanza bianca, in forma di demielinizzazioni a distribuzione caratteristicamente perivascolare, mentre i piccoli vasi venosi, che presentano spesso lesioni endoteliali, appaiono circondati da manicotti perivascolari formati da cellule linfoidi e da cellule della microglia (encefalite perivenosa). Questo reperto, tuttavia, non è distintivo dell'encefalite acuta morbillosa, essendo comune ad altre encefaliti conseguenti a infezioni virali e a vaccinazioni. Per quanto riguarda i reperti anatomopatologici dell'encefalite sclerosante subacuta, si rimanda alle coll. 1903-1904 di questa voce e alla voce ENCEFALITI (V, 1663).

Manifestazioni cliniche e complicazioni

Il *periodo d'incubazione* del m. dura 10-14 giorni e decorre in modo totalmente asintomatico. Malessere, febbre, anoressia, congiuntivite, fotofobia e sintomi respiratori, quali tosse e sternutazione, caratterizzano, invece, il *periodo pre-esantematico* che, appunto per i sintomi mucositici, viene anche chiamato periodo catarrale. Durante questa fase, che dura 2-4 giorni, la febbre è in genere modica (fino a 38 °C), spesso irregolare e ad andamento ascendente, e il complesso della sintomatologia simula una comune infezione delle vie respiratorie superiori. Verso la fine del periodo catarrale, accanto al reperto di iperemia del faringe e del palato molle, dove si possono riconoscere elementi maculosi di colore rosso-cupo, compare il segno di Köplik; si tratta di elementi puntiformi biancastri, aderenti e non distaccabili allo strisciamento con tampone, paragonabili a granelli di sabbia o a schizzi di calce; essi sono isolati, per lo più impiantati su una piccola chiazza rotonda d'iperemia e localizzati sulla mucosa delle guance, in corrispondenza di molari e premolari, ma talora diffusi all'intera mucosa orale; lesioni simili possono riscontrarsi anche a livello congiuntivale e di altre mucose. L'enantema persiste per alcuni giorni e comincia a scomparire quando si manifesta l'esantema. Le macchie di Köplik sono patognomoniche del m. e permettono di prevedere la comparsa dell'esantema.

Il *periodo esantematico* inizia in 4ª-5ª giornata di malattia. In coincidenza con la comparsa dell'esantema, la temperatura, che in 3ª-4ª giornata diminuisce fino, talora, a scomparire del tutto, presenta un brusco rialzo fino a 40-41 °C (fig. 7). All'esame obiettivo sono apprezzabili, accanto all'esantema e alle manifestazioni enantematiche, segni di bronchite diffusa, modica ipotensione arteriosa, lieve tumore di milza con consistenza modicamente aumentata, ingrandimento diffuso, e talora marcato, dei linfonodi. Altri segni e sintomi sono quelli relativi al frequente impegno dell'apparato digerente (dolori addominali, vomito e diarrea), in parte attribuibili a linfadenite mesenterica. Il culmine della malattia, sia in termini di febbre che di alterata cenestesi, apprezzata dal paziente come senso di notevole malessere generale, cefalea, agitazione o stato soporoso, occorre nel 1°-2° giorno di esantema.

L'esantema consiste in un'eruzione maculopapulosa lievemente rilevata sul piano cutaneo, di colorito rosso-vivo o rosso-cianotico fino al vinoso, i cui elementi, da principio isolati, tendono a divenire rapidamente confluenti, formando chiazze a margini irregolari con diametro fino a 4-10 mm, che, caratteristicamente, lasciano tra di loro zone di colorito normale (fig. 8). Talora, l'esantema può presentare una componente emorragica. Al tatto, la cute

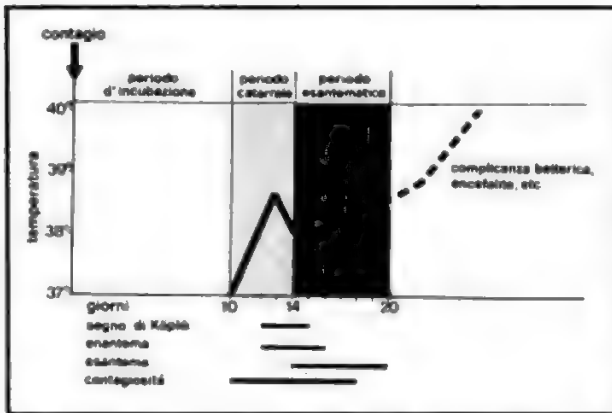



Fig. 7. Rappresentazione schematica della curva termica in corso di m.: una ripresa della temperatura febbrile (linea tratteggiata) nella fase di defervescenza si osserva in occasione del sopraggiungere di complicanze. Nella parte inferiore della figura sono indicati i periodi in cui sono presenti i segni caratteristici della malattia e la contagiosità.

è vellutata. L'esantema inizia di solito sulla faccia, sulle regioni mastoidee, sul collo e si diffonde in maniera discendente a tutto il corpo, coinvolgendo le estremità, palme delle mani e piante dei piedi incluse (fig. 9). L'estensione dell'esantema a tutto il corpo avviene nell'arco di 2-3 giorni; per questo motivo, in 3ª giornata, l'esantema può essere in regressione alla faccia e al collo, dove assume colorito bruno o bruno-giallastro, mentre agli arti inferiori è di colorito rosso-vivo; 4 o 5 giorni dopo la comparsa dell'esantema si può avere un'ulteriore rialzo termico, cui fa seguito, intorno al 6º giorno, la rapida regressione della febbre. Si osserva, allora, la scomparsa dell'esantema, che comincia dalle zone inizialmente coinvolte, e si rende apprezzabile una fine desquamazione furfuracea; in 10ª-12ª giornata, la cute presenta solo una lieve marezzatura bruno-giallastra.

La durata della malattia non complicata, dall'inizio del periodo pre-esantematico fino alla regressione dell'esantema e della febbre, è di ca. 7-10 giorni. La convalescenza è, in genere, breve.

Per quanto riguarda il coinvolgimento dell'apparato respiratorio in corso di m., esso può rappresentare l'elemento clinico più rilevante, che domina il quadro clinico della malattia.

Complicanze batteriche a carico delle vie respiratorie superiori, quali riniti purulente, faringotonsilliti, otiti medie catarrali e purulente, causate da pneumococco, *Haemophilus influenzae*, streptococco di gruppo A, stafilococco, etc., possono instaurarsi sulle manifestazioni rinofaringitiche dell'infezione virale.

La laringite morbillosa, più grave e frequente nel piccolo bambino, può, talvolta, costituire l'esordio clinico della malattia; generalmente annunciata da progressiva disfonia, ma talora ad insorgenza brusca, essa è caratterizzata da dispnea rumorosa di tipo inspiratorio e da rientramenti del giugulo, degli spazi intercostali e della regione sottosternale. La laringite può ulteriormente aggravarsi per superinfezione batterica (cosiddette laringiti tardive).

Significato di maggiore gravità rivestono le manifestazioni broncopolmonari, frequentemente complicate da superinfezione batterica.

La tracheobronchite può non incidere in maniera rilevante sulle condizioni generali del paziente, mentre il palesarsi del quadro bronchiolitico, dell'impegno parenchimale a tipo polmonite interstiziale virale, o del quadro broncopolmonitico batterico, deve essere considerato come un evento di significato prognostico non favorevole, specie nei primi 2 anni di vita. La bronchiolite virale esordisce, in genere, durante il periodo pre-esantematico, con un notevole incremento della febbre e con i segni dell'insufficienza respiratoria e cardiocircolatoria, spesso in contrasto con il reperto semeiologico polmonare, assai variabile nella sua obiettività, e talora straordinariamente poco rilevante. Il quadro radiologico della bronchiolite è limitato a iperdiafania diffusa, slargamento degli spazi

Fig. 8. Esantema morbilloso. *A sinistra*: più accentuato al volto, dove gli elementi sono in gran parte confluenti. *A destra*: sul dorso, la cute fra gli elementi eruttivi è normale. (*Per gentile concessione dell'Ufficio Scientifico Roche, Milano*).

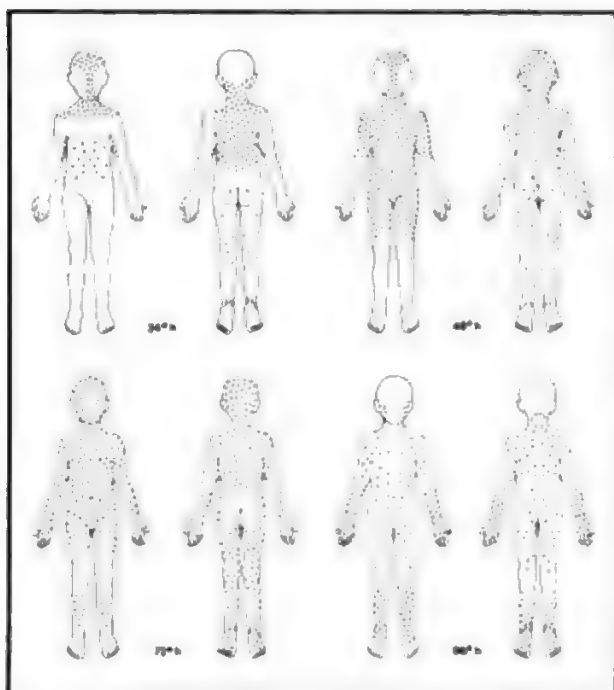



Fig. 9. Rappresentazione schematica dell'andamento della manifestazione maculopapulosa del m. nei quattro giorni successivi all'esordio dell'esantema.

intercostali e abbassamento delle cupole diaframmatiche, mentre le manifestazioni della polmonite interstiziale morbillosa, in genere anch'esse di modesto rilievo obiettivo, sono caratterizzate radiologicamente da accentuazione diffusa della trama polmonare e delle ombre ilari (cosiddetto polmone morbilloso; fig. 10). La broncopolmonite batterica complicante l'infezione morbillosa compare, di solito, tardivamente, e deve essere sospettata nei casi in cui non si realizzi la defervescenza in coincidenza con la regressione dell'esantema, oppure quando la febbre ricompaia nel periodo di convalescenza. I pazienti con broncopolmonite batterica presentano accentuazione, o ripresa, della tosse e progressiva comparsa di sintomi che testimoniano dell'impegno polmonare fino all'insufficienza respiratoria. All'esame fisico, sono apprezzabili i segni semeiologici usuali della broncopolmonite, e l'accertamento radiologico dimostra l'esistenza di opacità multiple disseminate nei campi polmonari.

Fig. 10. Quadro radiologico in corso di pneumopatia morbillosa.

Nell'ambito del coinvolgimento linfatico, si manifesta, talvolta, in fase pre-esantematica, una sintomatologia appendicitica che può determinare l'indicazione all'intervento chirurgico; l'appendicite morbillosa si differenzia dalla forma batterica per benignità di evoluzione, oltre che, naturalmente, per il quadro anatomopatologico.

Nel corso del m., ma più frequentemente durante la convalescenza, può manifestarsi una diatesi emorragica secondaria a trombocitopenia, abitualmente transitoria. Questa condizione si differenzia dai casi di m. nei quali manifestazioni emorragiche caratterizzano l'eruzione esantematica; in questi casi, a prognosi più severa, la sintomatologia generale è di solito più grave, l'esantema assume un colorito scuro (cosiddetto m. nero), la febbre è molto elevata e coesistono ipotensione arteriosa, vomito e diarrea profusa.

Tra le manifestazioni rare, sono descritte miocarditi morbillose e cheratocongiuntiviti con ulcerazioni corneali.

Una forma clinica particolare della malattia (m. atipico), è stata descritta in bambini vaccinati con virus ucciso e successivamente infettati naturalmente. La malattia è caratterizzata da esantema che inizia dalle estremità, febbre elevata, rilevante impegno polmonare, decorso prolungato e comparsa di titoli anticorpali specifici elevatissimi (1:100.000). Il virus del m. non è mai stato isolato da questi pazienti, che, d'altra parte, non trasmettono l'infezione. La patogenesi di questa forma sembra essere prevalentemente immunologica, sotto forma di una reazione da ipersensibilità al virus morbilloso in soggetti parzialmente immuni (Scott, 1967; Fulginiti, 1967).

Encefaliti morbillose

Encefalite acuta. – L'incidenza dell'encefalite acuta clinicamente evidente in corso di m., è dell'ordine di 1 caso su ca. 2000. La manifestazione encefalitica è più frequente negli individui in età giovanile adulta, nei quali si osserva con una frequenza 2-3 volte maggiore rispetto a quella dei pazienti al di sotto dei 5 anni di età. L'encefalite acuta compare, di regola, entro 2 settimane dall'inizio dell'esantema, e si osserva con massima frequenza in 6ª-7ª giornata, cioè all'inizio della convalescenza. L'encefalite morbillosa si presenta con una riaccensione febbrile, con cefalea, talora con convulsioni e turbe della coscienza di vario grado.

Si ipotizza che i casi di encefalite rappresentino solo la percentuale visibile di un processo patologico comune a un numero assai più grande di infezioni morbillose, così come sembrano indicare le anormalità elettroencefalografiche registrate in casi ordinari di m., esaminati sia nel periodo prodromico che nella fase di acuzie della malattia (Pampiglione, 1964).

L'encefalite morbillosa è associata con una discreta letalità. Inoltre, un'alta percentuale di pazienti presenta sequele neurologiche permanenti che si verificano anche nei casi di encefaliti apparentemente lievi, o, perfino, in bambini che abbiano avuto un coinvolgimento neurologico tanto modesto da non venir diagnosticato come encefalite sotto il profilo clinico.

Dal punto di vista prognostico, quindi, l'occorrenza dell'encefalite deve essere considerata sempre con forti riserve. È opportuno, però, segnalare che anche casi clinicamente gravi possono evolvere favorevolmente e concludersi in maniera relativamente fausta in termini di esiti permanenti (v. anche: ENCEFALITI, V, 1693).

Encefalite sclerosante subacuta. – L'encefalite sclerosante subacuta (SSPE: *Subacute Sclerosing Panencephalitis*), è una rara malattia degenerativa cronica del S.N.C. che si manifesta in bambini e adolescenti a distanza di alcuni anni da un'infezione naturale da virus morbilloso, oppure, in casi estremamente rari, dopo una vaccinazione antimorbillosa. In particolare, esiste un certo grado di correlazione tra m. contratto in età precoce, in genere sotto i 2 anni di età, e frequenza dei casi di encefalite sclerosante (Rocchi, 1976).

La malattia è caratterizzata, sul piano patologico, da diffusa distruzione mielinica con proliferazione gliale, da manicotti perivascolari di cellule mononucleate e dalla presenza di inclusioni acidofile nelle cellule nervose, che, tra l'altro, presentano vari gradi di degenerazione. Il quadro clinico ha un inizio insidioso, con progressivo deterioramento mentale, atassia cerebellare, mioclonie e spasticità; la malattia ha una mortalità dell'ordine del 95% nel corso di uno o, raramente, più anni (v. anche: ENCEFALITI, V, 1663).

Per quanto riguarda il ruolo etiologico del virus morbilloso, è noto che i pazienti con SSPE presentano livelli anticorpali per questo virus particolarmente elevati, anche della classe IgM, sia nel siero che nel liquor; a questo proposito, nel 1980, utilizzando linfociti periferici di una paziente affetta da SSPE, è stato possibile ottenere *in vitro* uno dei primi anticorpi monoclonali umani (v. MONOCLONALI ANTICORPI), dotato di specificità per un antigene del virus morbilloso (Croce *et al.*, 1980). Studi al microscopio elettronico hanno dimostrato che i corpi inclusi intranucleari evidenziati come reperto caratteristico della SSPE da Dawson già nel 1933, contengono filamenti tubulari cavi assimilabili alle componenti interne del nucleocapside dei paramixovirus; nelle stesse inclusioni, è stata dimostrata la presenza, mediante immunofluorescenza, di antigeni del virus morbilloso (fig. 11). Infine, un virus sierologicamente identificabile come virus del m. e con caratteristiche biologiche assai simili, è stato isolato dal cervello di pazienti con SSPE, mediante tecniche di co-coltivazione di cellule cerebrali con linee cellulari stabilizzate suscettibili all'infezione (Payne, 1969). Sul piano patogenetico, è probabile che il combinarsi di condizioni di deficit immunitario con riattivazione dell'infezione virale rimasta allo stato di latenza (Gerson, 1971), siano alla base dello sviluppo di questa malattia neurologica che rientra per molti aspetti nel capitolo delle infezioni virali croniche del S.N.C., insieme alla più rara panencefalite progressiva rubeolica.

Fig. 11. Encefalite sclerosante subacuta. Reazione di immunofluorescenza indiretta eseguita con siero con anticorpi anti-virus morbilloso su sezione criostatica di materiale cerebrale autoptico. La fotografia, eseguita con illuminazione ultravioletta incidente, mostra due cellule positive per antigene morbilloso.

Sempre in tema di rapporti tra virus del m. e malattie croniche del S.N.C., l'infezione morbillosa, come, però, altre infezioni virali, è stata prospettata come possibile elemento iniziale per il determinarsi di eventi autoimmunitari connessi con la genesi della sclerosi multipla. Di fatto, nessun virus ha potuto essere isolato costantemente dagli individui con sclerosi multipla e, a tutt'oggi, i dati in favore di una etiologia infettiva della sclerosi multipla sono prevalentemente di carattere epidemiologico (Field, 1972).

Morbillo nell'ospite immunodepresso

Condizioni di malnutrizione del bambino, presumibilmente alla base di insufficienti risposte immunitarie, sono frequentemente associate con forme di m. particolarmente gravi; in questo senso andrebbe interpretata la notevole gravità dell'infezione morbillosa nei paesi con basso indice di sviluppo.

Casi gravi e fulminanti di m. vengono descritti con relativa frequenza in pazienti con emopatie neoplastiche (Breitfeld, 1973). Questi pazienti, in relazione anche all'effetto immunodepressivo della terapia della malattia di base, possono presentare manifestazioni cliniche particolarmente gravi, correlate con la diffusione sistemica dell'infezione, in forma di epatite, nefrite, polmonite a cellule giganti, encefalite acuta e, infine, di encefalite ad andamento subacuto simile alla SSPE, che, tuttavia, si sviluppa in coincidenza o in immediata continuità con la malattia acuta (Aicardi, 1977).

Nel paziente immunodepresso, il virus può persistere nell'apparato respiratorio per lungo tempo dopo la fine della malattia clinica (Mitus, 1959).

Negli emopatici e, in genere, nei pazienti neutropenici, si deve tener conto di un più alto rischio di complicanze batteriche in corso di m. e, primariamente, di broncopolmoniti e otiti; infine, nei pazienti trombocitopenici sono frequenti manifestazioni emorragiche con sanguinamento viscerale.

Quando il m. colpisce individui con deficit immunitari, quali immunodeficienza combinata o sindrome di Di George, la malattia presenta caratteri di estrema gravità e alta mortalità. In questi casi, sotto il profilo patologico, la lesione più importante è costituita dalla polmonite a cellule giganti che spesso occorre in assenza di manifestazioni esantematiche; la diagnosi può quindi risultare difficile e deve essere fondata sull'isolamento del virus o sulla sua dimostrazione nei tessuti piuttosto che su reazioni sierologiche (Mitus, 1959).

Dal punto di vista profilattico, è opportuno ricordare che i bambini con depressione immunitaria primitiva o secondaria a trattamenti con farmaci immunosoppressori, non devono essere sottoposti a vaccinazione, dal momento che anche il virus attenuato può determinare in questi soggetti malattie gravi o fatali (Mitus, 1962).

Morbillo e gravidanza

Il m. contratto nei primi mesi di gravidanza non provoca anomalie congenite nel prodotto del concepimento. Tuttavia, l'infezione morbillosa della gestante è stata associata con aborto e parto prematuro.

Il neonato da madre immune risulta in genere completamente protetto dalla malattia, in relazione all'immunità anticorpale acquisita per via diaplacentare, che esercita un discreto grado di protezione per i primi 6-9 mesi di vita.

Diagnosi clinica

Nel periodo catarrale, in assenza di un'anamnesi epidemiologica chiarificatrice, la diagnosi di m. può risultare difficile: la sintomatologia, infatti, è comune a molte affezioni respiratorie. Tuttavia, il procedere dei sintomi, fino all'espressione esantematica manifesta, consente di formulare una diagnosi clinica sicura nella quasi totalità dei casi. Di fatto, il m. tipico con i sintomi di tosse, rinite, congiuntivite, macchie di Köplik ed esantema maculopapulare a caratteristica diffusione centrifuga, è una malattia virtualmente inconfondibile. La leucopenia è frequente nella fase pre-esantematica del m. e può servire come elemento differenziale nei confronti di infezioni respiratorie batteriche; d'altra parte, la comparsa di leucocitosi in corso di m., suggerisce l'impianto di una superinfezione batterica, o il sopraggiungere di altra complicanza. L'assenza di linfomonocitosi assoluta nel sangue periferico facilita la distinzione del m. dalle manifestazioni esantematiche in corso di mononucleosi infettiva. La rosolia si distingue per l'assenza o scarsa rilevanza dei segni di impegno mucositico, per la minore gravità clinica, per i caratteri propri dell'esantema, che è più modesto, meno diffuso e di minore durata, oltre che per l'importanza della partecipazione linfadenopatica nelle sedi retroauricolari e suboccipitali. La *roseola infantum*, la scarlattina, gli esantemi che si osservano nell'ambito di malattie settiche o in caso di allergia da farmaci sono facilmente distinguibili dal m. in base all'anamnesi epidemiologica, ai reperti di semeiotica fisica e all'evoluzione della sintomatologia.

Diagnosi di laboratorio

La diagnosi virologica è l'unico metodo di laboratorio in grado di confermare con sicurezza la diagnosi clinica di m. Non si può, infatti, valorizzare troppo la dimostrazione della leucopenia, e il reperto di cellule giganti multinucleate negli strisci di mucosità nasale, ottenuti durante la fase prodromica, ha un valore soltanto indiziario (Tompkins, 1955).

La diagnosi virologica si basa su metodi diretti rapidi, volti a dimostrare la presenza del virus e dei suoi antigeni, su metodi di isolamento in coltura cellulare e su metodi immunologici capaci di dimostrare lo sviluppo di immunità antivirale specifica (Katz, 1969).

Per la diagnosi rapida dell'infezione, si possono esaminare cellule di essudati nasali e di sedimento urinario per dimostrare la presenza di antigeni del virus morbilloso, mediante reazione di immunofluorescenza con sieri contenenti anticorpi antimorbillo. La positività eventualmente ottenuta ha significato di certezza diagnostica, ma la negatività di questa reazione non esclude necessariamente l'esistenza dell'infezione morbillosa, in relazione alla limitata durata dell'eliminazione di cellule infette e alla relativa incostanza del fenomeno stesso.

A causa della lentezza e della complessità delle tecniche di isolamento virale in colture cellulari, questa metodica è abitualmente riservata a condizioni cliniche particolari, come è il caso delle infezioni, spesso fatali e atipiche, che si realizzano in pazienti con deficit immunitario. L'isolamento può essere realizzato a partire da secrezioni nasali o faringee, dal sangue, dalle urine e da materiali autoptici, utilizzando come substrato colture cellulari primarie, più comunemente di rene umano o di rene di scimmia, oppure linee cellulari continue. L'effetto citopatico più frequente consiste nello sviluppo di cellule giganti sinciziali e di cellule di forma fusata. L'identificazione del virus isolato viene ottenuta mediante il test di neutralizzazione dell'effetto citopatico con siero immune specifico o mediante immunofluorescenza (fig. 12).

Fig. 12. Infezione con virus morbilloso di cellule di rene di scimmia in coltura continua. La reazione di immunofluorescenza con siero immune specifico evidenzia con chiarezza la presenza di antigene virale nelle cellule infette.

La diagnosi di laboratorio dell'infezione morbillosa viene abitualmente ottenuta dimostrando la risposta sierologica del paziente, secondo l'abituale principio dell'incremento significativo del titolo anticorpale antivirale nel siero di convalescenza rispetto al siero ottenuto in fase precoce di malattia. La reazione di scelta è l'emoagglutino-inibizione: essa si effettua sul siero trattato in varia maniera per rimuovere gli inibitori aspecifici, utilizzando emazie di scimmia Rhesus o di cercopiteco. Questa reazione è assai più sensibile della reazione di fissazione del complemento ed è estremamente più pratica da eseguire rispetto alla reazione di neutralizzazione dell'effetto citopatico. Gli anticorpi rivelati dall'emoagglutino-inibizione persistono per numerosi anni, se non per tutta la vita, e rappresentano, quindi, anche il sistema per determinare la condizione di immunità verso il m. Questa reazione è usata anche per individuare la presenza di anticorpi antimorbillosi nel liquido cerebrospinale, in corso di SSPE.

Prognosi

La prognosi del m. è abitualmente favorevole, con una letalità stimata intorno allo 0,2% sui casi denunciati nel nostro paese. È noto, invece, che nei paesi in via di sviluppo il m. ha un ruolo estremamente importante tra le cause di mortalità infantile, in relazione all'alta diffusione dell'infezione, al fatto che, in questi paesi, il m. colpisce prevalentemente soggetti nei primi 2 anni di vita, quando la prognosi è di per sé più severa, e alla coesistenza di fattori come la malnutrizione e la diffusione di infezioni e infestazioni croniche. Per quanto riguarda i soggetti in condizioni che compromettono le risposte immunitarie, si rinvia al relativo capitolo di questa voce (col. 1904).

Terapia

Nel m. non complicato non vi è alcuna indicazione a instaurare trattamenti di sorta. Qualora un trattamento sintomatico si renda tuttavia necessario, questo si fonda sulla reidratazione del paziente e sull'uso di antipiretici e sedativi della tosse.

L'impiego di cortisonici, pure capaci di attenuare manifestazioni esantematiche e mucositiche, è certamente controindicato nell'infezione morbillosa. Nella complicanza nevrassitica, l'impiego di corticosteroidi è stato giustificato dalla capacità di questi farmaci di ridurre la risposta infiammatoria a prescindere dai momenti che l'hanno causata; il trattamento dovrebbe essere iniziato precocemente e attuato a dosi elevate (300 mg o più di idrocortisone al giorno). L'efficacia del trattamento cortisonico, tuttavia, non risulta sicuramente dimostrata, mentre è provata l'inefficacia dell'impiego di immunoglobuline. Di fatto, il trattamento sintomatico appare l'unica misura terapeutica universalmente accettata.

Le superinfezioni batteriche debbono essere trattate tempestivamente impiegando antibiotici o chemioterapici scelti in base ai reperti clinico-batteriologici. L'uso profilattico degli antibiotici nella prevenzione delle superinfezioni non appare indicato, anche se, in condizioni particolari come quelle che si verificano in caso di epidemie di m. in comunità di bambini di età inferiore ai 3 anni, tale uso può risultare raccomandabile (Giunchi, 1973).

Le immunoglobuline specifiche non hanno valore terapeutico, pur possedendo un riconosciuto ruolo profilattico. Con l'eccezione dei bambini piccoli, delle donne in gravidanza e delle persone con deficit immunologici, può essere tentata la prevenzione delle manifestazioni cliniche del m. somministrando il vaccino a virus vivo attenuato entro le prime ore successive all'esposizione.

Profilassi

La prevenzione del m. può essere attuata somministrando immunoglobuline umane in dose corrispondente a 0,25 mg/kg entro il 5° giorno dall'esposizione. Ovviamente, è opportuno che questo procedimento di immunizzazione passiva sia sempre attuato nei pazienti con difetti dei meccanismi immunitari, nei pazienti con tbc attiva, nella donna gravida e nel piccolo bambino, specie se in condizioni defedate. Dosi minori di gammaglobuline, dell'ordine di 0,04 mg/kg, somministrate sempre entro il 5° giorno dall'esposizione, permettono l'insorgenza di una forma meno grave di m. (m. modificato); questa forma attenuata di m. che si riscontra anche nei bambini di età inferiore a 1 anno in relazione alla persistenza di una parte degli anticorpi materni, è caratterizzata da un periodo di incubazione talora più prolungato della norma, da ridotta presenza o, addirittura, assenza dei sintomi catarrali del periodo prodromico e/o da minore intensità o assenza dell'esantema.

La profilassi vaccinale del m. si attua oggi mediante preparazioni di virus vivo attenuato. L'uso della vaccinazione con preparazioni di virus ucciso è stato abbandonato da quando si è constatato che essa conferiva una protezione di breve durata e che nei vaccinati si potevano verificare manifestazioni cliniche anche gravi in occasione di m. contratto dopo l'immunizzazione o in occasione di successiva vaccinazione con virus vivo attenuato (m. atipico; v. col. 1902).

Nella composizione dei vaccini a virus vivo attenuato oggi in uso, i ceppi virali di più comune impiego derivano dal ceppo Edmonston, propagato su colture cellulari di derivazione umana e di embrione di pollo: i ceppi Edmonston B, Schwarz, Moraten e Beckenham sono largamente in uso, così come numerosi altri ceppi non derivati dall'Edmonston. Il vaccino è liofilizzato, deve essere ricostituito al momento dell'immunizzazione e inoculato per via sottocutanea. Il virus vaccinale è sensibile al calore e alla luce; per questo motivo, il prodotto liofilizzato deve esser conservato a una temperatura di + 4 °C e usato appena ricostituito. Ogni dose contiene 1000 $TCID_{50}$.

L'età più opportuna per la vaccinazione è compresa tra i 13 e i 24 mesi; bisogna ricordare che al disotto dei 9-10 mesi di età, il bambino conserva tracce di immunoglobuline specifiche materne capaci di ostacolare l'attecchimento dell'infezione da virus attenuato. Tuttavia in situazioni epidemiologiche particolari, può venire indicata la vaccinazione anche a bambini in età compresa tra i 6 e i 12 mesi di vita: in tal caso, però, è necessario ripetere la somministrazione del vaccino all'età di 15-18 mesi per garantire un'effettiva immunizzazione. È opportuno ricordare, inoltre, che, in coloro che hanno ricevuto immunoglobuline, la vaccinazione deve essere procrastinata di almeno 3 mesi.

Il virus vaccinale produce un'infezione per solito inapparente e non trasmissibile. Ca. il 15% dei vaccinati con i ceppi più attenuati presenta rialzo termico, con febbre che può talvolta superare i 39 °C; una trascurabile aliquota di essi può anche avere sintomi catarrali e un esantema di lieve entità. Tale sintomatologia occorre intorno alla 6ª giornata dalla vaccinazione e dura 3-5 giorni. Queste reazioni non desiderate sono comunque facilmente tollerate e possono essere considerate le uniche ben documentate dal momento che l'effetto indesiderato più temuto, l'encefalite morbillosa da virus vaccinale, si è rivelato praticamente inesistente. A riprova della sostanziale innocuità neurologica del vaccino può essere riportata la constatazione che, in oltre 15 anni di pratica applicazione del vaccino, con più di 80 milioni di dosi somministrate, i casi di encefalite negli U.S.A. sono scesi di incidenza di pari passo con il diminuire della morbosità del m. (fig. 13), e non sono aumentati sensibilmente i casi di panencefalite sclerosante subacuta. La capacità immunogena del vaccino è eccellente, dal momento che la sieroconversione si verifica nel 95% degli individui correttamente vaccinati. All'immunità anticorpale conseguente alla vaccinazione corrisponde un sicuro effetto protettivo. L'immunità conferita dalla vaccinazione con virus vivo attenuato è considerata permanente:

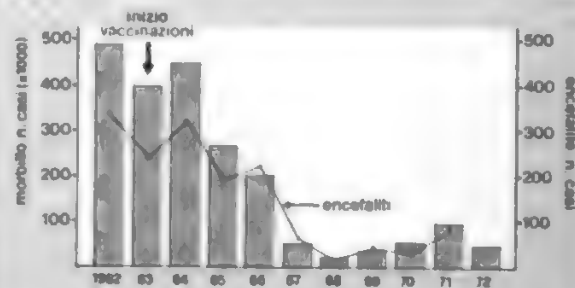



Fig. 13. Diminuzione del numero delle encefaliti (linea in rosso) parallelamente alla riduzione della morbosità per m. (colonnine) consecutiva alla applicazione della vaccinazione con vaccino a virus vivo attenuato negli U.S.A. (*Dati ricavati dal Center for Disease Control. Measley Surveillance Report, 1973, n. 8*).

in effetti, è documentata la persistenza di anticorpi protettivi per oltre 10 anni, ed è probabile che l'immunità possa essere consolidata dal contatto con fonti di infezione naturale.

Non è consigliabile procedere alla vaccinazione in corso di gravi malattie febbrili, tbc attiva non in trattamento, e in caso di ipersensibilità ai componenti del vaccino; le uniche controindicazioni sono rappresentate dallo stato di gravidanza, da emopatie e malattie linfoproliferative, nonché da trattamenti immunosoppressivi o da condizioni di ridotta immunità cellulo-mediata.

La vaccinazione di massa contro il m. non è applicata in Italia, dove l'uso del vaccino è lasciato a scelte individuali. Allo stato attuale appare senz'altro opportuno raccomandare la vaccinazione per gli individui che si trovino esposti ad elevato rischio di contrarre l'infezione nei primi 3 anni di vita, come nel caso di bambini che soggiornino temporaneamente o permanentemente in collettività infantili, o che appartengano a strati sociali meno abbienti, o che vivano in condizioni di sovraffollamento.

Le esperienze di altri paesi, quali Inghilterra, U.S.A. (Krugman, 1977) e U.R.S.S., dove vaccinazioni di massa sono praticate da molti anni, dimostrano che i vaccini antimorbillosi possono determinare l'interruzione della trasmissione, e quindi l'eliminazione della malattia, solo qualora la profilassi immunitaria sia estesa a una percentuale sufficientemente elevata di soggetti suscettibili dell'ordine del 90% ca. Soltanto l'attuazione di programmi ambiziosi di vaccinazione, analoghi a quelli adottati nella lotta contro la poliomielite, potrebbe giustificare un uso generale del vaccino; al contrario, l'attuazione di campagne che coinvolgano percentuali rilevanti, ma non sufficienti, di popolazione potrebbe finire per produrre effetti epidemiologici non desiderabili, quali, ad es., la comparsa di una maggiore morbosità in soggetti in età giovanile o adulta che più frequentemente sviluppano gravi complicanze in occasione dell'infezione naturale.

Bibliografia

Abu Bekr, *A Discourse on the Smallpox and Measles*, 1748, Brindley, London.
Aicardi J., Goutieres F. *et al.*, *Pediatrics*, 1977, **59**, 232.
Anderson J. F., Goldberger J., *Publ. Health Rep.*, 1911, **26**, 847.
Black T. L., *Measles*, in Evans A. S. ed., *Viral Infections of Humans. Epidemiology and Control*, 1976, Plenum, New York, p. 297.
Breitfeld V., Hashida Y. *et al.*, *Lab. Invest.*, 1973, **28**, 279.
Croce C. M., Linnenbach A., Hall W., Steplewski Z., Koprowski H., *Nature*, 1980, **288**, 488.
Enders J. F., Peebles T. C., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, **86**, 277.
Fenner F., *Lancet*, 1948, **2**, 915.
Field E. J., Cowshall S. *et al.*, *Lancet*, 1972, **2**, 280.
Finkeldey W., *Virchow Arch.*, 1931, **281**, 323.
Fulginiti V. A., Eller J. J. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1967, **202**, 1075.
Gershon A. A., *Measles (rubeola) Virus*, in Mandell G. L., Douglas R. G. jr., Bennett J. E., *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1979, Wiley, New York.
Gerson K. L., Haslam H. A., *N. Engl. J. Med.*, 1971, **285**, 78.
Giunchi G., Sorice F., *Malattie infettive*, 1973, Vallardi, Milano.
Gresser I., Katz S. L., *N. Engl. J. Med.*, 1960, **263**, 452.
Helms S., Helms P., *Acta Tubercol. Scand.*, 1956, **35**, 166.
Imagawa D. T., *Prog. Med. Virol.*, 1968, **10**, 160.
Joseph B. S., Lampert P. W., Oldstone M. B. A., *J. Virol.*, 1975, **16**, 1638.
Katz S. L., Enders J. F., *Measles Virus*, in Lennette E. H., Schmidt N. J. eds., *Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Infections*, 1969, 4 ed., American Public Health Association, New York.
Köplik H., *Arch. Pediatr.*, 1896, **13**, 918.
Krugman S., *J. Pediatr.*, 1977, **90**, 1.
Lackmann P. J., *Proc. R. Soc. Med.*, 1974, **67**, 12.
Meulen V. Ter, Müller D. *et al.*, *Lancet*, 1972, **2**, 1172.
Mitus A., Enders J. F. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1959, **261**, 882.
Mitus A., Holloway A. *et al.*, *Am. J. Dis. Child.*, 1962, **103**, 413.
Nakai M., Imagawa D. T., *J. Virol.*, 1969, **3**, 187.
Pampiglione G., *Br. Med. J.*, 1964, **2**, 1296.
Panum P. L., *Observations Made During the Epidemic of Measles on the Faroe Islands in the Year 1846*, 1940, American Publishing Association, New York.
Payne F. E., Baublis J. V., Itabashi H. H., *N. Engl. J. Med.*, 1969, **281**, 585.
Rocchi G., De Felici A., *Recenti Prog. Med.*, 1976, **60**, 195.
Ruckdeschel J. C., Graziano K. D., Mardiney M. R., *Cell. Immunol.*, 1975, **17**, 11.
Schaffner W., Schluederberg A. E., Byrne E. B., *N. Engl. J. Med.*, 1968, **279**, 783.
Scott T. J., Bonanno D. E., *N. Engl. J. Med.*, 1967, **277**, 248.
Sydenham T., *The Works of Thomas Sydenham*, II, 1922, Sydenham Soc., London, p. 250.
Symmers W. St. C., *Systemic Pathology*, 1978, 2 ed., II, Churchill-Livingstone, Edinburgh, p. 641.
Tompkins V., Macaulay J. C., *J.A.M.A.*, 1955, **157**, 711.
Valdimarsson H., Agnarsdottir G., Lachmann P. J., *Nature (Lond.)*, 1975, **225**, 554.
Warthin A. S., *Arch. Pathol.*, 1931, **11**, 864.

GIOVANNI ROCCHI E STEFANO VELLA

MORBOSITÀ

F. *morbidité*. - I. *morbidity*. - T. *Morbidität*. - S. *morbosidad*.

La morbosità è il rapporto tra il numero dei casi di malattia verificatosi in una data popolazione e la popolazione da cui essi provengono rapportata a 100.

V. STATISTICA SANITARIA.

RED.

MORFINA

F. *morphine*. - I. *morphine*; *morphium*. - T. *Morphin*. - S. *morfina*.

SOMMARIO

Definizione

La morfina è un alcaloide naturale molto noto per le proprietà narcotico-analgesiche e stupefacenti che possiede in misura particolarmente marcata. Con riferimento alla sua sede d'azione localizzata nel S.N.C. e per differenziarla dagli altri farmaci antidolorifici con sede d'azione periferica, è anche definita correntemente «analgesico centrale».

Origine

La m. è presente in concentrazione di ca. il 10%, congiuntamente ad altri alcaloidi, nell'oppio (v.). Come è noto, l'oppio si presenta come una massa gommosa e brunastra, ottenuta per consolidamento dal lattice secreto dopo incisione della capsula (treto) dal *Papaver somniferum*. Al contenuto in m. ed alle sue proprietà è da ascriversi l'uso dell'oppio, noto fin dall'antichità, sia come farmaco del dolore, sia come droga voluttuaria. L'isolamento della m., come entità chimica definita, è dell'inizio del secolo scorso (Sertüner, 1803): più recenti sono l'identificazione della sua struttura molecolare (Gulland e Robinson, 1925) e l'ottenimento come racc-

mato con procedimento totalmente sintetico (Gates e coll., 1956). Contemporanea è stata la separazione dei due enantiomorfi: il levogiro, dimostratosi del tutto corrispondente al composto naturale per proprietà chimiche e farmacologiche, e il destrogiro, che non esiste in natura ed è completamente sprovvisto di attività farmacologica.

Caratteristiche chimiche e metodi di riconoscimento

La m. è un alcaloide, e come tale facilmente salificabile. I sali più usati sono il cloridrato e il solfato. Pur essendo più stabili della m. base, anche la conservazione dei sali richiede il riparo dall'aria e dalla luce. Si presentano sotto forma cristallina, inodori, di colore bianco e hanno sapore amaro. Sono facilmente solubili in acqua. Le proprietà biologiche sono proprie dell'enantiomero levogiro, che presenta un potere rotatorio, $[\alpha]_D^{20}$ uguale a − 132° per la base disciolta in metanolo, a − 113,5° per il cloridrato e a − 108,7° per il solfato, entrambi disciolti in acqua.

In relazione all'importanza farmacologica della m., numerosi sono i metodi di riconoscimento quali-quantitativi messi a punto e disponibili per le diverse esigenze: di controllo nelle forme farmaceutiche, di determinazione quantitativa nella ricerca biologica e nella pratica clinica e forense. I più diffusi e di maggiore interesse sono: il metodo cromatografico su strato sottile, i metodi spettrofotometrici nel visibile, nell'ultravioletto e nell'infrarosso, il metodo gascromatografico e la spettrometria di massa. Per la rapidità di esecuzione delle determinazioni e per l'elevata sensibilità e specificità, il metodo gascromatografico è attualmente il più utilizzato. Interesse più limitato presentano i metodi colorimetrici ed i metodi biologici. Tra questi ultimi ricorderemo il test effettuato nel topino e basato sulla reazione (fenomeno di Straub) caratterizzata dall'irrigidimento della coda che assume una peculiare posizione ad S. A differenza dei metodi chimici e chimicofisici, non richiede una preventiva estrazione con solventi dai liquidi biologici (urine, sangue, tessuti) nei quali la presenza di m. è ricercata.

Nell'uomo l'evidenziazione di un previo trattamento con m. può essere ottenuta facilmente e rapidamente mediante la somministrazione di un farmaco antagonista della m. stessa: la nalorfina o il nalossone. In queste condizioni, infatti, è dato di osservare la rapida conversione in midriasi (dilatazione) della miosi (riduzione) del foro pupillare, provocata dalla m.

Recentemente è stato infine descritto, ed ha trovato larga applicazione soprattutto negli U.S.A. per l'identificazione di consumatori di oppiacei tra i reduci dal Sud Est Asiatico, un metodo radioimmunologico, pure altamente specifico e sensibile, e per il quale non è necessaria l'estrazione dell'alcaloide dal liquido biologico, usualmente il siero, preso in esame.

Struttura molecolare e rapporti struttura/attività

La struttura molecolare della m. è abbastanza complessa (fig. 1). La disposizione tridimensionale dei 4 anelli costitutivi, quale risulta dall'analisi conformazionale eseguita con i raggi X, è su due piani a realizzare la forma di una T. La posizione reciproca degli anelli verticali A e B rispetto agli anelli orizzontali C e D ad una angolazione di ca. 70° è assicurata dal ponte ossigeno tra gli atomi di carbonio 4 e 5. A rendere possibile questo legame, l'anello C assume una posizione a barca e presenta una giunzione *trans* con l'anello D e una giunzione *cis* con l'anello B.

La ricerca dei rapporti esistenti tra la struttura molecolare della m. e l'attività biologica ha promosso, fin dal secolo scorso, l'ottenimento di un gran numero di derivati: è del 1874, ad es., la sintesi, ad opera di Wright, della diacetilmorfina (eroina). Nei primi approcci, le modificazioni chimiche realizzate sono consistite essenzialmente: *a*) nell'alchilare o nell'acetilare gli ossidrili fenolico ed alcolico, oppure nell'ossidarli a carbonili chetonici, ovvero nel sostituirli con idrogeno o con alogeni; *b*) nell'apertura dell'anello furanico abolendo il ponte ossigeno; *c*) nella saturazione del doppio legame in posizione 7-8 e nell'introduzione di un OH in posizione 14; *d*) nella trasformazione dell'azoto terziario dell'anello piperidinico in azoto secondario, come nella normorfina, oppure in azoto quaternario, come nella N-metilmorfina. In successione a questa ricognizione preliminare, dalla quale uscirono identificati i gruppi funzionali più significativi per l'azione farmacologica della m., venne quindi affrontato l'obiettivo della caratterizzazione strutturale della molecola. Si è realizzata, cioè, una sua graduale semplificazione, conservando immodificate le funzioni precedentemente identificate come responsabili dell'attività biologica.

Le tappe successive di quest'indagine (fig. 2) hanno portato all'ottenimento di derivati di elevato interesse: del morfinano, nel quale manca l'anello furanico; del benzomorfano, nel quale scompare anche l'anello C della struttura morfinica; del fenilmorfano, nel quale, essendo conservato l'anello C, scompare invece l'anello B. In quest'ultimo caso la struttura diventa a catena aperta ed

Fig. 1. Struttura molecolare della m. riprodotta nell'arrangiamento sterico desunto dall'analisi conformazionale. Si può rilevare la posizione irrigidita del nucleo aromatico fenolico (A) assiale rispetto al nucleo octaidroisochinolinico (C + D).

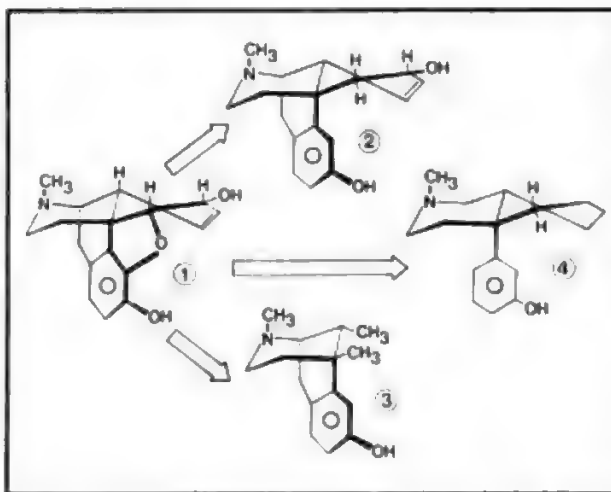



Fig. 2. Lo schema illustra la derivazione della m. (1) per semplificazione successiva, come spiegato nel testo, del morfinano (2), del benzomorfano (3) e del fenilmorfano (4).

acquista una certa flessibilità. È da segnalare che sia nel caso del morfinano, che in quello del benzomorfano, viene conservata la conformazione *cis* nella giunzione tra anello B e C quale ricorre nella m.

Per quanto riguarda l'isomeria ottica, tutti i derivati attivi presentano la forma levogira: l'atomo di carbonio asimmetrico responsabile è quello in posizione 9 nell'anello B della m.

Un approccio inverso a quello descritto, consistente in interventi capaci di aumentare la rigidità della molecola mediante l'inserimento di sostituenti ingombranti nell'anello C, realizzato da Bentley e coll., è pure risultato interessante ed ha portato a derivati ad attività specifica assai elevata e di rilievo particolare. Infatti, risultando amplificata in questi composti la proprietà di produrre catalessia, essi sono entrati nell'uso soprattutto per ottenere l'immobilizzazione degli animali di grossa taglia e consentire un loro agevole trasferimento.

Dallo studio delle molte centinaia di composti ai quali si è fatto riferimento, sono state ricavate alcune regole generali sui rapporti struttura/attività che possiamo così sintetizzare.

1) L'attività analgesica centrale è associata con strutture molecolari piuttosto complesse abitualmente irrigidite in un insieme a più anelli, essendo d'obbligo la presenza di un atomo di carbonio quaternario. L'anello aromatico si presenta inoltre, sia nella m. che nei derivati del morfinano e del benzomorfano, con un orientamento assiale rispetto all'anello piperidinico.

2) La presenza nella molecola di gruppi polari liberi non è un requisito essenziale per la sua distribuzione nell'organismo: in loro assenza è anzi favorito il superamento della barriera ematoencefalica. La loro presenza è invece determinante nell'interazione con i recettori specifici; in questo senso depongono, ad es.: la necessità di desacetilazione a livello del tessuto nervoso dell'ossidrile fenolico perché l'eroina risulti attiva; l'incremento di attività per inserimento di un ossidrile in posizione 14 nei derivati della m. e del morfinano; la riduzione dell'attività per eterificazione dell'ossidrile fenolico nella m., nei derivati del morfinano e del 6,7-benzomorfano.

3) Una diversa isomeria geometrica in composti analoghi non comporta differenze sostanziali di attività. I derivati *trans* del morfinano, i cosiddetti isomorfinani, sono altrettanto attivi dei composti *cis*: analogamente, una sostanziale sovrapponibilità di comportamento è stata documentata per i *cis*- e *trans*-derivati del 6,7-benzomorfano. Sia nei derivati della m. che nei diversi diastereoisomeri del morfinano e del benzomorfano, l'isomeria ottica esercita invece un'influenza determinante sull'attività farmacologica: la forma destrogira risulta infatti sempre priva di attività.

4) Un azoto eterociclico piperidinico ed un nucleo aromatico rappresentano il denominatore comune a tutti i derivati naturali studiati. Costante deve essere anche la distanza dell'azoto dal nucleo aromatico, per l'interposizione di un ponte di due gruppi metilenici tra l'azoto ed il carbonio quaternario.

5) La funzione aminica terziaria non è un requisito fondamentale: sia l'amina secondaria, normorfina, che un ammonio quaternario, N-metilmorfina, risultano egualmente attivi. La loro somministrazione deve però avvenire per via intracerebroventricolare, non per via sistemica. Da rilevare ancora che, tanto nel caso della m. che dei derivati del morfinano e del benzomorfano, la sostituzione del metile con un radicale alchilico a maggior numero di atomi di carbonio porta ad una progressiva riduzione dell'attività analgesica fino a 4 atomi di carbonio: il radicale amilico con 5 atomi di carbonio restaura l'attività. Di difficile interpretazione, dal punto di vista chimico, è infine l'osservazione che l'introduzione sull'azoto di un radicale insaturo quale l'allilico, o ad instabilità elettronica simile, quale il ciclopropilmetilico, determina regolarmente la comparsa di proprietà antimorfiniche, vale a dire di proprietà antagoniste, soppressive, degli effetti farmacologici tipicamente indotti dalla m. e dai derivati morfinosimili. La regola si è dimostrata valida nel caso della m., dell'ossimorfone, del morfinano e del benzomorfano.

A prescindere dalla diversa natura dei sostituenti, quello che risulta necessario ai fini del manifestarsi degli effetti biologici è la presenza di un azoto basico, protonabile al pH del mezzo biologico e quindi con un pK di valore compreso tra 7,8 e 8,9. Presentandosi largamente ionizzata come catione, la molecola può allora interagire utilmente con la parte anionica del recettore.

Alla caratterizzazione dettagliata della struttura molecolare della m. qual'è stata sopra descritta, ha fatto seguito come corollario l'elaborazione tentativa (Beckett, 1954) delle caratteristiche chimiche e steriche della macromolecola che, in qualità di «recettore», deve preesistere nella membrana sinaptosomale delle cellule neuronali. Proprio a carico del recettore si realizza, infatti, il legame stereospecifico con la m., premessa indispensabile per l'espressione della sua attività biologica. Ricerche recenti hanno proposto come attendibile l'ipotesi che il costituente di membrana idoneo a svolgere la funzione recettoriale possa essere il cerebroside solfato, un glicosfingolipide complesso costituito da due acidi grassi a catena lunga (l'ac. cerebronico e l'ac. sfingosinico) e da una molecola di galattoso presentante in posizione C-3 un gruppo solforico. In accordo con questa proposta, e sulla base delle nozioni strutturali e conformazionali note per la molecola della m., è stato elaborato uno schema ipotetico del recettore morfinico, quale illustrato nella fig. 3. Come si può osservare, esso può essere immaginato come costituito da una parte anionica, il gruppo solforico, predisposta a collegarsi con legame elettrostatico con l'azoto basico della m.; da una cavità per l'incastro stereospecifico dei due metileni piperidinici, così da imprimere un corretto orientamento sia della funzione basica che dell'anello aromatico fenolico; da una superficie planare, realizzata dalle lunghe catene alifatiche dei due acidi grassi, idonea a trattenere per mezzo di legami idrofobici o di Van der Waals la parte aromatica della molecola della m., disposta, come si è fatto rilevare, in posizione assiale rispetto all'anello piperidinico.

In questi ultimissimi anni, mediante l'applicazione di metodiche accurate di centrifugazione frazionata, si è pervenuti all'isolamento di frammenti di membrana neuronale veicolanti i recettori morfinici. Essi sono particolarmente abbondanti nella frazione sinaptosomale ottenuta da particolari regioni del S.N.C. Per incubazione con diidromorfina tritiata ad elevata attività specifica, si è dimostrato il realizzarsi di un legame assai stabile, carat-

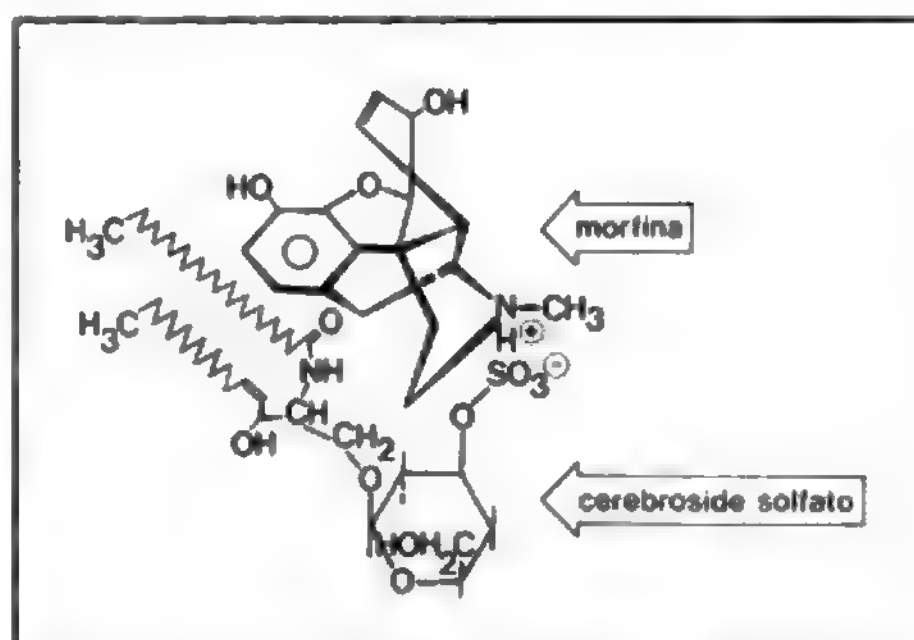



Fig. 3. Adattamento sterico del cerebroside solfato per rendere possibile il legame con la molecola della m. Per la natura dei legami v. testo.

terizzato da assoluta stereospecificità. Come verrà illustrato oltre, questo approccio metodologico ha consentito sostanziali progressi nella delucidazione del meccanismo molecolare d'azione della m. e delle sue sedi di azione.

Profilo farmacologico

Gli effetti farmacologici prodotti dalla somministrazione di m. sono piuttosto complessi, denotando il contemporaneo interessamento, a livelli diversi del S.N.C., di diverse funzioni. In relazione alla particolare differenziazione filogenetica di tali funzioni nelle diverse specie animali, non stupisce che le risposte comportamentali che seguono al trattamento con m. appaiano tanto diverse da specie a specie: nel topo si osserva un'ipereccitazione motoria, nel ratto prevale un quadro di rigidità catalettica, nel gatto una sindrome allucinatoria caratteristica: la cosiddetta rabbia morfinica. Per una più facile comprensione, nella descrizione del profilo farmacologico della m. verrà seguita una suddivisione in: *a*) effetti acuti, successivi cioè alla somministrazione di una singola dose del farmaco; *b*) effetti cronici. Di questi ultimi, che si evidenziano a seguito della somministrazione ripetuta, cronica, di m., daremo soltanto una descrizione sommaria, essendo oggetto di trattazione approfondita sotto le voci specifiche (v. FARMACODIPENDENZA; MORFINISMO).

Effetti acuti da somministrazione singola

Gli effetti acuti possono, a loro volta, essere suddivisi in primari e secondari. Per effetti primari si intendono quelli più propriamente attesi a seguito della singola somministrazione di m., e cioè l'effetto analgesico e l'effetto euforizzante.

L'*effetto analgesico* si manifesta, sia nel soggetto nel quale è in atto una sintomatologia dolorosa provocata da un processo patologico, sia nel soggetto sottoposto sperimentalmente a stimolazioni dolorifiche, ad es. termiche, meccaniche. Mentre rimangono immodificate sia la coscienza, sia le percezioni sensoriali, acustica, visiva, termica e tattile; sono invece influenzate selettivamente, sia la soglia dolorifica, che risulta innalzata in misura proporzionale al valore della dose, sia le reazioni soggettive, affettive e pseudoaffettive, ad indicare un interessamento contemporaneo da parte della m., non solo della trasmissione, ma anche dell'integrazione delle afferenze nocicettive (dolorifiche). Su queste proprietà è basata nell'ambito medico l'indicazione terapeutica dell'uso della m. nelle sindromi dolorose più intense, quali ricorrono, ad es., per lesioni traumatiche, nel decorso postoperatorio o in quello terminale delle affezioni neoplastiche, e che non risultano dominate dal trattamento con farmaci antidolorifici minori.

L'*effetto euforizzante*, che compare con una variabilità individuale più marcata, ed è più frequente nei soggetti esposti a somministrazioni ripetute di m., si esprime in un'attenuazione delle sensazioni di sconforto in senso lato, in un accentuarsi, invece, delle sensazioni di benessere, in un distacco dalla realtà contingente ed in una più facile e gratificante ideazione. È la ricerca di questo effetto che concorre, unitamente ad altri fattori più complessi di natura biochimica, psicologica e sociologica a determinare l'uso improprio a finalità stupefacente, il cosiddetto abuso, della m. Si tratta di un aspetto della farmacologia della m. ancora di difficile oggettivazione in termini sperimentali: infatti, a differenza dall'effetto analgesico, riproducibile qualitativamente nell'animale di laboratorio e determinabile quantitativamente attraverso una pluralità di test di facile attuazione, l'effetto euforizzante, o una situazione funzionale presuntivamente equivalente, può essere riprodotta nell'animale di laboratorio soltanto ricorrendo a metodologie sofisticate, quale l'autosomministrazione, di incerto valore predittivo.

Parallelamente al manifestarsi di questi che abbiamo definito effetti primari, la somministrazione di m. a dosi terapeutiche piene porta alla comparsa di numerosi *effetti secondari*. Di questi, la maggior parte è da considerarsi ancora conseguente all'interessamento di centri diversi del S.N.C. Caratteristici sono il torpore e l'apatia, la difficoltà di concentrazione e la sonnolenza, l'abbassamento dei valori di temperatura corporea, che compaiono alle dosi terapeutiche più elevate di m.: coerente con questa sintomatologia soggettiva appare l'alterazione del tracciato elettroencefalografico, che dimostra la comparsa di onde a voltaggio più elevato e a frequenza ridotta. L'instaurarsi di uno stato di sonno profondo non è infrequente e giustifica la denominazione di narcotico spesso associata a quella di analgesico attribuita alla m. e ai farmaci analoghi.

La depressione dei centri respiratori è, tra gli effetti secondari, il più costante: per azione diretta, la m. determina una minore adattabilità dei centri alle variazioni della pressione parziale di CO_2 presente nel sangue, cui consegue una riduzione sia della frequenza che dell'ampiezza degli atti respiratori. La morte da sovradosaggio di m. è quasi sempre dovuta a insufficienza respiratoria. È importante ricordare che molti dei farmaci deprimenti il S.N.C., quali i barbiturici e i fenotiazinici, aggravano, per meccanismo sinergico, questo effetto della m.

Congiuntamente all'effetto depressivo sui centri respiratori, la m. esercita anche una depressione dei centri della tosse: l'identificazione e l'uso dei farmaci analoghi alla m. come antitossigeni elettivi è indicativo della possibilità di ottenere in maniera indipendente i due effetti.

La comparsa di nausea e vomito è un altro degli effetti secondari che più frequentemente è dato di osservare dopo somministrazione di m.: è conseguente a un effetto selettivo di stimolazione diretta dei chemocettori presenti nel centro del vomito, localizzato nella zona del trigono dell'area postrema del midollo allungato.

Pure a un effetto selettivo centrale sui nuclei del nervo oculomotore è da imputarsi la miosi: questo segno è del tutto caratteristico e indicativo, da un punto di vista diagnostico, della somministrazione di una dose elevata di m.

Sempre in condizioni di sovradosaggio non è infrequente la comparsa di fenomeni convulsivi, ascrivibili a un effetto diretto sulle strutture corticali.

Anche il sistema neuroendocrino a livello ipotalamo-ipofisario è influenzato dalla m. in maniera significativa. Si osserva una liberazione di ormone antidiuretico (ADH) con conseguente oliguria: a quest'alterazione nella regolazione della funzione renale si associano, inoltre, modificazioni dell'escrezione urinaria indotte dalla m. attraverso un interessamento periferico, diretto, del tono della muscolatura (muscolo detrusore) e dello sfintere vescicale. Pure interessata appare la secrezione di ormone follicolostimolante (FSH), di prolattina (PRL), di ormone luteinizzante (LH) e di tirotropina (TSH).

Complessa appare poi l'influenza esercitata dalla m. sulla funzione sessuale: a una riduzione dei livelli ematici di testosterone, dovuta ad un'azione indiretta a carico del testicolo, mediata da una riduzione di ormoni ipofisari, si associa, infatti, una depressione dell'attività sessuale, spesso con impotenza, per una contemporanea influenza di carattere inibitorio sui centri midollari sacrali.

Tra gli effetti secondari la cui genesi è da ritenersi di

natura prevalentemente periferica devono essere ricordati quelli a carico dei sistemi cardiocircolatorio e gastrointestinale.

Di scarso rilievo è l'influenza sulla dinamica cardiaca. Più rilevante è quella sul tono vasale: una vasodilatazione periferica è responsabile della tendenza all'abbassamento dei valori pressori. Una ridotta capacità di risposta dell'apparato cardiovascolare alle sollecitazioni gravitazionali è alla base dei fenomeni di ipotensione ortostatica talora osservabili.

Marcata è, infine, l'influenza svolta dalla m. sull'apparato gastrointestinale. È noto che l'utilizzazione dell'oppio per frenare l'incrementata attività peristaltica, propria delle sindromi diarroiche, data da vari secoli. Il meccanismo di tale influenza è notevolmente complesso: una componente è sicuramente rappresentata da una interferenza nei meccanismi di trasmissione a livello della sinapsi tra elemento nervoso colinergico e fibra muscolare liscia per una ridotta liberazione del mediatore neurochimico specifico, l'acetilcolina. Altre componenti risiedono in una dissociazione del meccanismo propulsivo risultante dall'attività coordinata delle fibre muscolari longitudinali e circolari della parete intestinale, e nell'aumentato tono degli sfinteri. Caratteristica è in questo senso l'ipertonia dello sfintere di Oddi, localizzato nel punto di giunzione tra coledoco e duodeno, cui consegue un aumento cospicuo dei valori di pressione colecistica e intracanalicolare della bile. Questa proprietà comporta, come è noto, la controindicazione all'uso della m. nelle coliche dolorose epatiche per le quali è invece indicata, tra i farmaci analgesici-narcotici, la pentazocina. Anche le funzioni secretive degli organi ghiandolari annessi all'apparato digerente: secrezione cloridropeptica gastrica, secrezione biliare e pancreatica, sono ridotte dalla m.

Effetti cronici da somministrazioni ripetute

Due sono i fenomeni patognomonici che emergono nel corso di un trattamento ripetuto con m. Di questi, il primo è la *tolleranza*, vale a dire la progressiva riduzione degli effetti farmacologici acuti nella loro intensità e durata, così da rendere necessario per il loro ulteriore manifestarsi un incremento progressivo del valore delle dosi utilizzate inizialmente. Questo fenomeno è uno dei limiti maggiori all'uso terapeutico della m., ed è solo parzialmente contenuto attraverso l'adozione di opportuni intervalli tra le singole somministrazioni: espressione di un adattamento attivo dei dispositivi di regolazione esistenti a livello delle sinapsi interneuronali, può essere rallentato nel suo esprimersi, nell'animale di laboratorio, mediante un trattamento, congiunto a quello della m., con farmaci inibitori della sintesi proteica. Tra questi, alcuni risultano in grado di impedire soltanto l'instaurarsi del fenomeno, altri esclusivamente la sua reversibilità quale occorre per sospensione del trattamento con m., indicando la complessità e la notevole specificità dei meccanismi biochimici coinvolti.

Il secondo fenomeno cui si assiste nel corso di un trattamento ripetuto con m. è rappresentato dall'induzione di uno stato di *farmacodipendenza*, distinta in dipendenza psichica e dipendenza fisica.

La *dipendenza psichica* è uno stato mentale che coinvolge sentimenti di gratificazione e costituisce un impulso alla somministrazione periodica o continua del farmaco per produrre piacere o evitare infelicità (ad es. con la cocaina si ha solo dipendenza psichica e non dipendenza fisica).

Nella *dipendenza fisica*, a seguito dell'interruzione del trattamento, si manifesta una sindrome impressionante per l'intensità e la varietà della sintomatologia. Denominata *sindrome da astinenza*, può essere rapidamente rimossa da un'ulteriore somministrazione di m. Interpretato tuttora in maniera non univoca nella sua patogenesi, il fenomeno è indicativo di un'alterazione instauratasi, e mantenuta per la presenza della m., a carico dei meccanismi omeostatici che regolano le diverse funzioni neurovegetative e somatiche. Può essere indotto anche con la somministrazione all'organismo morfinizzato di farmaci antagonisti della m., quali, ad es., la nalorfina, il nalossone, il naltressone. L'insorgenza dei segni di astinenza quando, dopo un trattamento ripetuto, la somministrazione di m., o di eroina o di farmaci morfinosimili venga sospesa, rappresenta sicuramente uno dei meccanismi di «rinforzo negativo» che rende tanto difficile e precaria la sospensione definitiva dell'abuso di stupefacenti.

Per più ampi ragguagli sull'argomento, v. MORFINISMO; TOSSICOMANIE.

Meccanismo e sede d'azione

L'acquisizione di nozioni più dettagliate e precise sulle modalità di azione della m. è recentissima, e riguarda sia le caratteristiche dei processi di interazione molecolare con i recettori specifici, sia la dislocazione e il significato funzionale di questi ultimi nelle diverse regioni del S.N.C. Di importanza determinante per l'evoluzione delle nostre conoscenze è stata la messa a punto di una metodologia accurata ed estremamente sensibile che ha consentito di documentare, attraverso l'uso di m. marcata con isotopo radioattivo ^{3}H ad elevata attività specifica, la sua distribuzione nelle diverse parti del S.N.C. e la sua localizzazione stereospecifica a livello della frazione sinaptosomale delle cellule nervose. La dimostrazione della preesistenza nel tessuto nervoso di recettori specifici per la m., sulla cui natura chimica ci si è diffusi nel paragrafo dedicato alla struttura chimica, ha consentito di postulare l'esistenza di composti naturali morfinosimili in grado di assolvere fisiologicamente un ruolo di modulatori di funzioni nervose definite. Questi composti sono stati isolati dalle regioni del S.N.C. più ricche in recettori per la m. ed identificati nella loro struttura chimica. Si tratta di composti di natura proteica: i più semplici, denominati *enkefaline*, risultano dalla polimerizzazione di 5 aminoacidi, e si differenziano tra loro, come risulta dalla fig. 4, per l'aminoacido terminale, che può essere la metionina o la leucina. Sono elaborati da neuroni di dimensioni ridotte, localizzati in modo prevalente nei nuclei striatali, a livello della sostanza grigia periacqueduttale e nel midollo spinale a livello della sostanza gelatinosa del Rolando, in corrispondenza quindi delle terminazioni del primo neurone sensitivo avente il corpo cellulare localizzato nei gangli delle radici posteriori spinali. Ricerche recentissime hanno messo in evidenza la presenza di enkefaline anche nei gangli periferici ortosimpatici e nel si-

Fig. 4. Sequenza lineare degli aminoacidi costitutivi delle molecole delle enkefaline. Tyr) Tirosina; Gly) glicina; Phe) fenilalanina; Met) metionina; Leu) leucina.

Met-enkefalina

H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH

Leu-enkefalina

H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH

stema nervoso intrinseco dell'intestino e di altri organi periferici.

Il secondo gruppo di mediatori naturali morfinosimili comprende strutture molto più complesse, definite *endorfine*: risultano di una trentina e più aminoacidi. Sono presenti in maggior concentrazione nella regione ipofisaria e sarebbero elaborati da neuroni localizzati nella regione ipotalamo-ipofisaria. Questi neuroni appaiono dotati di prolungamenti assonici piuttosto estesi e possono così intervenire nella regolazione di una pluralità di centri, dislocati in regioni diverse dell'encefalo, in particolare in corrispondenza del *locus coeruleus*.

Successivamente alla loro liberazione dai neuroni che li contengono sotto forma di precursori piuttosto complessi e non ancora del tutto noti, le enkefaline e le endorfine agirebbero, o direttamente sui recettori posti sul corpo cellulare delle cellule nervose, o indirettamente su recettori presinaptici, a regolare quindi, in quest'ultimo caso, la liberazione di altri mediatori chimici. Interessate dalla regolazione svolta dalle enkefaline e dalle endorfine, non sarebbero soltanto le strutture nervose preposte alla trasmissione e alla convergenza delle sensazioni dolorifiche, ma anche quelle preposte a processi di integrazione nervosa superiore, collegate più propriamente con la sfera affettiva e comportamentale. È probabile che i recettori con i quali questi mediatori peptidici interagiscono, e che non sono discriminati selettivamente nelle prove di legame con la m., siano a loro volta differenziati in maniera altamente specifica. A sostegno di questa ipotesi stanno le osservazioni sperimentali secondo le quali derivati analoghi alla m., ma con profilo farmacologico differenziato, interagirebbero come agonisti con recettori dislocati diversamente nel S.N.C. È stata così postulata l'esistenza di recettori μ preposti al realizzarsi di effetti di tipo analgesico ed euforizzante come si osserva per la m.; di recettori k responsabili di effetti prevalentemente sedativi; di recettori σ alla cui attivazione corrisponderebbero effetti disforici e allucinatori.

Anche se con modalità ancora da definire, appare molto probabile che gli effetti farmacologici, che abbiamo descritti numerosi e complessi, provocati dalla somministrazione di m. e in senso lato dagli analgesici narcotici, siano una conseguenza dell'interazione di questi farmaci con il dispositivo di modulazione peptidergica e recettoriale prima descritta. È presumibile che una conoscenza meno sommaria di quella che possediamo attualmente sui processi di sintesi, di immagazzinamento, di liberazione e di metabolizzazione delle enkefaline e delle endorfine, potrà essere di valore determinante per la comprensione di tale interazione. Tuttavia, già allo stato attuale delle nostre conoscenze è possibile delineare un quadro sufficientemente preciso delle modalità d'azione della m. Innanzitutto, per quanto concerne il manifestarsi dell'effetto analgesico, sulla base di dati sperimentali acquisiti dagli studi sulla distribuzione dei recettori specifici e dei relativi agonisti peptidici, è possibile stabilire che esso è la risultante di un duplice tipo di intervento. In primo luogo, la m. interverrebbe, ostacolandoli, sui fenomeni di trasmissione e di convergenza degli stimoli dolorifici sia a livello spinale che a livello della formazione reticolare e dei nuclei talamici. Questo intervento è in parte di natura diretta, in parte di natura indiretta, ottenuto attraverso l'attivazione di centri inibitori discendenti che controllerebbero il progredire lungo il midollo spinale delle afferenze nocicettive (fig. 5). Secondariamente la m. modificherebbe, attenuandoli, i processi di integrazione, attivati dagli stimoli dolorifici di provenienza periferica, responsabili della reazione soggettiva e, in senso più lato, dell'esperienza «dolore». In questo secondo intervento della m. risulterebbero coinvolti anche i circuiti sinaptici sovratalamici e limbici che presiedono alla cenestesi e agli atteggiamenti comportamentali. Non si può escludere che i fenomeni di dipendenza fisica siano da collegarsi con un'interferenza nella normale disponibilità di mediatori peptidici che potrebbe risultare ridotta in rapporto alla presenza sostitutiva della m. Inoltre, a una loro carenza acuta, quale occorrerebbe in occasione dell'interruzione della somministrazione di m. nel morfinizzato, non si esclude possa essere imputabile la comparsa della sindrome di astinenza. È stata anche avanzata l'ipotesi che una variazione preesistente, determinata geneticamente, nella sintesi di enkefaline o più probabilmente di endorfine, possa considerarsi responsabile sia di una predisposizione all'abuso di morfinici, che assumerebbe quindi il significato di un intervento sostitutivo, sia del manifestarsi di sindromi psicotiche o depressive. Da ricerche in corso sarebbe inoltre confermata una correlazione tra variazione nel contenuto in peptidi morfinosimili del liquido cerebrospinale e sindromi dolorose quali l'emicrania e forse anche alcune sindromi psicotiche. È interessante infine ricordare, a corollario di quanto prima esposto sul ruolo dei mediatori peptidici nella trasmissione delle afferenze dolorifiche, che un aumento della loro liberazione per stimolazione elettrica ad opera di elettrodi posti in permanenza in corrispondenza della regione bulbomesencefalica, è stata realizzata con risultati più che soddisfacenti nell'uomo, ottenendosi la correzione di sindromi dolorose particolarmente intense e continue da diffusione metastatica di processi neoplastici.

Fig. 5. Lo schema riproduce, semplificate, le vie afferenti, centripete, degli stimoli dolorifici (linea a tratto pieno) e le vie efferenti, inibitorie (linea tratteggiata). Sono inoltre indicate le localizzazioni dei punti d'attacco della m.

V. MORFINOMIMETICI PEPTIDI.

Farmacocinetica e metabolismo

Scarsamente assorbita per via orale, la m. è prevalentemente somministrata sotto forma di sale idrosolubile per via intramuscolare: alle dosi abituali l'effetto terapeutico si conserva per 4-5 h. Poco usata è la via intravenosa per i numerosi effetti collaterali che comporta. La m. si distribuisce prontamente nei diversi tessuti dell'organismo. In percentuale piuttosto modesta rispetto alla dose somministrata: dal 3 al 6% a 1 h dalla somministrazione, si concentra nel S.N.C. A questo livello, come già descritto, la distribuzione appare selettiva per alcune aree, essendo la frazione sinaptosomale, nell'ambito del singolo neurone, il bersaglio preferenziale. La comparsa di segni di astinenza nel neonato da madre morfinizzata sta ad indicare che la m. può facilmente superare la barriera placentare e diffondersi quindi nell'organismo fetale. L'eliminazione della m. dall'organismo avviene abbastanza rapidamente: oltre il 90% della dose somministrata è escreta nelle 24 h successive. L'escrezione avviene prevalentemente a livello renale per filtrazione glomerulare, meno del 10% per via biliare: modesta è la quota di m. immodificata, oltre il 40% essendo rappresentata dal prodotto di coniugazione, che si produce nel fegato, dell'ac. glicuronico con l'ossidrile fenolico presente in posizione 3. Di scarso rilievo sono le altre modalità di biotrasformazione, quale la glicuroconiugazione dell'ossidrile in posizione 6, la sintesi di un etere solfato sempre con l'ossidrile in posizione 3, la N-demetilazione. Quest'ultima via metabolica sembra ricorrere anche a livello del tessuto nervoso ed è stata in passato correlata con l'attività farmacologica della m., in particolare con l'instaurarsi di fenomeni di tolleranza.

Uso terapeutico

Le principali indicazioni mediche all'uso della m. sono rappresentate dalle sindromi dolorose gravi e persistenti di natura medica o chirurgica. Come già accennato, queste situazioni possono ricorrere, ad es., in occasione di gravi incidenti traumatici, nel decorso postoperatorio, in parti laboriosi e difficili, nel decorso terminale di affezioni neoplastiche.

Un'indicazione precisa è, inoltre, quella posta dall'insorgenza acuta di insufficienza ventricolare sinistra ed edema polmonare (v. CUORE, IV, 1897) e dall'infarto miocardico (v.); in quest'ultimo bisogna fare attenzione ai casi con grave ipotensione arteriosa, nei quali è più indicata la somministrazione di pentazocina.

Il rischio dell'insorgenza di un quadro di dipendenza dalla m. in rapporto al trattamento ripetuto di forme morbose croniche deve, di volta in volta, essere commisurato dal medico alla gravità della sintomatologia. Deve inoltre essere considerata sempre valida la vecchia regola per la quale la m. non dovrebbe essere somministrata che a diagnosi effettuata del processo patologico in atto: la presenza del dolore può offrire, infatti, elementi utili per l'identificazione dell'organo interessato e per una verifica dell'evoluzione del processo stesso.

Considerata la potenziale pericolosità della m. a produrre sindromi di abuso, la sua prescrizione è stata disciplinata, come è noto, da una normativa rigorosa (Legge n. 685 del 1975). Le ricette, nominali, devono essere compilate dal medico su moduli predisposti dall'Autorità sanitaria e al farmacista spetta l'obbligo di accertarne la validità e di procedere alla loro registrazione su apposito registro; deve inoltre essere accertata l'identità del destinatario del farmaco.

Il 10 ottobre 1980 è stato emanato dal Ministro della Sanità un decreto ministeriale che autorizza, oltre al metadone (v.), l'impiego della m. «a solo uso sperimentale, nei programmi di trattamento degli stati di dipendenza da oppiacei, esplicitamente autorizzati dai servizi competenti per territorio». Ci si augura che di tali programmi sperimentali siano accuratamente studiati i protocolli operativi, siano eseguiti i controlli sanitari adeguati sulla loro applicazione e soprattutto siano valutati i risultati ottenuti. Non esistono infatti ancora, nella letteratura scientifica, dati che confortino l'ipotesi dell'impiego della m. per la disintossicazione degli eroinomani: vi è il rischio cioè che, in luogo del metadone, possa essere largamente diffuso l'impiego della m. nella sola terapia di mantenimento dell'eroinomania.

Controindicazioni

In aggiunta e a puntualizzazione di quanto detto sopra, elenchiamo le principali controindicazioni all'impiego della m. o, comunque, le condizioni in cui la m. deve essere somministrata con precauzione:

a) malattia polmonare cronica ostruttiva e/o cuore polmonare cronico;

b) precedenti di ipersensibilità al farmaco;

c) traumi cranici e condizioni con ipertensione endocranica (a meno che il paziente non sia sottoposto a ventilazione assistita);

d) pazienti con marcata insufficienza renale (in questi casi l'azione deprimente della m. sul S.N.C. è particolarmente prolungata);

e) neonati, specialmente se prematuri (non sono in grado di metabolizzare rapidamente la m. e sono a questa particolarmente sensibili; inoltre vi è un'immaturità della barriera ematoencefalica);

f) convulsioni;

g) alcolismo acuto e *delirium tremens*;

h) concomitante somministrazione di anti-MAO e di fenotiazine;

i) gravidanza e allattamento.

Intossicazione acuta

Il quadro di intossicazione acuta da m., quale può occorrere per un errore di dosaggio accidentale nell'uso medico o nei morfinomani, oppure per scopo suicida, è abbastanza caratteristico e si presenta con una triade sintomatica contraddistinta da *coma, depressione respiratoria e pupilla puntiforme*. Alla sua gravità può concorrere ovviamente l'avvenuta o contemporanea assunzione di altre sostanze quali i barbiturici, i fenotiazinici, l'alcol. La misura più urgente da mettere in atto è, in questi casi, l'assistenza alla respirazione del soggetto (edema polmonare acuto!) e la somministrazione, se necessario per via venosa, di farmaci specificamente antagonisti della m. Il nalossone (v. NALORFINA E ANALOGHI) rappresenta, tra questi, l'antidoto di prima scelta: il suo uso comporta naturalmente attente precauzioni nei soggetti morfinizzati onde evitare la brusca insorgenza della sindrome da astinenza. Non si devono somministrare emetici, ma procedere a lavanda gastrica.

Succedanei della morfina

Sono numerosi e rappresentano spesso delle utili alternative. Tra gli analgesici centrali, utilizzabili anche per via orale, possono essere ricordati la codeina, il *d*-propossifene, il viminolo, la pentazocina, la meperidina e il metadone. Questi tre ultimi farmaci, unitamente al levorfanolo e alla buprenorfina, possono anche essere utilizzati per via parenterale. Per il metadone (v.) è da segnalare inoltre l'utilizzazione, alquanto controversa, nella disassuefazione dall'abuso cronico di m. ed eroina (v. anche: FARMACODIPENDENZA; MORFINISMO; TOSSICOMANIE).

Bibliografia

Clouet D. H., *Narcotic Drugs: Biochemical Pharmacology*, 1971, Plenum, New York.

Costa E., Trabucchi M., *The Endorphins. Advances in Biochemical Psychopharmacology*, vol. 18, 1978, Raven, New York.

Goodman Gilman A., Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1980, 6 ed., Macmillan, New York.

Kosterlitz H. W., *Opiates and Endogenous Opioid Peptides*, 1976, Elsevier, North-Holland, Amsterdam.

Kosterlitz H. W., Collier H. O. J., Villarreal J. E., *Agonist and Antagonist Actions of Narcotic Analgesic Drugs*, 1972, Macmillan, London.

DAVIDE DELLA BELLA

MORFINISMO

F. *morphinisme.* - I. *morphinism.* - T. *Morphinismus.* - S. *morfinismo.*

SOMMARIO

Premesse (col. 1923). - **Etiopatogenesi** (col. 1923). - **Quadro clinico** (col. 1924). - **Diagnosi** (col. 1926). - **Terapia** (col. 1926): *Terapia della fase di dipendenza. - Terapia delle sindromi acute: astinenza e overdose.*

Premesse

Si indica con questo termine lo stato di dipendenza dalla morfina (v.). Si ricorda che la farmacodipendenza (v.) si instaura solo quando una sostanza è assunta continuativamente, in modo tale, cioè, da essere sempre presente nell'organismo. Un'assunzione della stessa sostanza occasionale o periodica (con criteri che non ne garantiscano la continua presenza nell'organismo) non instaurerà quasi mai uno stato di dipendenza. Il morfinismo, dunque, implica non solo assunzione di morfina, ma anche particolari modalità dell'assunzione stessa.

Si ricorda, infine, che la dipendenza di tipo morfinico è caratterizzata da una marcata *dipendenza fisica* che insorge abbastanza rapidamente e che si aggrava man mano che la dose viene aumentata, poiché questa sostanza provoca *tolleranza,* per cui si tende ad aumentare continuamente la dose. Oltre alla dipendenza fisica esiste una notevole *dipendenza psichica* che, specie nella prima fase, spinge all'abuso.

Storicamente il m. in Europa era, nei primi decenni di questo secolo, diffuso soprattutto tra gli operatori sanitari. Secondo L. Lewin, nel 1928 un medico su 100 in Germania era dipendente da morfina. Negli anni '60 il fenomeno della dipendenza da morfina ha assunto una dimensione nuova. È passato da una dimensione di *élite* ad una sociale, coinvolgendo larghi gruppi della popolazione, in particolare giovanile; ha visto inoltre il passaggio dall'uso precipuo della morfina a quello dell'eroina (v. DIACETILMORFINA): oggi risulta che l'età media dei dipendenti da eroina in Italia sia di 20 anni e tenda verso fasce di età più giovane. La scena epidemiologica è dunque notevolmente mutata, ponendo così la necessità di una nuova interpretazione sulla dinamica del m. e delle altre dipendenze da oppiacei. È però da aggiungere che una recente rilevazione (1980) ha dato, per Roma, e limitatamente alla sola distribuzione attraverso farmacie, un consumo mensile di 300.000 fiale di morfina.

L'eroina deriva dalla morfina attraverso un processo di acetilazione: è infatti 3,6-diacetilmorfina (v. DIACETILMORFINA). L'eroina introdotta nell'organismo viene deacetilata, e nel S.N.C., dove si instaurano i fenomeni della dipendenza farmacologica, arriva come monoacetilmorfina (che passa più facilmente della morfina la barriera ematoencefalica) e agisce come morfina. Il termine m., quindi, seguendo una corretta valutazione farmacologica, dovrebbe essere usato anche nel caso che la sostanza da cui si dipende sia l'eroina.

Etiopatogenesi

Per affrontare correttamente il problema etiopatogenetico è necessario distinguere due campi di indagine: il primo incentrato sul consumatore, il secondo sul mercato «nero» e sui suoi meccanismi di promozione, induzione e controllo della tossicodipendenza. Noi considereremo solo il primo aspetto, ma è necessario sempre integrarlo poi con l'altro.

Si è molto discusso sul problema della causa della tossicodipendenza. A questo proposito, è oggi possibile concludere che un concetto di causalità inteso come definizione di un *primum* patogeno, a cui necessariamente segue la tossicodipendenza, non è più sostenibile.

Sono stati identificati, invece, molteplici «fattori di rischio», intesi come condizioni insufficienti singolarmente ad indurre la tossicodipendenza, anche se in grado di favorirla. Si potrebbero anche definire «gradienti di vicinanza» al diventare consumatori.

Tra i «fattori di rischio» si distinguono quelli inerenti al soggetto da quelli dell'ambiente in cui egli è inserito.

Tra i primi rientrano condizioni come curiosità, «crisi adolescenziale» (che in nessun modo rientrano in uno schema di patologia) e situazioni psicopatologiche (personalità con meccanismi di difesa nevrotici, nevrosi attualizzate, *borderline* e vere e proprie sindromi psicotiche).

Tra i fattori non individuali, particolare attenzione è stata rivolta alla patologia del gruppo familiare e a quella dei gruppi sociali più ampi (dalla scuola fino alla struttura politico-sociale).

Ne consegue che una sindrome depressiva può favorire l'instaurarsi del m. così come (all'altro estremo) ciò può verificarsi per una situazione socioeconomica che renda difficile l'inserimento di un giovane nel mondo del lavoro. Il considerare i «fattori di rischio» elencati fa sì che il m. non sia riducibile ad una patologia biologica, ma rientri, o possa rientrare, nella medicina sociale.

Inoltre, quando si valuti un tossicodipendente, bisogna sempre distinguere i segni clinici conseguenti alla dipendenza da quelli che esistevano prima di essa.

Riteniamo parziali gli studi che hanno tentato di stabilire un identikit, psicologico, familiare o sociale, del tossicodipendente. Ogni tentativo di definizione tipologica è criticabile appunto perché fa assumere valori di causa a semplici fattori di rischio (v. FARMACODIPENDENZA).

Già abbiamo detto che il termine m. va anche applicato alla dipendenza da eroina: il legame appare chiaro se si considerano i meccanismi d'azione cerebrali su cui si fondano la dipendenza da eroina e quella da morfina (per il meccanismo d'azione v., rispettivamente, DIACETILMORFINA e MORFINA; v. anche: MORFINOMIMETICI PEPTIDI).

Quadro clinico

L'individuo che si trova in stato di dipendenza da morfina e che pertanto si autosomministra con regolarità la «droga», non presenta un quadro di patologia organica (almeno di rilievo), mentre manifesta dei quadri di modificazione psicologica. In ciò, il m. si differenzia dall'eroinismo: infatti nell'uso di eroina, che proviene dal mercato nero ed è per lo più «tagliata» con sostanze talora particolarmente tossiche, si ha una patologia secondaria spesso di tipo infettivo, che manca, in genere, nell'uso della morfina, che è contenuta in fiale destinate all'uso clinico (sempre che non si faccia uso promiscuo della stessa siringa).

Caratteristica comune delle modificazioni psicologiche è quella di uno strettissimo rapporto tra il soggetto e la morfina che finisce per esclusivizzare gli interessi e la vita del «dipendente». Riferendoci alla distinzione fatta da De Quincey, vi è una fase della morfina come divinità e una della morfina come schiavitù: un rapporto di amore (in gergo definito «luna di miele») ed uno di odio-paura.

Il periodo iniziale del m. vede il soggetto attivo, ottimista circa le proprie capacità, con un buon inserimento nella vita lavorativa, e in grado di minimizzare gli scontri e le difficoltà esistenziali.

TAB. I. SINTOMATOLOGIA NELL'ASTINENZA E NELL'OVERDOSE

Sintomi da astinenza	Sintomi da overdose
agitazione, irritabilità	euforia
sbadigli	sonnolenza
midriasi	miosi
insonnia	ansietà
vomito, nausea	sensazione di «leggerezza»
diarrea	dondolio della testa
piloerezione	depressione respiratoria
rinorrea, lacrimazione	ipotensione
ipertensione	tachicardia
aumento della frequenza cardiaca	coma
crampi addominali, spasmi agli arti	edema polmonare acuto
dolori muscolari e ossei	

Progressivamente si passa ad un vissuto di benessere, di calma psichica, di estraneità dai desideri: questa fase è stata anche definita della «saggezza». Si profila successivamente un sempre maggiore distacco dalle attività e dalla vita abituale, un disinteresse per il proprio corpo e per l'aspetto sociale dell'esistenza. Gli affetti sono annullati, la vita familiare perde importanza, la vita sessuale è ridotta o annullata. Incominciano a presentarsi i brevi periodi di astinenza e la soggezione alla morfina, che diventa dominante nella «fase della schiavitù». Da «Dio del Bene» la morfina diventa «Dio del Male». La volontà è accentrata unicamente sulla sostanza, sulla preoccupazione di averla per non incorrere nelle sofferenze dell'astinenza. La morfina diventa una ossessione. Niente esiste più al di fuori del bisogno impellente di avere la morfina. Il paziente diventa inquieto, con rapidi cambiamenti d'umore, impulsività e ridotto senso della socialità. Sessualmente vi è, nell'uomo *impotentia coeundi* e *generandi*, nella donna amenorrea.

I quadri di interesse clinico (non psichiatrico) sono legati a due situazioni tra loro opposte: l'astinenza e l'*overdose*.

Nel primo caso vi è una sindrome da carenza di morfina in un soggetto dipendente, nel secondo una sindrome da somministrazione eccessiva. Si rende necessario, parlando di dosi, richiamare il concetto di tolleranza, fenomeno per cui, continuando l'assunzione di morfina, bisogna aumentare progressivamente le dosi per ottenere gli effetti che si raggiungevano prima con dosaggi inferiori.

La dose superiore a quella della tolleranza in atto per un tossicodipendente è appunto definita *overdose*.

Riportiamo i sintomi più frequenti nell'astinenza e quelli nell'*overdose* da morfina (tab. I).

È da notare che questi sintomi si possono manifestare anche nel feto, dal momento che la morfina passa la barriera placentare. È tipica la sindrome da astinenza *post partum* che interviene da 12 a 48 h dalla nascita, causata dalla mancata somministrazione di morfina che il feto riceveva attraverso il sangue materno. I sintomi da astinenza nel neonato nato da madri dipendenti da morfina (tab. II) devono essere trattati immediatamente per evitare complicazioni più gravi come le convulsioni e, talvolta, la morte. L'alta percentuale di aborti in madri morfinomani è rapportata ad una intossicazione da morfina e, secondo una più recente ipotesi, a distacchi placentari, parziali o totali, che si avrebbero ogni volta che la madre presenta iniziali sintomi (o una vera e propria sindrome) da astinenza.

TAB. II. SINTOMI DI ASTINENZA NEL NEONATO DA MADRE MORFINOMANE

irritabilità	sbadigli
iperattività	congestione nasale
ipertono	disturbi respiratori
tremori	tachipnea
contorsioni	cianosi intermittente
convulsioni	apnea periodica
rigurgiti	retrazione del torace
diarrea	iperpiressia
pianto ad alto tono	diaforesi
anoressia	perdita eccessiva di peso
sternuti	riflesso di Moro incompleto

Nella valutazione della sintomatologia descritta nell'adulto è necessario considerare che spesso il morfinomane usa contemporaneamente anche altri farmaci: ciò contribuisce a complicare il quadro clinico e, talora, a escludere alcuni dei sintomi che sono stati indicati. Assieme alla sintomatologia descritta vi può essere l'associazione di segni che non dipendono dalla morfina ma dalla situazione psicologica ed esistenziale che accompagna il m.: patologia da denutrizione, da infezioni secondarie per uso di materiali non sterili, trascuratezza di situazioni cliniche che tendono a cronicizzare.

Diagnosi

I criteri diagnostici variano a seconda che il dipendente da oppiacei si trovi in fase di stato (regolare assunzione) o in fase di astinenza o di *overdose*. I segni vengono distinti in: specifici quando dipendono dall'azione del farmaco; aspecifici quando sono legati alle modalità usate per la somministrazione; infine, segni comportamentali, che caratterizzano la condotta del tossicodipendente.

L'aspetto comportamentale è talora il più espressivo da un punto di vista diagnostico, perché, come abbiamo detto, nel periodo di stato può non manifestarsi alcuna patologia somatica. Tra i segni specifici particolare importanza hanno quelli indiretti come: rosario venoso agli avambracci, stato di nutrizione scadente, stato della cute spesso di colorito terreo. I segni specifici diretti vanno eventualmente ricercati nell'apparato respiratorio dove si svolge un'azione diretta sul tessuto polmonare e un'azione indiretta attraverso i centri cardiorespiratori. Le modificazioni elettrocardiografiche ed elettroencefalografiche sono poco caratteristiche.

Nella fase di astinenza o di *overdose*, assieme al rilievo dei sintomi che abbiamo indicato in tab. I, è sempre necessario fare un'anamnesi del periodo precedente l'osservazione, raccolta, direttamente dal paziente oppure da persone che lo accompagnano. Deve essere vinta la tentazione di un intervento farmacologico immediato, per lo più non giustificato nella sindrome da astinenza, e purché non ci si trovi di fronte ad una grave sindrome da *overdose*, con coma ed edema polmonare acuto.

L'intervento immediato razionale è, per lo più, limitato al sostegno delle funzioni vitali (attività respiratoria, controllo della funzione cardiaca, cateterizzazione vescicale). Questo atteggiamento permette anche di raccogliere materiale (liquidi organici) per un esame di laboratorio che, anche se limitato ad accertamenti qualitativi, permette di discriminare talvolta in modo netto un quadro clinico altrimenti non chiaro sul piano della sola sintomatologia clinica.

Terapia

Distinguiamo la terapia del morfinomane in fase di «regolare assunzione» di morfina, dalla terapia delle sindromi acute (astinenza e *overdose*).

Terapia della fase di dipendenza

Il trattamento viene oggi distinto in due fasi:

trattamento acuto o *disintossicazione*, che si propone lo scopo di risolvere lo stato di dipendenza;

trattamento a lungo termine o *reinserimento psicosociale*, che si propone di impedire le ricadute dopo la disintossicazione e che, pertanto, è finalizzato a eliminare le condizioni (comprese quelle patologiche) che favorivano l'uso della morfina.

1. *Trattamento acuto o disintossicazione.* – È, in molti casi un problema prevalentemente medico. La disintossicazione può essere fatta con uso di farmaci narcotici, con uso di farmaci non narcotici e senza uso di farmaci.

I farmaci narcotici possono essere rappresentati dalla stessa morfina, o dal metadone (v.), a dosi scalari. In entrambi questi casi si deve raggiungere la dose zero non oltre il 21° giorno di trattamento.

La disintossicazione con uso di farmaci non narcotici consiste in una somministrazione basale di diazepam (30-60 mg al giorno) e di un analgesico non narcotico. A queste due sostanze vengono aggiunti, a seconda del sintomo o dei sintomi presentati, farmaci sintomatici (antiemetici, anticonvulsivanti).

Il diazepam trova particolare indicazione, sia per il suo effetto miorilassante, sia per quello ansiolitico, sia per quello anticonvulsivante. L'analgesico acquista importanza per la presenza in un'alta percentuale di casi di dolorabilità diffusa o localizzata. La disintossicazione con farmaci non narcotici è molto usata in Italia, dove si hanno per lo più, almeno per il momento, dipendenze da morfina di grado modesto o, addirittura, pseudomorfinismo.

La modalità di disintossicazione senza uso di farmaci, applicata frequentemente negli U.S.A., avviene ponendo il paziente in un gruppo altamente direttivo che lo sostiene durante la fase di astinenza. Il farmaco, in questi casi, è considerato comunque una «droga», in quanto rappresenta la rinuncia ai propri autocontrollo e autodeterminazione. La comunità, il gruppo, gestiscono il tossicodipendente rispondendo ai suoi bisogni derivati dall'astinenza.

Il reinserimento psicosociale non è un problema medico, se non per certi aspetti minori, come nel caso ove sia previsto l'uso di farmaci sostitutivi.

2. *Trattamento a lungo termine o reinserimento psicosociale.* – Il trattamento psico-socio-riabilitativo è il punto centrale dell'intervento sul morfinomane, e di gran lunga il più difficile. È su questo aspetto che si devono fondare attenzione e sforzi, tenendo presente in particolare i seguenti punti.

a) La concezione di una terapia al di fuori delle tradizionali strutture mediche, e quindi la necessità di intervento della famiglia, della scuola, delle organizzazioni politiche: al limite, ogni cittadino è terapeuta.

b) La concezione secondo cui i fattori di rischio e la patologia connessa all'uso non terapeutico dei farmaci non sono legate a cause-oggetto, ma possono dipendere dalle organizzazioni, dalla dinamica del gruppo familiare e di quello scolastico. È necessaria, pertanto, la consapevolezza che ogni cittadino può essere concausa e quindi fattore patogeno.

c) L'organizzazione di interventi coordinati da parte di istituzioni *ad hoc*.

d) La necessità di programmi terapeutici di lunga durata (nessun programma di reinserimento può avere durata minore di 2 o 3 anni). In questo ambito va considerata l'ipotesi delle comunità terapeutiche.

e) Solo nell'ambito di un programma di reinserimento è possibile considerare le cosiddette terapie sostitutive, come una somministrazione per bocca di metadone (v.) o con un nuovo oppiaceo, ancora in fase sperimentale, denominato LAAM (L-alfa-acetil-metadolo), che presenta il vantaggio di avere una durata d'azione più lunga rispetto al metadone, cioè di ca. 3 giorni; in caso contrario, l'impiego di tali farmaci rappresenterebbe solo un trattamento di mantenimento del m.

Nell'ambito del reinserimento psicosociale potranno rilevarsi nel morfinomane problemi personali tali da indicare un intervento psicoterapico individuale. Anch'esso dovrà comunque essere parte del programma che tende al reinserimento.

Il 10 ottobre 1980 è stato emanato un Decreto del Ministro per la Sanità il quale consente l'impiego della morfina «a solo uso sperimentale, nei programmi di trattamento degli stati di dipendenza da oppiacei, esplicitamente autorizzati dai servizi competenti per territorio».

L'uso di morfina cloridrato fiale, seppur «a solo scopo sperimentale», come terapia sostitutiva (e non dunque come intervento acuto nell'astinenza da oppiacei), indipendentemente dal significato terapeutico di questa concezione (v. METADONE) suscita moltissime perplessità per le seguenti considerazioni:

a) la morfina dà una dipendenza che non è diversa da quella indotta dall'eroina;

b) la somministrazione parenterale sostiene la liturgia del «buco» che ha una parte importante nella ritualità del dipendente da oppiacei (e ciò a differenza del metadone sciroppo);

c) dato il più rapido metabolismo della morfina (nei confronti di metadone ed eroina) si rendono necessarie più frequenti somministrazioni della sostanza (fino a 25-30 fiale/*die*), permettendo lo stabilirsi di un legame soggetto-sostanza (e «terapeuta» che la prescrive o somministra) di gran lunga più stretto che con il metadone o l'eroina;

d) la somministrazione parenterale determina una concentrazione ematica soggetta a frequenti e rapide escursioni, con possibilità di effetti tossici transitori e comunque con sensazione di malessere da parte del consumatore.

Terapia delle sindromi acute: astinenza e overdose

Fatta la diagnosi di sindrome acuta da astinenza o da *overdose* (seguendo i criteri sopra indicati), l'intervento è semplice e di tipo farmacologico, oltre, ovviamente, nei casi di particolare gravità da *overdose*, agli interventi deputati al mantenimento della pervietà delle vie aeree e alla realizzazione della respirazione assistita.

Nel caso dell'*overdose* (v. anche: MORFINA, *intossicazione acuta*) il farmaco di elezione è il nalossone (v. NALORFINA E ANALOGHI), un antagonista dei narcotici che ha la funzione di bloccare l'azione della morfina, e quindi di eliminarne rapidissimamente gli effetti intossicanti: l'effetto è così rapido che può essere osservato talora durante la somministrazione venosa. Si noterà dilatazione delle pupille, miglioramento delle condizioni respiratorie, progressivo aumento dello stato di coscienza. I problemi che si devono risolvere con il nalossone sono: la specifica indicazione (poiché, in caso di astinenza, il nalossone ne provocherebbe un ulteriore aggravamento), il dosaggio (che non deve superare il quantitativo che trasformerebbe l'*overdose* in sindrome da astinenza) e la sua somministrazione anche dopo risoluzione della sindrome. È da notare che il nalossone ha un metabolismo molto più

rapido della morfina e pertanto viene eliminato dall'organismo quando ancora la morfina è attiva. Ciò porta alla necessità di somministrarlo anche dopo l'iniziale soluzione della crisi per impedire che, una volta cessata la sintomatologia da *overdose*, essa si ripresenti drammaticamente dopo qualche ora. Il nalossone ha ridotto l'importanza di un altro antagonista dei narcotici, ma più tossico: la nalorfina.

Praticamente si segue questo schema: somministrazione endovena di 0,01 mg/kg. Se non vi è risposta clinica dopo 5-10 min si procede a una seconda somministrazione. Un'eventuale terza dose si inietta solo se vi è stata risposta parziale alla seconda. Si tiene sotto controllo il paziente per 4 o 5 h, somministrando una dose al ricomparire dei segni di *overdose* per i quali si dovrà in particolare tener conto della variazione pupillare.

In caso di *astinenza acuta*, si dovrà procedere alla somministrazione di morfina o di metadone (v.). Non è consigliabile considerare una sindrome da astinenza come l'inizio di una disintossicazione. Infatti prima di iniziare una disintossicazione è necessario valutare le motivazioni del soggetto alla disintossicazione e concordare il «contratto terapeutico».

Una disintossicazione al di fuori di questi termini potrebbe comportare, assieme al processo di disintossicazione (che diminuisce la tolleranza), una contemporanea assunzione di morfina da parte del paziente ad una dose abituale prima «tollerata» e poi eccessiva. Si determinerebbe in questo caso una sindrome da *overdose* che potremmo definire iatrogena.

V. anche: FARMACODIPENDENZA (VI, 814); MORFINA; TOSSICOMANIE.

Bibliografia

Andreoli V., Maffei F., *Criteri metodologici per un intervento terapeutico sull'addict*, in Tongue E., Magistretti A., Vincze A., *Papers Presented at the International Conference on Drug Dependence*, 1977, Roma.
Andreoli V., Maffei F., Tamburino G., *Il ciclo della droga: morfina, eroina, metadone*, 1978, Mondadori, Milano.
Andreoli V., *Il medico e la droga*, 1979, Masson, Italia.
Bourne P. G. ed., *Acute Drug Abuse Emergencies — A Treatment Manual*, 1976, Academic Press, New York.
De Quincey Th., *Confessioni di un oppiomane*, 1973, Einaudi, Torino.
Goldstein A., *Science*, 1976, **193**, 1081.
Harris L. S., *Narcotic Antagonists. Structure, Activity Relationship*, in Braude M. C. *et al.* eds., *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, 1974, Raven Press, New York.
Lewin L., *Phantastica*, 1967, Di Meo, Paris.
Ludwig A. M., *Drug Habit Disorders*, in *Principles of Clinical Psychiatry*, 1980, Macmillan, New York.
Olievenstein C., *La rivoluzione della droga*, 1970, Milano.
Perlmutter J. F., *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1974, **29**, 439.
Primm B. J., Bath P. E., *Int. J. Addict.*, 1973, **8**, 231.
Rossi R., *Terapia della droga*, 1975, Pensiero Scientifico, Roma.
Snyder S. H., *Nature*, 1975, **258**, 185.
Spector S., Vesell E., *Science*, 1971, **174**, 421.

VITTORINO ANDREOLI

MORFINOMIMETICI PEPTIDI

F. *peptides morphinomimétiques.* - I. (*endogenous*) *opioid peptides.* - T. *Opiatpeptiden.* - S. *peptidos morfinomiméticos.*

SOMMARIO

Identificazione e biogenesi

L'individuazione dei peptidi morfinomimetici rappresenta la conclusione di un brillante ragionamento teleologico che ha avuto il suo inizio col riconoscimento, nel cervello, dei recettori degli oppiacei. Era noto da tempo che gli oppiacei di tipo morfinico (analgesico-narcotici) si localizzano di preferenza in particolari aree cerebrali, ma solo in tempi recenti è stato dimostrato come il primo passo nell'interazione tra oppiacei e tessuto nervoso sia costituito dal loro legame, reversibile, con specifici recettori delle membrane cellulari. Va subito precisato che col termine di recettori si deve intendere, non tanto un'entità anatomica definita, quanto, piuttosto, un punto estremamente specializzato della membrana cellulare con il quale una sostanza biologicamente attiva si collega, ed è appunto da questo collegamento che scaturisce un determinato evento biologico.

La moderna farmacologia molecolare ha confermato l'esistenza di questi siti recettoriali che sono tanto numerosi quante sono le sostanze biologicamente attive: tra queste la morfina, alcaloide naturale dell'oppio, con i numerosi oppiacei semisintetici e sintetici, tutti in grado di interagire con i recettori specifici presenti nel cervello ed alla periferia nervosa.

L'identificazione e la caratterizzazione di recettori specifici per gli oppiacei ha sollevato interrogativi circa il loro normale ruolo biologico e suggerito l'idea che gli oppiacei, in realtà, imitassero l'azione di sostanze endogene già naturalmente presenti nel cervello e quindi influissero, attraverso l'interazione recettoriale, su alcune funzioni del S.N.C.

Verso la metà degli anni '70, pressoché contemporaneamente, gruppi di ricerca svedesi (Terenius e Wahlstrom, 1975), e scozzesi (Hughes e coll., 1975), rinvennero effettivamente, in estratti cerebrali di alcune specie animali, un «materiale» che interagiva coi recettori degli oppiacei e di questi replicava gli effetti biologici. Questo materiale, isolato e purificato, si caratterizzò come una miscela di due peptidi a breve sequenza aminoacidica. Il primo di questi peptidi morfinomimetici dell'*encefalo* è costituito da 5 aminoacidi con un residuo di metionina in posizione 5 ed è stato denominato ***metionin-enkefalina*** ovvero ***met-enkefalina***; nel secondo pentapeptide, una leucina sostituisce la metionina, da cui il nome di ***leucin-enkefalina*** ovvero ***leu-enkefalina*** (fig. 1). Si è riconosciuto ben presto che la sequenza aminoacidica della met-enkefalina è identica a quella del frammento contenente i residui aminoacidici 61-65 della β-lipotropina, un polipeptide costituito da 91 aminoacidi isolato nel 1964 da Li, dell'Università di Stato della California, dall'*ipofisi* di pecora.

L'attenzione riservata alla β-lipotropina fu inizialmente piuttosto scarsa; pur possedendo, infatti, una modesta attività lipolitica in alcuni sistemi biologici, proprietà condivisa da ben noti ormoni ipofisari, la β-lipotropina non dimostrava un definito profilo ormonale, né la sua minima attività biologica consentiva di attribuirle un preciso significato fisiologico. La constatazione che la β-lipotropina (siglata internazionalmente come βLPH) racchiude nella sequenza dei suoi 91 aminoacidi la stessa met-enkefalina (perciò siglata come βLPH 61-65), è stata di grande stimolo per la ricerca, *nell'ipofisi*, di peptidi morfinomimetici strutturalmente in rapporto con la βLPH (di per sé sprovvista di attività morfinomimetica). Effettivamente, nell'ipofisi di varie specie animali, cammello, bue, pecora, maiale, etc., oltre che nell'uomo (Cox e coll., 1975; Ling e coll., 1976), sono stati individuati numerosi

$H_2N-CH-CO-NH-CH_2-CO-NH-CH_2-CO-NH-CH-CO-NH-CH-COOH$ (met-enkefalina: 1, 2, 3, 4, 5)

$H_2N-CH-CO-NH-CH_2-CO-NH-CH_2-CO-NH-CH-CO-NH-CH-COOH$ (leu-enkefalina: 1, 2, 3, 4, 5)

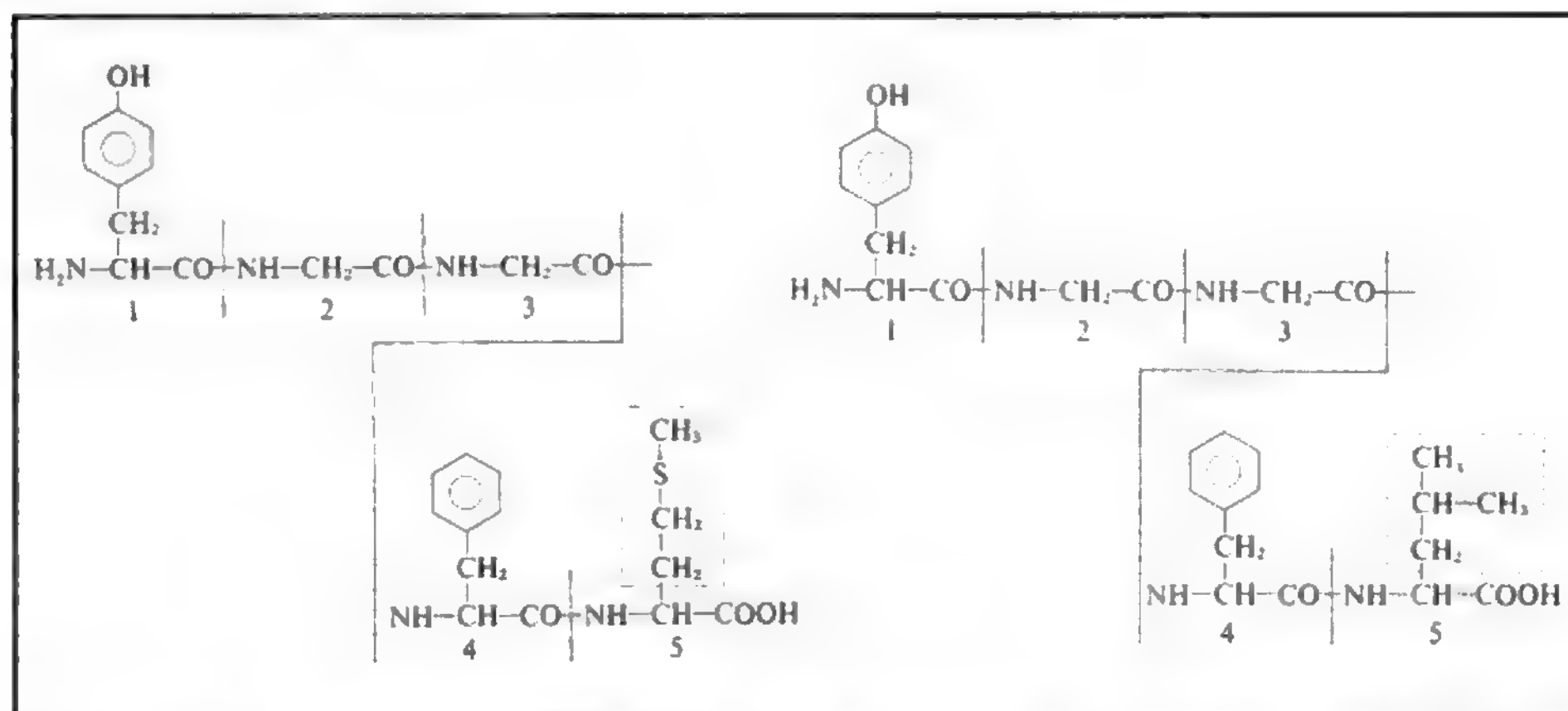



Fig. 1. ***A sinistra***: residui aminoacidici della met-enkefalina: 1) tirosina; 2) e 3) glicina; 4) fenilalanina; 5) metionina. ***A destra***: residui aminoacidici della leu-enkefalina: 1) tirosina; 2) e 3) glicina; 4) fenilalanina; 5) leucina.

peptidi con proprietà morfinosimili (v. sotto). Questi «oppioidi» ipofisari di natura peptidica e i precedenti, rinvenuti in varie aree encefaliche, vengono ora collettivamente indicati col nome generico di *endorfine* a significare appunto la loro origine endogena e le caratteristiche biologiche simili a quelle della morfina e degli oppiacei in genere.

Il grande fervore di ricerca creatosi nei laboratori di tutto il mondo ha consentito di avvicinarsi con accresciuta precisione alla conoscenza della localizzazione e delle tappe biosintetiche che coinvolgono alcuni polipeptidi ormonali ipofisari, la β-lipotropina e le endorfine stesse. Anzitutto, le più raffinate tecniche immunocitochimiche, elettroforetiche, cromatografiche, etc., fanno ritenere che la β-lipotropina sia localizzata, congiuntamente all'ormone adrenocorticotropo (ACTH), nelle cellule della *pars distalis* dell'ipofisi. È assai probabile, tuttavia, una localizzazione della βLPH anche nelle cellule della *pars intermedia* dell'ipofisi, almeno nelle specie che ne sono provviste. Gli studi più recenti avvalorano poi l'ipotesi che la β-lipotropina si origini, congiuntamente all'ACTH, da un precursore comune, una glico-

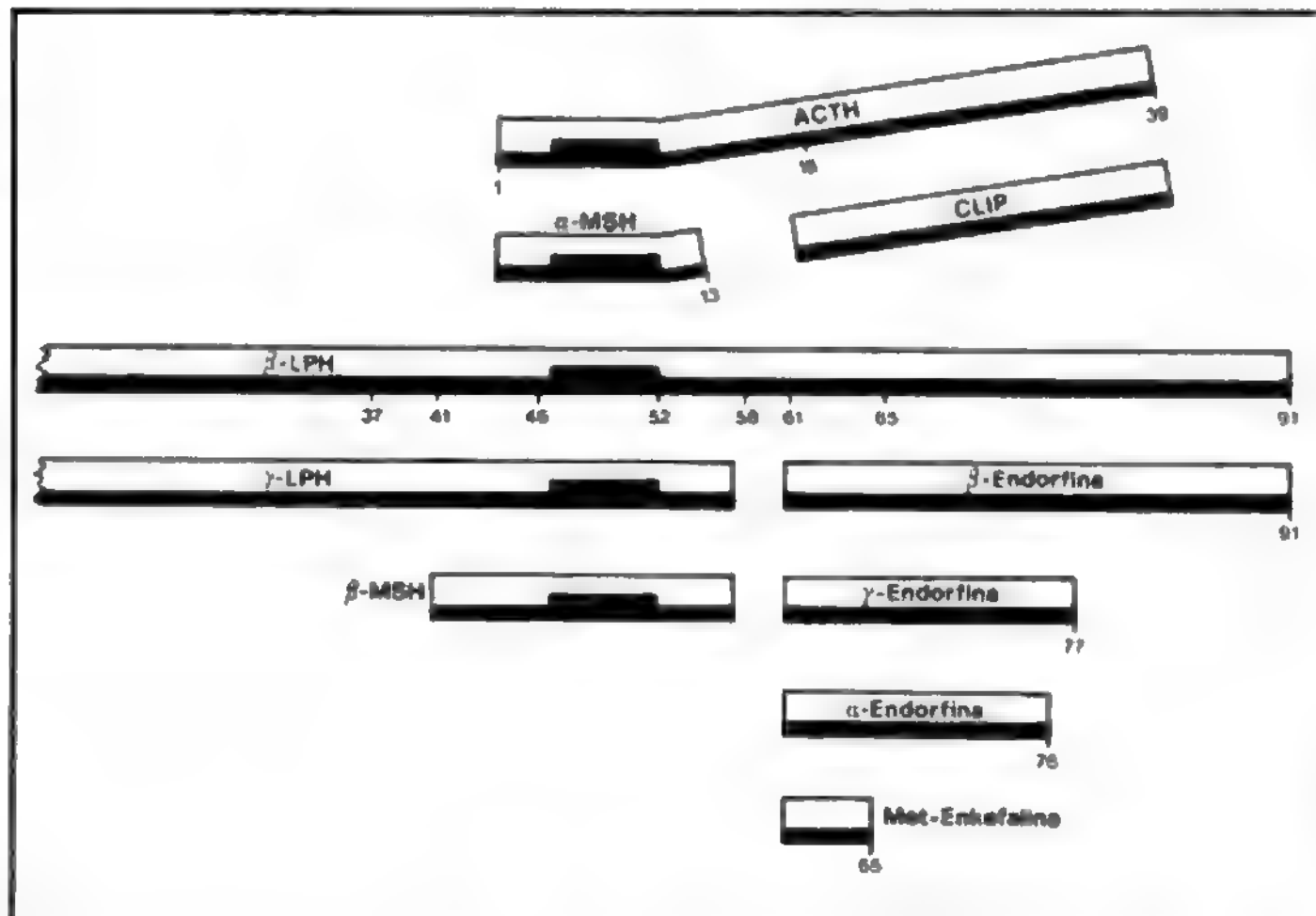
H-Glu-Leu-Thr-Gly-Gln-Arg-Leu-Arg-Gln-Gly-Asp-Gly-Pro-Asn-Ala-Gly-Ala-Asn-Asp-Gly-Glu-Gly-Pro-Asn-Ala-Leu-Glu-His
5 10 15 20 25 30
Ser
Leu
Leu
Lys-Asp-Lys-Pro-Pro-Ser-Gly-Trp-Arg-Phe-His-Glu-Met-Arg-Tyr-Pro-Gly-Glu-Asp-Lys-Lys-Glu-Ala-Ala-Val-Leu-Asp-Ala
60 55 50 45 40 35
Arg
Tyr
Gly
Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu-
65 70 75 80 85 90

Ala = Alanina
Arg = Arginina
Asn = Asparagina
Asp = Acido Aspartico
Gln = Glutammina
Glu = Acido Glutammico
Gly = Glicina
Ile = Isoleucina
His = Istidina
Leu = Leucina
Lys = Lisina
Met = Metionina
Phe = Fenilalanina
Pro = Prolina
Ser = Serina
Thr = Treonina
Trp = Triptofano
Tyr = Tirosina
Val = Valina

Sequenza 61-65 = Met-enkefalina

Sequenza 61-91 = β-Endorfina
Sequenza 61-77 = γ-Endorfina
Sequenza 61-76 = α-Endorfina

Fig. 2. La β-lipotropina include la sequenza aminoacidica della met-enkefalina e della β-endorfina.

Fig. 3. Rappresentazione diagrammatica dei peptidi correlati alla βLPH e all'ACTH. Le sezioni inclinate indicano assenza di somiglianza mentre le parti in nero rappresentano le sequenze aminoacidiche comuni.

proteina dal peso di 31.000 dalton (Mains e coll., 1977). Per scissione proteolitica, questo precursore comune (ora siglato, in relazione al suo p. m., 31 K) darebbe luogo a due frammenti maggiori in concentrazioni equimolari: la βLPH e l'ACTH ad alto p. m. (39 aminoacidi), nonché ad un numero addizionale di peptidi non tutti ben caratterizzati. L'ACTH, a sua volta, fornirebbe, per azione di peptidasi specifiche, l'α-melanotropina o αMSH (sequenza aminoacidica 1-13 dell'ACTH) ed un peptide a funzione adrenocorticotropa (CLIP, *Corticotropin-Like Intermediate Lobe Peptide*, sequenza 18-39 dell'ACTH). La β-lipotropina, dal canto suo, darebbe origine a un'altra lipotropina modestamente lipotrofica, la γ-lipotropina o γLPH (sequenza 1-58 della βLPH), distinta dalla precedente per il p. m. inferiore; alla β-melanotropina, ovvero βMSH (sequenza 41-58 della βLPH); infine, alla β-*endorfina* (sequenza aminoacidica 61-91 della βLPH), il più importante fra i peptidi morfinomimetici isolati dall'ipofisi, talora definito anche come C-frammento, in quanto costituisce la parte COOH-terminale della βLPH. Gli altri segmenti della βLPH con proprietà morfinosimili estratti dall'ipofisi, come la α-endorfina e la γ-endorfina (rispettivamente, sequenza aminoacidica 61-76 e 61-77 della βLPH) vengono ritenuti prodotti di idrolisi della β-endorfina, analogamente alla met-enkefalina (βLPH 61-65), pure estraibile, ma in minime quantità, dalla ghiandola (fig. 2).

È interessante far rilevare, in questi riferimenti di strutturistica, come la parte N-terminale della βLPH includa la sequenza aminoacidica 4-10 dell'ACTH (βLPH 46-52) e come si riconosca oggi l'esistenza, più in generale, di sistemi multipli di ACTH, di cui il citato ACTH 4-10 costituisce un esempio importante in quanto in grado di interferire con gli stessi oppiacei a livello recettoriale.

In molti dei peptidi citati, LPH, ACTH, MSH, è riconoscibile una sequenza aminoacidica comune e costante (fig. 3), ciò che costituisce uno stimolo ulteriore all'approfondimento degli studi sulla biogenesi di tutti questi fattori, nonché alla formulazione di concetti generali circa la loro azione a livello molecolare.

Un'enorme mole di lavoro è stata dunque sinora effettuata in direzione della comprensione dei processi biogenetici di questi peptidi. Considerazioni di vario genere suggeriscono, tuttavia, che tali processi biogenetici non siano uguali per tutte le specie animali. Mentre, ad es., l'ipofisi umana, al pari di quella bovina, contiene considerevoli quantità di β-lipotropina, persistono forti dubbi sulla sua capacità di elaborare realmente il βMSH da alcuni considerato, anzi, un artefatto tecnico. Nel suino, al contrario, non sono state identificate quantità particolarmente consistenti di βLPH, mentre è stato accertato il βMSH, oltre alla stessa β-endorfina. Le disparità emerse fra le diverse specie, per quanto concerne il contenuto ipofisario di questi peptidi biologicamente attivi (ACTH, βLPH, αMSH, β-endorfina, etc.), pur facendo ritenere probabile l'esistenza di un comune precursore polipeptidico nell'ambito di una specie, induce altresì a supporre che esistano differenze nella sua cinetica di scissione. È stata avanzata l'ipotesi che la presenza di una ben definita *pars intermedia* dell'ipofisi, come si verifica in certi roditori (ratto) ed anfibi (rana), condizioni la produzione dei peptidi più piccoli come appunto quelli MSH. In altri animali, privi di *pars intermedia* definita (ad es. bovini, uomo), la scissione del precursore comune si arresterebbe precocemente, a livello di molecole peptidiche a più elevato p. m. Una conferma a questa ipotesi potrà venire solo da ulteriori approfonditi studi comparativi in vertebrati non mammiferi, nei quali i peptidi del lobo intermedio, MSH, hanno un ben definito ruolo fisiologico. Nel frattempo, si vanno precisando le modeste differenze strutturali nelle sequenze aminoacidiche delle varie lipotropine, MSH ed endorfine in relazione alle specie animali di provenienza.

Le indagini sui processi catabolici e di secrezione, dall'ipofisi, dei peptidi morfinomimetici sono ancora all'inizio; tuttavia, le prime evidenze sperimentali fanno ritenere che, almeno per quanto riguarda il controllo della secrezione, questo venga esercitato in modo diverso nelle varie parti della ghiandola. Nella parte intermedia, connessa al lobo posteriore, vi presiederebbe un meccanismo nervoso inibitorio di tipo dopaminergico; dalla parte anteriore (adenoipofisi), invece, la secrezione verrebbe stimolata da un fattore neurormonale (CRF, *Corticotropin Releasing Factor*), preposto anche alla secrezione dell'ACTH.

L'acquisizione di così numerose informazioni sui fattori oppioidi in sede ipofisaria ha riportato l'attenzione dei ricercatori sulle enkefaline già isolate dal cervello. Poiché, infatti, la met-enkefalina è un pentapeptide con una sequenza aminoacidica che si ritrova compresa fra i residui 61-65 della βLPH, si è subito avanzata l'ipotesi che la sua biosintesi nel *cervello* potesse procedere, anche in questa sede, a somiglianza di quanto si veri-

fica nell'ipofisi, attraverso un precursore βLPH cerebrale e che, per analogia, potesse esistere un percussore simile per la leu-enkefalina. Studi recentissimi riferiscono di due peptidi oppioidi, il primo, *α-neo-endorfina*, isolato dall'ipotalamo di suino e il secondo, *dinorfina*, individuato nell'ipofisi ed ipotalamo, su cui si sta concentrando un notevole interesse perché in ambedue sono stati riconosciuti i residui aminoacidici della leu-enkefalina. Sono in esame, quindi, oltre che le proprietà biologiche di questi nuovi peptidi oppioidi, le eventuali correlazioni esistenti fra di essi e la leu-enkefalina, di cui potrebbero essere precursori. Per di più, in certe aree cerebrali è stata individuata la β-endorfina (βLPH 61-91) avvalorando così l'ipotesi della genesi di questi peptidi encefalici da precursori comuni. Per quanto suggestiva possa essere quest'ipotesi, non esistono, tuttora, testimonianze sperimentali certe a suo favore. Inoltre, poiché l'ipofisectomia non modifica la distribuzione e i livelli di endorfine cerebrali (enkefaline e β-endorfina), sembra esclusa la possibilità che possa essere la βLPH ipofisaria la fonte della met-enkefalina e β-endorfina del cervello. Infine, è concordemente esclusa l'ipotesi di una genesi della met-enkefalina cerebrale dalla β-endorfina cerebrale, mentre si fa strada la convinzione che quest'ultima rappresenti, nell'encefalo, un sistema distinto e separato, per funzioni e per localizzazioni, da quello delle due enkefaline neuronali, e che potrebbe originarsi da un precursore 31K *locale* attraverso tappe biosintetiche analoghe, e simili, a quelle che si succedono nell'ipofisi. Avvalorano quest'ipotesi la dimostrazione, negli stessi neuroni contenenti β-endorfina, di immunoreattività per la βLPH e per frammenti di ACTH.

Recettori degli oppiacei

Lo studio dei recettori degli oppiacei, la loro tipizzazione e distribuzione nei vari organi, nelle varie frazioni subcellulari, in diverse specie e stadi di sviluppo, è stato di rilevante importanza per la comprensione delle funzioni dei peptidi morfinomimetici e degli oppiacei in genere, naturali e sintetici. Anzitutto è stato precisato (Lord e coll., 1976) che i recettori degli oppiacei non costituiscono affatto una popolazione omogenea, ma, al contrario, si può distinguere, in base alle loro diverse caratteristiche di affinità con gli oppiacei, fra recettori μ (con affinità elevata per la morfina), recettori k e recettori σ (caratterizzati da un'affinità particolarmente elevata per gli oppiacei sintetici ketociclazocina e, rispettivamente, allilnormetacina). Altri tipi di recettori per gli oppiacei vengono descritti alla periferia nervosa; in particolare, nel *vas deferens* di topo, largamente utilizzato come test biologico di attività degli oppiacei, è stato riconosciuto, ad es., un recettore δ probabilmente rappresentato pure nel cervello.

I recettori, inoltre, possono assumere due configurazioni o stati funzionali: uno con elevata affinità per tutte quelle sostanze che sono dotate delle stesse proprietà farmacologiche della morfina (agonisti); l'altro, invece, particolarmente favorevole all'interazione con quelle sostanze che, al contrario, sono in grado di prevenire o rimuovere gli effetti degli oppiacei (antagonisti).

In relazione anche alla struttura molecolare, alla configurazione sterica e ad ogni possibile variazione, pur modesta, della geometria molecolare, si possono classificare sostanze rispettivamente agoniste e antagoniste a livello recettoriale; passare, cioè, da sostanze biologicamente attive come la morfina, o più, ad altre nettamente antagoniste nei suoi confronti, attraverso situazioni intermedie con sostanze ad azione mista, parzialmente morfinosimili e contemporaneamente parzialmente antagoniste.

Lo stato funzionale recettoriale può essere orientato da varie condizioni ambientali: gli ioni sodio, ad es., forse perché influiscono sulla configurazione elettrochimica del recettore, accelerano la velocità di dissociazione dal recettore delle sostanze agoniste che divengono, pertanto, molto meno attive; tuttavia, in accumulo di sodio, il recettore assume una configurazione più favorevole ad accogliere gli antagonisti (di cui i più noti sono il nalossone e il naltressone) (Pert e Snyder, 1974).

Da tutto quanto è stato esposto scaturisce, in conclusione, che i recettori degli oppiacei devono essere evidentemente configurati in modo da disporre di uno o più siti attivi capaci di legare non solo la morfina, ma numerose altre molecole esogene e endogene (come le endorfine), naturali o sintetiche, tutte strutturate in modo tale da poter interagire stereochimicamente col recettore stesso, fissandolo nella posizione agonista. I diversi effetti biologici delle sostanze morfinomimetiche, endorfine comprese, scaturiscono dunque dalla loro capacità di contrarre legame coi vari tipi di recettori distribuiti nel cervello o alla periferia nervosa.

Distribuzione delle endorfine

Con l'uso sistematico di molecole specificamente agoniste o antagoniste, combinato a raffinate tecniche di indagine (chimiche, radioimmunologiche, etc.), si è potuta allestire una «mappa di distribuzione» delle enkefaline e delle endorfine in genere, utile anche per la comprensione dei loro complessi effetti biologici. Le endorfine (includendo nel gruppo le enkefaline) cerebrali sono concentrate nella frazione subcellulare sinaptosomale, mentre quelle ipofisarie sono associate con granuli di secrezione. La distribuzione tessutale delle endorfine, collettivamente intese, è molto disuguale; tuttavia, attraverso numerosi studi di filogenesi, si è riscontrato che le variazioni regionali appaiono molto simili nel cervello delle varie specie studiate: scimmia, vitello, maiale, coniglio, cavia, ratto. Le più alte concentrazioni di questi peptidi si ritrovano nello striato, nella zona periacqueduttale grigia del mesencefalo, nell'ipotalamo, talamo, ponte, midollo allungato e spinale. Le quantità individuate nel cervelletto e nel corpo calloso sono invece trascurabili. Pur nei limiti imposti dalla sensibilità metodologica, è stato possibile accertare che la distribuzione delle endorfine nell'uomo non si discosta sostanzialmente da quella descritta nell'animale (tab. I).

Le indagini sull'ontogenesi dell'animale da laboratorio hanno dimostrato la precoce comparsa delle endorfine nel cervello embrionale con uno sviluppo più rapido in prossimità della nascita; stazionarietà dei livelli nel periodo neonatale e, quindi, una rapida salita verso i valori dell'adulto.

Le indagini sulla localizzazione subcellulare, sulla distribuzione regionale e filogenetica delle endorfine, nonché la loro stretta associazione con i recettori degli oppiacei hanno fatto prospettare per questi peptidi un inquadramento fra i neurotrasmettitori: fattori, cioè, di regolazione della trasmissione degli impulsi in complessi circuiti neuronali che presiedono a funzioni fisiologiche fondamentali. Quest'ipotesi appare altamente probabile per la met-enkefalina e la leu-enkefalina, anche se occorreranno numerose altre testimonianze ed esperienze sui processi che presiedono alla loro formazione, secrezione, trasporto e degradazione per sciogliere ogni riserva in proposito.

Le ricerche sulla β-endorfina, che sembra costituire un sistema completamente separato da quello delle due enkefaline, indicherebbero, invece, un suo ruolo come regolatrice di funzioni neuroendocrine. La convergenza delle endorfine e dei recettori degli oppiacei cerebrali aiuta, in particolare, a formulare ipotesi sul ruolo di questi peptidi, da sottoporre evidentemente al vaglio critico di future indagini farmacologiche, biochimiche, cliniche.

Presunte funzioni biologiche

Le endorfine, enkefaline e β-endorfina, sono state rinvenute nel cervello, ma anche in tessuti extracerebrali: la met-enkefalina, in particolare, nel *tratto gastroenterico*. Gli studi sulla localizzazione di questi peptidi e sulle loro funzioni sono in pieno svolgimento. Per quanto riguarda il cervello, l'osservazione della mappa di distribuzione delle endorfine (enkefaline incluse) coi loro recettori fa emergere interessanti parallelismi fra *funzioni fisiologiche* delle aree cerebrali ed effetti farmacologici già da tempo accertati per gli oppiacei (tab. I).

Regione bulbopontina. – La ben nota e temibile depressione della funzione respiratoria causata dagli oppiacei coinvolge i centri respiratori di questa regione cerebrale, collocati prevalentemente nel pavimento del IV ventricolo, dove, appunto, è elevata la concentrazione di enkefaline e di recettori. Le enkefaline, inoltre, sono distribuite anche nei nuclei di origine del vago, lungo il decorso iniziale di questo nervo, attorno al nucleo ambiguo e al nucleo del tratto solitario, strutture anch'esse coinvolte nella funzione respiratoria. Questa correlazione suggerisce evidentemente un ruolo delle enkefaline nel *controllo della funzione respiratoria.*

L'effetto *depressore* degli oppiacei sulla *tosse* (sfruttato anche terapeuticamente) potrebbe essere mediato dall'elevata densità del sistema enkefaline-recettori nei nuclei associati al IX, X, XII paio di nervi cranici, certamente coinvolti nel riflesso della tosse; e così dicasi della *nausea,* che nella sua genesi coinvolge la zona chemiosensibile del pavimento del IV ventricolo, ove già è stata fatta rilevare la notevole concentrazione di enkefaline.

Mesencefalo. – Nel mesencefalo, il sistema enkefaline (met- e leu-enkefalina)-recettori degli oppiacei è particolarmente addensato nella zona grigia periacqueduttale, dove è anche riconoscibile una consistente quantità di β-endorfina. Le enkefaline sono rappresentate, in misura lievemente inferiore, anche nei nuclei dorsale, laterale e mediale del sistema ottico accessorio e nelle regioni dei nuclei del rafe. L'associazione dei peptidi morfinomimetici e dei loro recettori nella regione periacqueduttale grigia è particolarmente significativa perché quest'area è coinvolta nel sistema sensoriale di trasmissione del dolore. Infatti, la stimolazione elettrica della zona periacqueduttale grigia, oppure l'iniezione diretta di morfina in questa sede, producono analgesia. È pertanto lecito ritenere che l'*effetto analgesico* delle endorfine e, ovviamente, degli oppiacei in genere, si realizzi, almeno in parte, per intervento su sinapsi di queste regioni. Il riscontro di enkefaline nel sistema ottico accessorio potrebbe, invece, essere messo in relazione col ben noto effetto di costrizione della pupilla provocato, nell'uomo, dalla morfina.

TAB. I. DISTRIBUZIONE, SECONDO IL METODO RADIOIMMUNOLOGICO, DELLA MET-ENKEFALINA E DELLA β-ENDORFINA NEL CERVELLO UMANO: MEDIA ± ERRORE STANDARD DELLA MEDIA

(da Herz e coll.)

	met-enkefalina pmoli/g	β-endorfina pmoli/g
Caudato	1721 ± 530	0
Pallido	1930 ± 400	0
Putamen	462 ± 70	0
Substantia nigra	1138 ± 340	7 ± 3
Bulbo olfattivo	170 ± 80	31 ± 9
Sostanza grigia periacqueduttale	168 ± 42	8 ± 4
Collicolo superiore	180 ± 80	6 ± 3
Ipotalamo anteriore	240 ± 63	82 ± 12
Ipotalamo posteriore	195 ± 48	47 ± 11
Corpi mammillari	137 ± 40	19 ± 6
Nuclei amigdaloidei mediali	70 ± 18	5 ± 2
Setto	0	6 ± 2
Pulvinare	70 ± 20	8 ± 3
Pineale	50 ± 25	13 ± 8

Diencefalo. – Le varie tecniche di indagine radioimmunologiche, di immunofluorescenza, etc., hanno rivelato una distribuzione ineguale di peptidi morfinomimetici e dei loro recettori in tutto il diencefalo, con concentrazioni alquanto variabili nelle varie specie. Le enkefaline sono riscontrabili in particolare nel talamo dorsale, mediale, area intralaminare e nell'ipotalamo anteriore e nell'infundibolo. L'ipotalamo, con l'eminenza mediana, è anche la zona in cui si riscontra un'elevata concentrazione di β-endorfina, distribuita, in parte, in prossimità dei capillari portali che stabiliscono una connessione vascolare con l'ipofisi. Poiché le aree talamiche citate sono associate con le regioni corticali frontale e limbica, ritenute coinvolte nelle reazioni di «emotività» del soggetto, è possibile che le sinapsi enkefalinergiche qui identificate stiano a significare il loro coinvolgimento nella *componente affettiva, emozionale, della percezione del dolore.*

La localizzazione della β-endorfina e dei suoi recettori nell'ipotalamo e nell'eminenza mediana fa ritenere assai probabile un suo intervento sulle *funzioni endocrine dell'ipofisi,* diretto, o indiretto, attraverso la regolazione dei vari fattori ipotalamici (*releasing hormones*) preposti alla secrezione ipofisaria. Sono ormai numerosi, d'altra parte, i riscontri sperimentali dell'effetto di modulazione della secrezione di ormoni ipofisari come la prolattina, il somatotropo e l'ACTH stesso da parte dei peptidi oppioidi (Rivier e coll., 1977; Cocchi e coll., 1977). In particolare, sta emergendo la convinzione che le endorfine possano operare, attraverso una regolazione della secrezione ipofisaria (e quindi anche corticosurrenalica), in un sistema omeostatico delle *risposte adattative dell'organismo agli stimoli stressanti* (Ferri e coll., 1978; Frederickson, 1978).

Telencefalo. – In questa sezione cerebrale, la maggiore concentrazione di met-enkefalina si riscontra nei gangli e nuclei della base: nucleo caudato, *putamen,* pallido e *substantia nigra,* strutture del sistema extrapiramidale. Sembra di poter escludere, nelle varie specie animali prese in considerazione e nell'uomo stesso, la presenza di β-endorfina in queste aree. Una considerevole concentrazione enkefaline-recettori si riscontra anche nei nuclei amigdaloidei e nel nucleo *accumbens,* mentre sono scarsamente rappresentate nell'ippocampo. Anche nelle regioni corticali (uomo, scimmia, ratto) si evidenziano bassi livelli di peptidi morfinomimetici, con distribuzione sparsa: quelli maggiori nei giri frontale, temporale superiore e paraippocampale. La concentrazione enkefaline-recettori nelle aree nigro-striatali ripropone ancora una volta la possibilità di un ruolo di questi peptidi come neurotrasmettitori nelle *funzioni dell'extrapiramidale* o in quelle di altre aree cerebrali strettamente connesse con questo sistema. Particolarmente interessanti appaiono, in proposito, le correlazioni con fibre nervose provenienti dalla corteccia frontale.

Midollo spinale. – Le varie tecniche metodologiche hanno consentito un importante accertamento: il riscontro, cioè, di enkefaline, ma non di β-endorfina, nella sostanza grigia del midollo spinale, con densità maggiore in corrispondenza delle lamine I, II e III (le ultime due

corrispondenti alla *substantia gelatinosa* di Rolando) in stretta associazione con i recettori degli oppiacei. Scarsa è, invece, la concentrazione di met-enkefalina nella sostanza bianca midollare, con eccezione di quella adiacente lateralmente alle lamine.

Poiché quasi tutti i neuroni situati nelle corna posteriori sono coinvolti nella percezione somatosensoriale (quelli delle lamine I-V particolarmente nei processi nocicettivi) è evidente che il rinvenimento di enkefaline in queste aree conforta l'ipotesi di una modulazione enkefalinergica di tutte le afferenze somatosensoriali, incluse evidentemente quelle nocicettive, e sulla trasmissione degli impulsi alle fibre ascendenti al cervello. Per di più, poiché un'abbondante letteratura fisiologica testimonia la funzione di modulazione sugli impulsi algogeni operata dal tronco dell'encefalo tramite fibre nervose discendenti al midollo spinale, si è supposto che anche queste fibre utilizzino l'enkefalina come trasmettitore inibitorio a livello spinale. Tuttavia, le più recenti evidenze sperimentali tendono ad escludere la possibilità che enkefaline siano contenute nei terminali di neuroni con un corpo d'origine situato a livello sopraspinale, mentre sembra più plausibile l'ipotesi che esse appartengano agli *interneuroni inibitori* propri delle lamine delle corna posteriori. Anche a livello cervicale alto si riscontra un'elevata densità di enkefaline e precisamente nella zona gelatinosa del nucleo caudale del V paio di nervi cranici.

Sono probabili, infine, modulazioni enkefalinergiche su cellule delle corna ventrali del midollo spinale, come quelle di Renshaw. Queste cellule, che mediano l'inibizione «ricorrente» dei motoneuroni, non sono coinvolte direttamente nella trasmissione del dolore, ma possono svolgere un ruolo nell'espressione delle risposte nocicettive.

Effetti farmacologici

Le ipotesi precedentemente formulate sulle possibili funzioni delle endorfine non si basano solo su considerazioni concernenti la loro distribuzione e stretta associazione con i recettori degli oppiacei nelle varie aree encefaliche con ben accertata fisiologia, ma trovano riscontro anche in numerose evidenze sperimentali che riguardano gli effetti farmacologici delle endorfine.

Effetto analgesico. – È stato il primo ad essere ricercato e accertato, a conferma delle caratteristiche morfinomimetiche di questi peptidi (Belluzzi e coll., 1976; Loh e coll., 1976). La met-enkefalina e la leu-enkefalina evocano, in varie specie animali, un effetto analgesico che scaturisce sicuramente da una interazione con i recettori degli oppiacei, in quanto è prevenuto o annullato dal nalossone, bloccante specifico di tali recettori. Tuttavia, tale effetto analgesico è di brevissima durata ed è ben riscontrabile, nell'animale di laboratorio, solo dopo somministrazione diretta intracerebroventricolare, per il succedersi di una rapida degradazione enzimatica, consistente nella rimozione del primo aminoacido e/o degli ultimi due.

L'efficacia analgesica della met- e leu-enkefalina è molto inferiore a quella della morfina, al contrario di quanto si verifica, invece, per l'altro importante peptide morfinomimetico, la β-endorfina, che ha anche una durata d'azione più protratta ed è pure attiva dopo somministrazione parenterale. È stato suggerito che l'allungamento della catena aminoacidica protegga il residuo 61-65 (met-enkefalina) incluso nella sequenza della β-endorfina, frammento, come più volte ripetuto, della β-lipotropina, di per sé sprovvista di apprezzabile effetto analgesico.

Effetto sul comportamento. – L'esistenza di una larga rete di neuroni contenenti endorfine anche in aree che hanno un ruolo marginale nella percezione del dolore e la molteplicità stessa dei peptidi morfinomimetici suggeriscono, dunque, un loro coinvolgimento nella regolazione di una larga varietà di funzioni cerebrali. Trova sempre maggior credito la convinzione che le endorfine rappresentino un sistema endogeno per mettere l'organismo in condizioni di *reagire* adeguatamente a *situazioni di emergenza*, per mantenere, cioè, un normale «comportamento». La funzione stessa di modulazione del dolore si eserciterebbe, secondo numerosi ricercatori, non solo per intervento diretto sulla trasmissione e sui livelli di soglia ma anche sulla *tollerabilità ad esso*: cioè, sulle *complesse reazioni emozionali* che si collegano al dolore e che verrebbero smorzate dall'intervento delle endorfine. La funzione omeostatica di questi peptidi si rende pienamente evidente solo in condizioni stressanti e ciò spiegherebbe la relativamente scarsa efficacia degli antagonisti, come il nalossone, quando vengano somministrati da soli, in condizioni di normalità. D'altronde, già a dosi inferiori a quelle analgesiche, le endorfine esercitano un effetto significativo sull'acquisizione e il mantenimento del comportamento condizionato, come testimoniano numerosi esperimenti di condizionamento, sia attivo, sia passivo (De Wied e coll., 1978).

Più recentemente, sulla scorta di dati riguardanti l'azione psicotomimetica di alcuni antagonisti parziali degli analgesici narcotici (ad es., la nalorfina) è stata prospettata la possibilità che talune turbe comportamentali di tipo psicotico possano trovare una correlazione con variazioni quali-quantitative delle endorfine cerebrali.

De Wied ha dimostrato che il peptide des-tir-γ-endorfina (βLPH62-77), strutturalmente vicino alla β-endorfina, ma sprovvisto di proprietà morfinomimetiche in alcuni test, induce nell'animale modificazioni comportamentali che richiamano quelle dei neurolettici, noti farmaci antipsicotici. Qualora venga somministrato a soggetti schizofrenici, questo composto ne migliora la sintomatologia psicotica.

Sulla base di questi e di altri analoghi riscontri, qualche A. ha suggerito che nelle psicosi di tipo schizofrenico sia coinvolto un «deragliamento» dell'omeostasi lipotropina-endorfine. Più precisamente: in tali soggetti si verificherebbe un accumulo di endorfine del tipo α e β e di peptidi similari, fattori presunti, secondo i citati AA., di induzione della sintomatologia psicotica, e, contemporaneamente, una diminuita disponibilità di altri peptidi, tipo la citata des-tir-γ-endorfina. In effetti, si può riprodurre sperimentalmente, con la somministrazione intracerebrale di elevate dosi di β-endorfina, una sindrome catatonica che si avvicina apparentemente a quella esibita da alcuni schizofrenici e si hanno anche segnalazioni di una presunta efficacia terapeutica nelle psicosi di alte dosi di nalossone, antagonista degli oppiacei, con miglioramento delle turbe comportamentali e dispercettive. Tuttavia, fra i ricercatori, non vi è affatto concordanza di risultati, che vengono anzi negati recisamente da molti, il che appare d'altronde ben comprensibile qualora si consideri la complessa e varia fenomenologia che accompagna questa psicosi, nonché la sua stessa discussa etiologia.

D'altra parte, anche i tentativi di correlare le psicosi con variazioni dei livelli di endorfine nel liquido cerebrospinale sono solo all'inizio, con risultati che non permettono certo conclusioni risolutive. Le prime osservazioni in proposito sono riportate da Terenius e coll. (1976), i quali segnalano un'elevata concentrazione di endorfine nel liquor di pazienti affetti da psicosi maniacale e una riduzione del tasso delle endorfine stesse nelle fasi di miglioramento sintomatologico degli schizofrenici.

Un'altra testimonianza interessante circa un possibile ruolo delle endorfine nella psicopatologia comportamentale è quella del rapido, anche se solo temporaneo, miglioramento della sintomatologia riscontrabile in pazienti depressi dopo somministrazione endovenosa di elevate dosi di β-endorfina (Kline e coll., 1977). Comunque, tutto quanto riferito non consente certo azzar-

date generalizzazioni, né può essere totalmente sottoscritto prima di verifiche ulteriori con più approfondite ed estese indagini.

Sempre in tema di modificazioni comportamentali, merita di essere esplorato anche un possibile rapporto tra endorfine (leu-enkefalina e met-enkefalina) ed epilettogenesi, dal momento che si è constatato come la loro somministrazione intracerebrale possa evocare, come d'altronde si verifica con gli oppiacei, in relazione alla dose adottata e alla specie animale, una fenomenologia di tipo epilettico, evidenziabile con chiarezza all'EEG (Scotti e coll., 1980).

Tolleranza agli effetti farmacologici delle endorfine e fenomeno della dipendenza. – Un altro problema sollevato dalla scoperta delle endorfine è stato quello dell'accertamento del fenomeno della *tolleranza*. Alla pari degli oppiacei, cioè, la somministrazione protratta delle endorfine esita in una progressiva riduzione, sino a scomparsa, di ogni loro effetto farmacologico. Inoltre, la sospensione brusca di una somministrazione cronica di endorfine può dar luogo, sempre come si verifica per gli oppiacei, ad una «sindrome di astinenza», indicativa di una condizione di dipendenza al composto. È descritta anche una tolleranza e dipendenza crociata delle endorfine nei confronti degli oppiacei (Waterfield e coll., 1976; Wei e Loh, 1976).

Peptidi morfinomimetici, analoghi sintetici delle endorfine

Le enkefaline subiscono una rapida degradazione enzimatica nei vari sistemi biologici, ma passano anche con difficoltà dal sistema circolatorio al cervello.

Sono state perciò operate opportune modificazioni nella sequenza aminoacidica delle enkefaline, che hanno consentito di disporre di analoghi strutturali più resistenti alla degradazione proteolitica e in grado di raggiungere agevolmente i siti recettoriali del cervello anche dopo somministrazione periferica.

Di questi analoghi strutturali, ormai numerosi come si può riscontrare dalla tab. II, è paradigmatica la D-met²-pro⁵-enkefalinamide realizzata in laboratori di ricerca ungheresi per sostituzione, nella met-enkefalina, della glicina in posizione 2 con la D-metionina, e della metionina in posizione 5 con la prolinamide. Questo peptide oppioide sintetico, oltre ad essere molto più attivo del suo omologo naturale, met-enkefalina, è molte volte più efficace della morfina stessa, su base molare, come analgesico dopo somministrazione endovenosa. Il composto elencato nella 7ª riga della stessa tab. II è significativo, non soltanto per la sua potenza parecchie volte superiore a quella della morfina, ma anche perché la sua efficacia si conserva, sia pure in parte, anche dopo somministrazione orale. Le nuove endorfine sintetiche hanno non solo una superiore efficacia analgesica, ormono-regolatrice, di influenzamento del comportamento animale, etc., ma hanno anche superato l'ostacolo frapposto dalla convinzione diffusa che le strutture peptidiche non potessero raggiungere, per la loro labilità, il S.N.C., specialmente dopo somministrazione orale. Tuttavia, anche queste molecole non

TAB. II. EFFICACIA ANALGESICA DOPO SOMMINISTRAZIONE INTRACEREBROVENTRICOLARE DI ENDORFINE NATURALI E SINTETICHE

	Analgesia
Tyr-Gly-Gly-Phe-Met (met-enkefalina)	1
Tyr-Gly-Gly-Leu (leu-enkefalina)	0,5
Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Met	100
Tyr-D-Met-Gly-Phe-Pro-amide	1500
Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Met-olo	1600
Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Met(O)-olo	9600
Tyr-D-Ala-Gly-MePhe-Met(O)-olo	28.800
β-endorfina	1234
Morfina	33

La potenza è espressa in riferimento alla met-enkefalina posta = 1. Le abbreviazioni usate per indicare gli aminoacidi sono le stesse della fig. 2.

sembrano, almeno dagli studi preliminari sugli animali, sottrarsi all'inconveniente di indurre tolleranza e dipendenza fisica.

Il problema della farmacodipendenza agli oppiacei resta dunque tuttora irrisolto pur dopo la scoperta, di così grande rilevanza, dei fattori endogeni morfinomimetici. Una soluzione scientifica e terapeutica potrebbe venire da una più precisa conoscenza delle vie metaboliche di sintesi e degradazione delle endorfine, nonché dei meccanismi coinvolti nella loro liberazione nei singoli distretti nervosi. L'allestimento di nuovi farmaci idonei ad influire sulla percezione del dolore e sul comportamento emozionale in genere, attraverso, appunto, un'azione di facilitazione o di blocco di tali processi, potrebbe fornire la possibilità, in ultima analisi, di riprodurre gli stessi effetti favorevoli degli oppiacei senza i loro temibili fenomeni di dipendenza.

Endorfine e analgesia da agopuntura

La recente scoperta delle endorfine ha portato un contributo significativo all'interpretazione neurofisiologica dell'analgesia da agopuntura. L'agopuntura era rimasta per millenni una pratica basata sull'empirismo e gli effetti di analgesia descritti nella medicina tradizionale cinese con l'adozione di questa tecnica venivano interpretati sulla base di concetti magici e filosofici. I più frequenti contatti ufficiali con la medicina orientale avevano trasferito, inizialmente, in quella occidentale entusiasmi non sempre giustificati. Tuttavia, pur con gli indispensabili ridimensionamenti e precisazione dei suoi limiti, l'agopuntura, avvantaggiandosi anche di opportune modifiche e accorgimenti tecnici, può costituire un mezzo efficace di controllo del dolore. La tecnica di stimolazione tradizionale mediante infissione di aghi fatti ruotare ad intervalli di pochi minuti è frequentemente sostituita con una tecnica di elettrostimolazione con aghi infissi. L'efficacia di un'elettrostimolazione con stimoli ad alta frequenza e bassa intensità sarebbe riconducibile, secondo alcuni AA., all'intervento delle endorfine a livello di interneuroni spinali. Come accennato precedentemente, infatti, negli interneuroni collocati nel midollo spinale in prossimità dei neuroni spinotalamici che trasmettono l'impulso dolorifico al cervello, sono state individuate le enkefaline. La loro funzione fisiologica, in tale sede, sarebbe quella di frenare il flusso di impulsi dolorosi provenienti dalla periferia impedendone, alla loro prima tappa a livello midollare, la trasmissione in direzione centrale. L'elettroagopuntura attiverebbe recettori cutaneo-muscolari che a loro volta provocherebbero la mobilitazione delle endorfine a livello spinale. In definitiva, queste endorfine interferirebbero sulla funzione di neurotrasmettitori (uno dei quali potrebbe essere identificato, secondo alcuni neurofisiologi, con la sostanza P, polipeptide ad 11 aminoacidi, Cheng e coll., 1979), bloccando quindi la trasmissione al cervello dell'impulso dolorifico stesso.

Tuttavia, la funzione delle endorfine nell'analgesia da agopuntura (e probabilmente non solo in quella evocata da questa tecnica) non si esaurirebbe a questo punto. Infatti l'agopuntura risulta grandemente ridotta di efficacia negli animali ipofisectomizzati (Pomeranz e coll., 1977), facendo quindi ritenere che questa ghiandola possa essere la sede di produzione di sostanze, endorfine probabilmente, anch'esse implicate, per via umorale, nel meccanismo analgesico. Inoltre il liquor prelevato da animali in trattamento con elettroagopuntura provoca l'innalzamento della soglia algogena in altri animali connessi ai primi per via circolatoria.

Suonerebbe conferma del coinvolgimento delle endorfine nell'analgesia da agopuntura anche il fatto che il nalossone, bloccante selettivo dei recettori degli oppiacei, previene l'effetto analgesico dell'agopuntura stessa (Mayer e coll., 1977).

Confortano, infine, l'ipotesi di un'interdipendenza fra agopuntura ed endorfine, alcune evidenze sperimentali recenti: 1) l'agopuntura è scarsamente efficace in senso analgesico in topi geneticamente deficienti in recettori degli oppiacei (Cheng e Pomeranz, 1978); 2) i livelli di endorfine sono elevati nel liquido cerebrospinale di uomini sottoposti ad elettroagopuntura (Sjolund e coll., 1977).

Non va trascurato, infine, il proposto ruolo, più volte menzionato, delle endorfine come fattori di regolazione delle reazioni emozionali al dolore.

In conclusione, pur contenendo ogni eccessivo entusiasmo, l'analgesia da elettroagopuntura merita di essere inclusa fra gli interessi dei ricercatori dal momento che tutte le osservazioni

sopra riportate sono in buon accordo con le più recenti teorie biochimiche e neurofisiologiche sui meccanismi di percezione e controllo del dolore.

Bibliografia

Belluzzi J. D., Grant N. *et al.*, *Nature*, 1976, **260**, 625.
Cheng R. S. S., Pomeranz B., Yü G., *Life Sci.*, 1979, **24**, 1481.
Cheng R. S. S., Pomeranz B., in van Rees J. M., Terenius L. eds., *Characteristics and Function of Opioids*, 1978, Elsevier, North-Holland, Amsterdam, p. 163.
Cocchi D., Ferri S. *et al.*, *Life Sci.*, 1977, **20**, 2041.
Cox B. M., Opheim K. E. *et al.*, *Life Sci.*, 1975, **16**, 1777.
De Wied D., Bohus B. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1978, **204**, 570.
De Wied D., Bohus B. *et al.*, *Lancet*, 1978, **1**, 1046.
Ferri S., Cocchi D. *et al.*, in Costa E., Trabucchi M. eds., *Advances in Biochemical Psycopharmacology*, XVIII, 1978, Raven, New York, p. 171.
Frederickson R. C. Q., in van Rees J. M., Terenius L. eds., *Characteristics and Function of Opioids*, 1978, Elsevier, North-Holland, Amsterdam, p. 135.
Herz *et al.*, in van Rees J. M., Terenius L. eds., *Characteristics and Function of Opioids*, 1978, Elsevier, North-Holland, Amsterdam.
Hughes J., Smith T. W. *et al.*, *Nature*, 1975, **258**, 577.
Kline N. S., Li C. H. *et al.*, *Arch. Gen. Psychiatry*, 1977, **34**, 1111.
Li C. H., *Nature*, 1964, **201**, 924.
Ling N., Burgus R., Guillemin R., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1976, **73**, 3942.
Loh H. H., Tseng L. F. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1976, **73**, 2895.
Lord J. A. H., Waterfield A. A. *et al.*, in Kosterlitz H. W. ed., *Opiates and Endogenous Opioid Peptides*, 1976, Elsevier, North-Holland, Amsterdam, p. 257.
Mains R., Eipper R., Ling. N., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977, **74**, 3014.
Mayer D. J., Price D. D., Raffii A., *Brain Res.*, 1977, **121**, 368.
Pert C. B., Snyder S. H., *Mol. Pharmacol.*, 1974, **10**, 868.
Pomeranz B., Cheng R., Law P., *Exp. Neurol.*, 1977, **54**, 172.
Rivier C., Vale W. *et al.*, *Endocrinology*, 1977, **100**, 238.
Scotti de Carolis A. *et al.*, *Pharmacol. Res. Commun.*, 1980, **11**, 78.
Sjolund B., Terenius L., Erikson M., *Acta Physiol. Scand.*, 1977, **100**, 382.
Terenius L., Wahlstrom A., *Acta Physiol. Scand.*, 1975, **94**, 74.
Terenius L., Wahlstrom A. *et al.*, *Neurosci. Lett.*, 1976, **3**, 157.
Waterfield A. A., Hughes J., Kosterlitz H. W., *Nature*, 1976, **260**, 624.
Wei E., Loh H., in Kosterlitz H. W. ed., *Opiates and Endogenous Opioid Peptides*, 1976, Elsevier, North-Holland, Amsterdam, p. 303.

SERGIO FERRI

MORFOGENESI

F. *morphogénèse*. - I. *morphogenesis*. - T. *Morphogenese*. - S. *morfogénesis*; *morfogenia*.

Con il termine *morfogenesi* si indica in embriologia l'insieme dei fenomeni che portano, durante lo sviluppo degli organismi pluricellulari, all'acquisizione della forma e della organizzazione strutturale caratteristiche della specie.

La m., assieme al differenziamento (v.) cellulare ed all'accrescimento (v.) è perciò uno dei processi fondamentali mediante i quali partendo da una cellula unica (lo zigote) si determina nel corso dello sviluppo embrionale e post-embrionale una sempre maggiore complessità morfologica e funzionale. La distinzione fra questi processi in realtà è artificiosa, e ad essa si ricorre soprattutto per comodità di studio e di esposizione; m., differenziamento e accrescimento infatti si sovrappongono — anche se in misura diversa nei diversi stadi della embriogenesi — e nessuno di questi processi può essere compreso senza considerare contemporaneamente anche gli altri.

È evidente per es. che dalla moltiplicazione cellulare — che è il fattore principale dell'accrescimento — dipende non solo la grandezza complessiva di un organismo, ma anche la proporzione relativa delle sue parti, cioè la forma; molti dei fattori (ormonali e non) che stimolano o inibiscono l'accrescimento controllando la moltiplicazione cellulare nei diversi tessuti avranno perciò un effetto sulla m.

Per quanto riguarda i rapporti fra differenziamento e m., si tratta di processi dei quali si riesce, con una certa facilità (ed utilità?), a dare definizioni separate; lo studio dei singoli fenomeni dello sviluppo mostra però che nella maggior parte di essi (valga come esempio l'induzione) l'evento «differenziativo» e quello «morfogenetico» si sovrappongono nel tempo e nello spazio. Ciò indica che i due processi in realtà non sono separati, e che stabilire fra essi una linea netta di demarcazione è generalmente arbitrario; soprattutto se ciò porta — come spesso accade anche in testi di larga diffusione — a sopravalutare l'aspetto «privato» del differenziamento, inteso come fenomeno che interessa singole cellule, ed a considerare invece la m. come un fenomeno astrattamente «globale», che in certo modo prescinde dalle proprietà dei singoli elementi. Questa linea di demarcazione fu tracciata agli inizi del secolo, ma l'impostazione teorica che ne è derivata condiziona ancora oggi molti studi di embriologia, ed è solo in parte giustificata dal diverso livello delle conoscenze raggiunte nei due «settori». I progressi realizzati nello studio del gene e dei meccanismi che ne controllano l'espressione sono stati infatti sufficienti a portare ad un grado elevato di chiarezza il fenomeno «differenziamento», inteso come progressiva diversificazione delle cellule e perciò in definitiva riconducibile alla comparsa delle specifiche macromolecole che caratterizzano i tipi cellulari dell'adulto. Non è avvenuto altrettanto per il fenomeno «*morfogenesi*», inteso come acquisto di una organizzazione strutturale e di una forma specifiche per ciascun organismo pluricellulare, e del quale è a tutt'oggi impossibile dare una soddisfacente spiegazione in termini chimicofisici.

Comprendere lo sviluppo di un embrione significa non solo identificare le proprietà dei suoi singoli componenti (le cellule) e quelle complessive dell'insieme, ma anche — e soprattutto — riconoscere le relazioni dalle quali dipendono le modificazioni, coordinate nel tempo e nello spazio, di gruppi o popolazioni cellulari. Questi concetti (ovvi ma spesso dimenticati) intende sottolineare il termine «*embriologia multicellulare*», che caratterizza efficacemente le attuali ricerche di biologia dello sviluppo.

Negli ultimi anni l'analisi dei processi morfogenetici si è perciò estesa sempre più ai livelli cellulare e molecolare ed è parallelamente aumentato l'interesse anche degli embriologi per i meccanismi con i quali viene realizzata e mantenuta l'organizzazione morfologica degli organismi unicellulari, eu- e procarioti. Il termine m. viene quindi oggi spesso usato in un senso più esteso di quello tradizionale (riservato agli organismi complessi) per indicare l'origine e lo sviluppo della forma e della struttura a tutti i livelli della organizzazione biologica.

In questa prospettiva si collocano le sempre più numerose ricerche che, dopo avere identificato nell'autoassemblaggio molecolare uno dei meccanismi fondamentali per l'organizzazione delle strutture biologiche, ne studiano il ruolo nella m. Per autoassemblaggio si intende la genesi, a partire da subunità più semplici, di strutture molecolari complesse che si formano in condizioni biologiche spontaneamente (in assenza di enzimi, modelli o altre fonti di informazione «esterne»), solo perché rappresentano, rispetto alla dispersione delle unità costitutive, uno stato termodinamicamente più favorevole. Con questo meccanismo si realizza la m. delle più semplici particelle virali (v. VIROLOGIA) e, cosa che in questa sede

più interessa, per autoassemblaggio si organizzano strutture subcellulari pro- ed eucariotiche intra- ed extracellulari, come i ribosomi ed i flagelli batterici, le fibre collagene, le fibre di miosina, i microtubuli e probabilmente le membrane.

Queste ricerche riguardano chiaramente livelli di complessità che sono assai lontani da quelli di una cellula, di un tessuto o di un organismo, ma che rappresentano comunque tappe dell'organizzazione della materia vivente; non risolvono per il momento il problema della m., ma certamente contribuiscono ad impostarlo in termini fisici e ad eliminare dallo studio dei fenomeni biologici le «finalità» più o meno scopertamente metafisiche (v. BIOLOGIA). Concetti, classici ma rimasti sempre molto vaghi, come ad es. quelli di «campo» e «regolazione», trovano come si vedrà nello studio di questi meccanismi molecolari la possibilità di una definizione più precisa; perdono perciò il carattere forzatamente «esplicativo» che la tradizione vitalistica ha finito con l'attribuire loro, ed acquistano un più concreto — ed utile — valore descrittivo.

Non vi è dubbio che anche i più complicati processi morfogenetici degli organismi superiori, come ad es. i movimenti della gastrulazione nei Vertebrati, dipendono dalle attività delle singole cellule che vi prendono parte e che queste attività sono in rapporto alla organizzazione molecolare di ciascuna cellula; a questo livello è perciò evidente che anche dai più semplici fenomeni di m. (virus, organismi unicellulari pro- ed eucarioti) si possono ricavare modelli elementari utili per comprendere ciò che avviene nei Metazoi.

Occorre però tenere sempre presente che un elemento assolutamente caratteristico degli organismi pluricellulari è il comportamento «sociale» delle cellule che nello sviluppo embrionale, e nella m. in particolare, si uniscono a costituire tessuti ed organi secondo un preciso schema organizzativo; la formazione coordinata di strutture complesse è possibile solo in quanto le attività di ciascun elemento (divisione, movimento, cambiamenti di dimensioni e di forma, sintesi preferenziale di determinate sostanze) sono regolate da interazioni continuamente variabili tra cellule e gruppi di cellule.

Queste interazioni, dalle quali in definitiva dipende la funzione coordinata del genoma dei singoli elementi, presuppongono lo scambio — a distanza o ravvicinato — di segnali, ed uno degli obbiettivi principali delle attuali ricerche sulla m. è appunto lo studio della natura di questi segnali e dei meccanismi con i quali essi vengono prodotti, trasmessi ed interpretati. Si tratta ovviamente di meccanismi molecolari, che come tali vanno analizzati concettualmente e tecnicamente; meccanismi però che si sono evoluti ed operano solo negli organismi pluricellulari, e per i quali non possono servire modelli ricavati dallo studio di virus, batteri o protozoi.

Quanto si è detto spiega la posizione centrale che hanno assunto in embriologia le ricerche sulla superficie cellulare, rese possibili dall'aumento quantitativo (e dal salto qualitativo) delle conoscenze sulla membrana che sono derivati dall'introduzione del modello a «mosaico fluido» (v. CELLULA). La membrana infatti non viene più considerata staticamente, ma come una struttura assai complessa ed estremamente dinamica: lo schema è costante, ma la composizione e l'organizzazione molecolare non sono identici nei diversi tipi cellulari e variano continuamente in ogni cellula, in rapporto a modificazioni dell'ambiente interno ed esterno.

È con la membrana (v. MEMBRANE BIOLOGICHE) che le cellule vivono la loro vita sociale, e le interazioni si esercitano mediante lo scambio reciproco di segnali chimici (sostanze solubili o macromolecole) per i quali esistono specifici recettori glicoproteici di superficie. La trasmissione del segnale è diretta quando ioni o piccole molecole attraversano la membrana ed entrano nella cellula, indiretta quando la modificazione indotta nel recettore trasduce l'informazione mediante una o più molecole diverse (2° e 3° messaggero). Il tipo di recettori presenti e la loro distribuzione topografica e mobilità (continuamente variabili e regolate dal citoscheletro) determinano configurazioni specifiche dalle quali dipende l'effettivo passaggio del segnale e per le quali la membrana di ogni cellula ha, in ogni momento, una sua identità. A questo proposito va però anche ricordato che un numero notevole di ricerche ha messo in evidenza negli ultimi anni l'importanza nella m. delle interazioni «indirette» fra cellule, mediate dalla *matrice intercellulare*. Dalla composizione ed organizzazione di questa matrice (costituita da macromolecole prodotte dalle cellule stesse) dipende infatti in molti casi la capacità di integrazione dei singoli elementi in gruppi morfologicamente definiti. Un esempio particolarmente dimostrativo degli effetti morfogenetici della matrice è rappresentato dalla lamina basale, che regola le interazioni epitelio-mesenchimali (v. EMBRIOLOGIA, *embriologia sperimentale*).

Uno dei sistemi più semplici nei quali è possibile studiare fenomeni di specializzazione cellulare e di organizzazione morfologica simili a quelli che si verificano nello sviluppo degli organismi superiori è rappresentato da *Dictyostelium discoideum*. Nel ciclo vitale di questo microrganismo eucariote di difficile collocazione tassono-

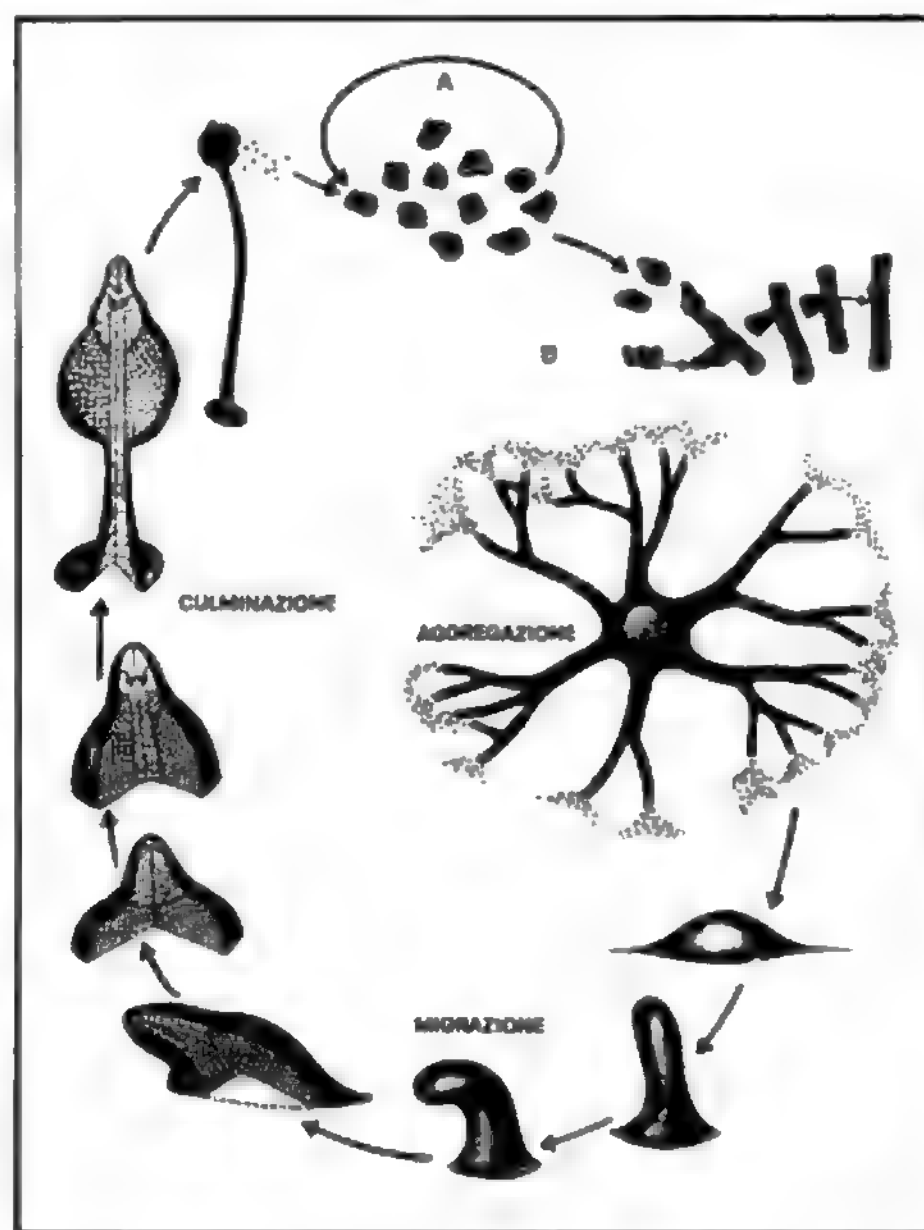



Fig. 1. Ciclo vitale di *Dictyostelium discoideum* in condizioni ambientali favorevoli (A) e sfavorevoli, assenza di cibo (B). (*Da Ede, basata sulle osservazioni di J. T. Bonner, ridisegnata e modificata*).

mica (alcuni lo classificano tra i Funghi, altri fra i Protozoi) la fase di vita autonoma delle singole cellule ameboidi (mixamebe) si alterna infatti con una fase di aggregazione che culmina nella formazione di un corpo fruttifero (sporangio). Il ciclo vitale di *Dictyostelium* è stato già brevemente descritto a proposito delle associazioni e interazioni fra cellule (v. la fig. 17 della voce CELLULA); qui verrà considerato con maggiore ampiezza perché illustra i fenomeni elementari di differenziamento e m. che si verificano allorché una popolazione di cellule libere si trasforma in una struttura pluricellulare unica (fig. 1).

L'associazione ha inizio quando le condizioni ambientali diventano sfavorevoli; 6-7 h dopo l'esaurimento dei batteri di cui si nutrono, alcune amebe diventano centri di aggregazione verso i quali vengono attratte e confluiscono, formando correnti, altre cellule. Si formano così aggregati che possono essere costituiti da un numero estremamente variabile di elementi.

Con l'arrivo di nuove cellule l'aggregato aumenta progressivamente di volume e cresce in altezza; si forma una sorta di collinetta (*collicolo*) che ad un certo punto si adagia sul substrato, assumendo una forma allungata, e comincia a muoversi. L'aggregato mobile (*pseudoplasmodio*) può essere lungo 2-4 mm, è circondato da un rivestimento di materiale extracellulare che impedisce la perdita o l'acquisto di nuovi elementi, ed ha una polarità; il terzo anteriore infatti è costituito da cellule che si trovavano in posizione centrale nell'aggregato iniziale e da esso deriverà lo stelo del corpo fruttifero, mentre dalle cellule dei due terzi posteriori — in origine le più periferiche — si formeranno le spore (fig. 2). In questa fase si verifica quindi il differenziamento delle cellule in due tipi diversi: le cellule prestelo, somatiche, e quelle prespore, germinali. Il rapporto numerico fra questi due tipi cellulari è costante qualunque sia la grandezza dell'aggregato e si ristabilisce se lo pseudoplasmodio viene diviso in frammenti, ciascuno dei quali può dare un corpo fruttifero più piccolo ma completo. Ciò dimostra che a questo stadio il differenziamento (più esattamente: la determinazione) delle cellule è reversibile e può variare per fenomeni di *regolazione*, come durante lo sviluppo degli organismi superiori.

Successivamente si ha la formazione del corpo fruttifero, fenomeno di m. durante il quale si verifica una serie di movimenti cellulari al termine dei quali le cellule anteriori, vacuolate e rivestite da una parete di cellulosa che conferisce resistenza alla struttura verticale, hanno costituito uno stelo, mentre le cellule posteriori, anch'esse fornite di una parete protettiva, si sono raggruppate all'estremità superiore dello stelo costituendo la massa sferica degli elementi sporigeni. Nella m. di *Dictyostelium* si hanno quindi, come negli organismi superiori, fenomeni di *morfocoresi*; con questo termine si indica genericamente l'insieme degli spostamenti coordinati che portano cellule diversamente differenziate ad assumere una diversa posizione reciproca ed a realizzare un nuovo piano di organizzazione.

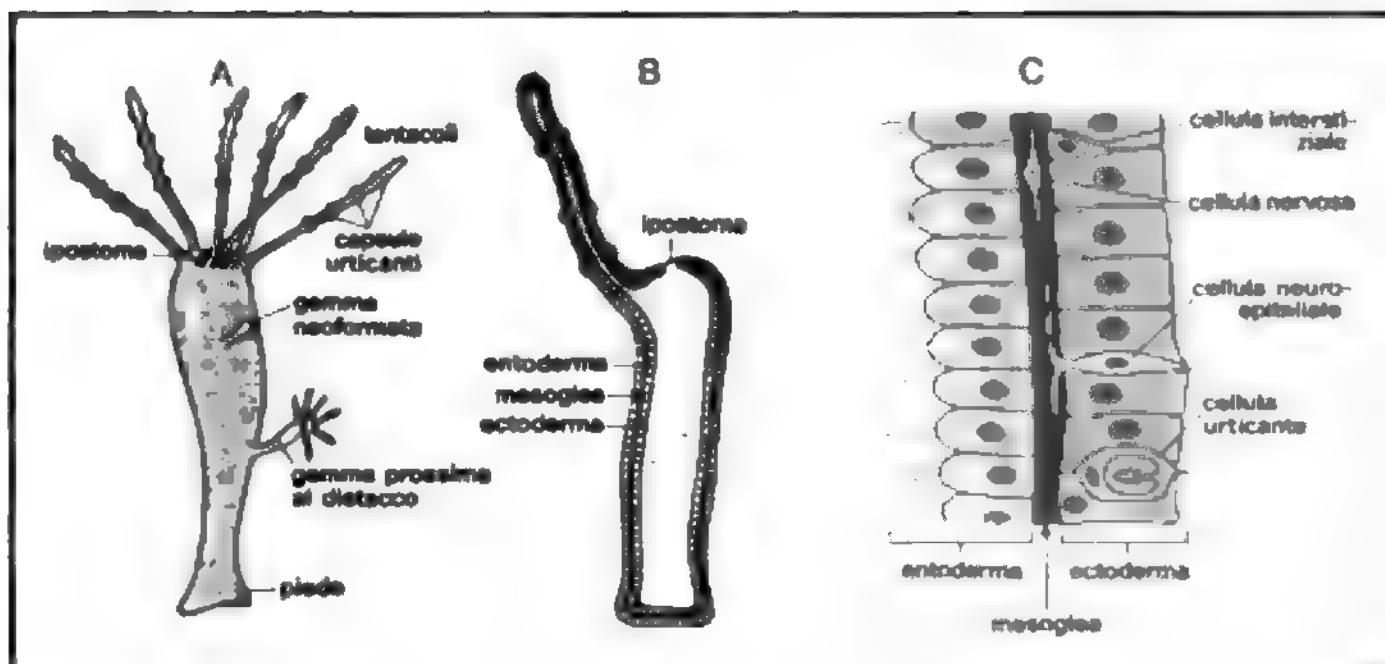
Fig. 2. Differenziamento e m. in *Dictyostelium discoideum*. Dalle cellule presenti nel terzo anteriore dello pseudoplasmodio (B), che si trovano in posizione centrale nell'aggregato iniziale (A), deriva lo stelo (C); da quelle dei due terzi posteriori, in origine periferiche, si formano le spore. (*Da Omodeo, basata sulle osservazioni di J. T. Bonner, ridisegnata e modificata*).

Numerose ricerche, compiute soprattutto negli ultimi anni, hanno chiarito alcuni dei meccanismi che operano nel differenziamento e nella m. di *Dictyostelium*, fornendo una serie di indicazioni sul modo in cui l'associazione modifica le proprietà delle singole cellule. *Dictyostelium* è un sistema relativamente semplice ma ha parecchie caratteristiche in comune con gli eucarioti più evoluti, sia per quanto riguarda l'organizzazione del genoma (disposizione delle sequenze singole e ripetute di DNA) che il controllo della espressione genica; se ne ricavano perciò modelli che è lecito impiegare nell'analisi dello sviluppo degli organismi superiori. Il fattore che provoca l'attrazione e successivamente l'aggregazione delle amebe (inizialmente chiamato *acrasina* perché *Dictyostelium* è classificato tra le *Acrasiales*) è l'AMP ciclico, il nucleotide che interviene anche nella regolazione di numerosi fenomeni dello sviluppo degli organismi superiori, per es. nelle interazioni di tipo induttivo.

L'AMP ciclico prodotto e secreto ritmicamente, prima dalle cellule che costituiscono i centri di aggregazione e poi anche dalle altre, rappresenta in *Dictyostelium* il segnale «morfogeno» iniziale mediante il quale si stabilisce una comunicazione tra le amebe destinate ad unirsi; la sua secrezione, provocata inizialmente da condizioni ambientali sfavorevoli, è accompagnata da altre modificazioni cellulari: comparsa sulla membrana di recettori per il nucleotide, sintesi di una esterasi capace di scinderlo, organizzazione sulla superficie cellulare di siti di aggregazione.

Prendono così l'avvio i processi che condurranno alla formazione del corpo fruttifero: formazione di contatti cellulari orientati nella fase di aggregazione, determinazione e successivo differenziamento di due tipi cellulari diversi, organizzazione di questi tipi cellulari in una struttura morfologicamente definita. Molti di questi processi sono stati analizzati a livello molecolare, ed è stata per es. studiata l'attivazione sequenziale dei geni dai quali dipende la sintesi degli enzimi necessari per la produzione di alcuni polisaccaridi che si trovano nel corpo fruttifero ma non sono presenti nelle amebe.

Per quanto riguarda il controllo del differenziamento, la determinazione delle cellule in senso somatico (stelo) e germinale (spore) dipende dalla loro posizione nello pseudoplasmodio e può cambiare (regolazione) se la posizione viene sperimentalmente modificata. Ciascun elemento riceve dall'ambiente extracellulare e dalle altre cellule segnali diversi a seconda della posizione che occupa (informazioni posizionali); numerose ricerche indicano che questi segnali sono rappresentati dalla diversa concentrazione di sostanze diffusibili, che costituiscono gradienti lungo gli assi dello pseudoplasmodio; anche in questa fase, come nell'aggregazione iniziale, ha inoltre importanza la concentrazione di AMP ciclico, più elevata nelle cellule anteriori. Altri meccanismi di controllo e

Fig. 3. Rappresentazione schematica della organizzazione morfologica di *Hydra*. *A*) aspetto esterno (20 ×); *B*) sezione longitudinale; *C*) struttura istologica della parete a forte ingrandimento. (*Da Dollander e Fenart, ridisegnata e modificata*).

coordinamento del differenziamento e della m. di *Dictyostelium* si basano su interazioni dirette, cioè sul contatto fra le cellule; lo dimostra il fatto che la sintesi di alcuni enzimi che aumentano regolarmente durante lo sviluppo (quelli che servono per la produzione dei polisaccaridi del corpo fruttifero) si blocca se lo pseudoplasmodio viene disgregato meccanicamente in cellule singole, e riprende quando le amebe possono aggregarsi di nuovo. I risultati più recenti indicano che in questo tipo di interazioni non vi sarebbe passaggio di sostanze dall'una all'altra cellula, ma trasduzione di segnali attraverso modificazioni molecolari della membrana plasmatica.

Un altro sistema nel quale è possibile studiare il problema della m. ad un livello di organizzazione pluricellulare relativamente semplice è *Hydra*, un celenterato di acqua dolce che in condizioni normali si riproduce — asessualmente — per gemmazione. *Hydra* è un metazoo diblastico, ed appare costituito da due strati di cellule, ectoderma ed entoderma, separati da una mesoglea acellulare: queste cellule formano un cilindro cavo che ha una organizzazione polare asimmetrica con la «testa» (ipostoma e tentacoli) ad una estremità ed il «piede» (peduncolo e disco basale) all'altra; la colonna gastrica intermedia è la zona nella quale si formano le gemme (fig. 3). Un'idra è costituita da circa 100.000 cellule appartenenti ad una diecina di tipi diversi: vi sono elementi ghiandolari, mio-epiteliali, nervosi, nematociti urticanti specializzati per la cattura della preda, cellule interstiziali indifferenziate.

Sarebbe impossibile ricordare anche brevemente tutte le esperienze che sono state fatte su questo organismo, a partire da quelle celebri (ed all'epoca sensazionali) che Abraham Trembley compì nel 1744 sulla rigenerazione di un intero animale da una sezione di colonna gastrica, fino alle più recenti sulle possibilità di aggregazione e ricostituzione di un individuo completo a partire da cellule isolate artificialmente. È invece importante ricordare che le ricerche sull'idra indicano che esiste un sistema di sostanze presenti in concentrazioni variabili lungo l'asse dell'animale ed il cui rilascio ha effetto attivatore o inibitore sulla m. della regione cefalica e del piede; considerando l'azione combinata di queste sostanze sono stati proposti modelli che si prestano ad una elaborazione matematica ed alla simulazione al calcolatore degli eventi morfogenetici che si verificano, ad es., nella rigenerazione della testa.

Gli esempi riportati mostrano che lo studio di sistemi relativamente semplici come *Dictyostelium* e *Hydra* permette di verificare la validità di alcuni concetti classici dell'embriologia su una base più concreta, attraverso la identificazione dei meccanismi che regolano, a livello cellulare e molecolare, il comportamento coordinato delle cellule nel differenziamento e nella m.

Ciò vale soprattutto per i concetti di «campo», «gradiente» e «regolazione», tutti basati sull'idea che il destino delle cellule sia determinato dalla posizione che esse occupano nell'embrione; sono stati già esposti in altre voci di quest'opera (v. EMBRIOLOGIA, *embriologia sperimentale*), e qui ne verranno perciò considerati solo alcuni sviluppi più recenti, che riguardano specificamente il problema delle interazioni cellulari e per i quali si è introdotto il termine di «informazione posizionale». Posto che il destino di una cellula in un campo morfogenetico dipende dalla sua posizione, con quali meccanismi viene specificata questa posizione, ed in che modo la cellula ne viene costantemente informata?

Numerose ipotesi ammettono che ciò avvenga per lo stabilirsi di gradienti di sostanze morfogenetiche diffusibili («morfogeni»); la concentrazione del morfogeno, variabile lungo il gradiente, rappresenta il segnale chimico che le cellule ricevono ed al quale rispondono — con soglie appropriate — scegliendo una delle possibilità differenziative consentite dal loro programma genetico (fig. 4).

Nello sviluppo «a mosaico» il differenziamento riproduce un modello (*pattern*) di determinazione stabilito dalla eterogeneità citoplasmatica; differenziamento e determinazione sono cioè preceduti da *prepatterns*, specificati da differenze citoplasmatiche *qualitative* fra le diverse cellule. Introducendo il concetto di informazione posizionale non occorre invece postulare l'esistenza di *prepatterns* qualitativi, che in realtà costituiscono una eccezione perché lo sviluppo animale è essenzialmente regolativo ed il mosaico rappresenta una condizione poco frequente. Nei modelli basati sulla informazione posizionale semplici *differenze quantitative* bastano a spiegare la comparsa di funzioni cellulari qualitativamente diverse, specializzate; per la determinazione epigenetica di nuclei geneticamente identici non è perciò necessario postulare una particolare eterogeneità del citoplasma.

La situazione più semplice è quella (già rappresentata schematicamente nella fig. 34 della voce EMBRIOLOGIA, *embriologia molecolare*) di un gradiente lineare in cui la concentrazione del morfogeno diminuisce da un'estremità del campo (presumibilmente quella dove la sostanza viene prodotta) all'altra (quella dove viene distrutta o inattivata). In un sistema di questo tipo si ottiene la

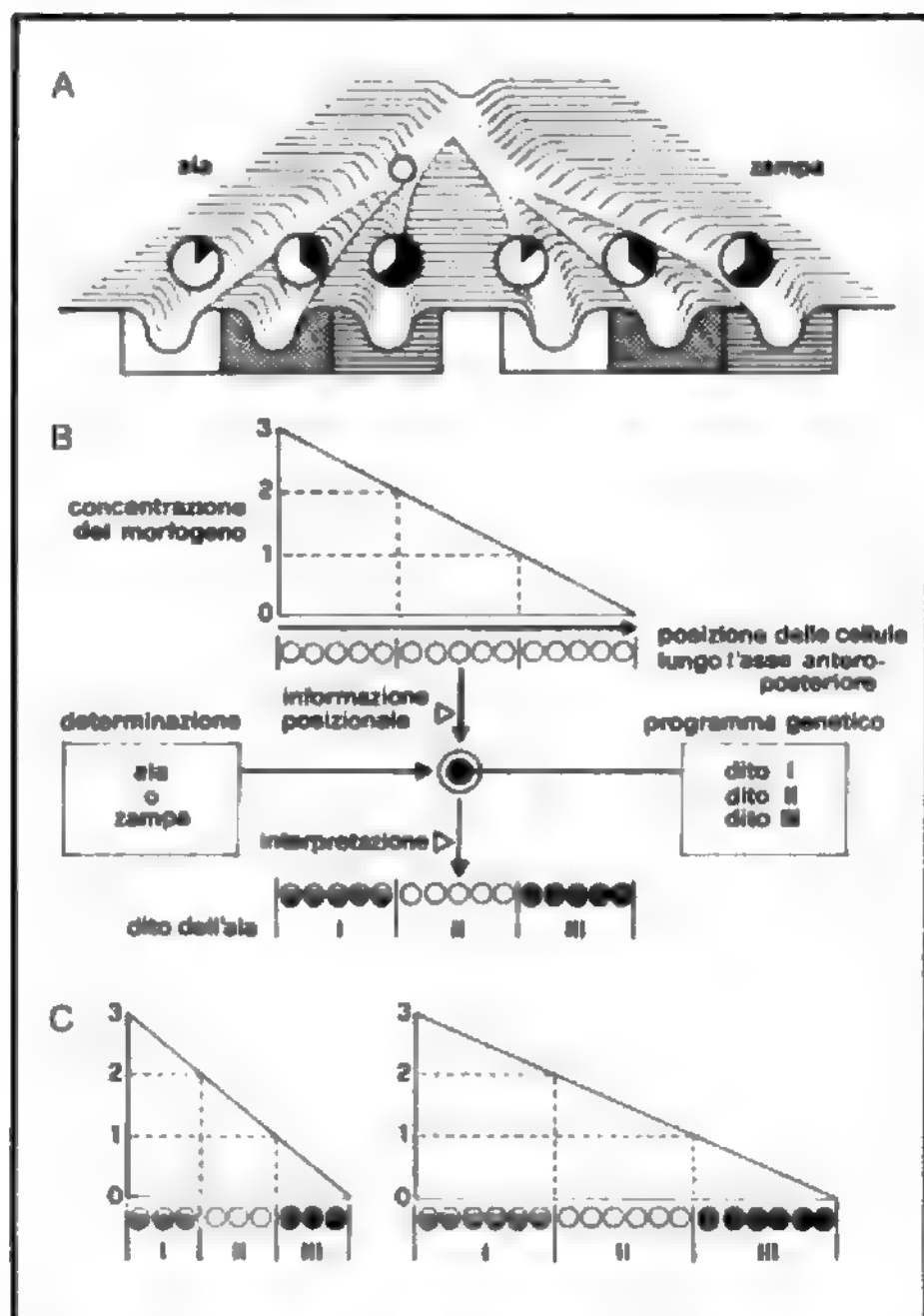



Fig. 4. In *A*, determinazione dell'arto e delle sue regioni rappresentata con il modello del «passaggio epigenetico» di C. H. Waddington. In *B*, schema esemplificativo del concetto di *informazione posizionale* secondo L. Wolpert, applicato alla determinazione dell'ordine delle dita. In *C*, rappresentazione schematica delle capacità di regolazione del sistema (v. testo). (*Da Ede, ridisegnata e modificata*).

stessa configurazione indipendentemente dall'estensione del campo, cioè dal numero delle cellule esposte all'azione del morfogeno (fig. 4, *C*); la capacità di regolazione dipende dal fatto che l'informazione posizionale non è data da valori assoluti ma da valori relativi, determinati in ogni punto dal rapporto tra le concentrazioni di morfogeno alle estremità del gradiente (valori «di confine»). Quando il sistema viene perturbato — come accade ad es. nelle rigenerazioni traumatiche — si ristabilisce un normale gradiente di informazioni posizionali perché le estremità di ciascun frammento, esposte «all'esterno», diventano zone di confine.

Un solo gradiente lineare può essere già sufficiente a determinare, attraverso una serie di risposte cellulari complesse, una configurazione tridimensionale; ovviamente questa si spiega meglio ammettendo che un secondo gradiente ortogonale al primo, ed eventualmente un terzo, costituiscano un sistema di coordinate che definisce i confini del campo morfogenetico e specifica la posizione nello spazio di ciascuna cellula.

Su questi presupposti si basano le teorie interpretative di fenomeni morfogenetici complessi, come ad es. lo sviluppo degli arti dei Vertebrati (figg. 4 e 5). Sarebbe troppo lungo riferirne in questa sede; vale comunque la pena di ricordare che per la determinazione dell'asse prossimo-distale dell'arto è stato proposto un modello nel quale l'intensità del segnale morfogenetico è costante; l'informazione posizionale ricevuta dalle cellule non dipende in questo caso solo dall'esistenza di un gradiente, ma dal tempo durante il quale esse restano nella zona raggiunta dal segnale (fig. 5).

Le teorie che ammettono un'informazione posizionale determinata dall'esistenza di gradienti portano come si è visto ad attribuire ad alcuni gruppi di cellule proprietà particolari, ad es. quella di produrre o distruggere il segnale morfogeno; resta però da spiegare come vengono acquistate queste proprietà, che danno alle zone poste ai confini di un campo morfogenetico una funzione dominante, di controllo, sulle altre.

Queste teorie hanno perciò ricevuto critiche e sono stati proposti, in alternativa, modelli nei quali ciascuna cellula viene informata della sua posizione da segnali che non provengono da gruppi di elementi speciali posti a distanza, ma dalle cellule vicine: in questi modelli assume importanza prevalente, nell'organizzazione di un campo morfogenetico, il *contatto* tra le cellule che si scambiano informazioni attraverso la membrana. Non vi sarebbe quindi una gerarchia in qualche modo predeterminata, ma una progressiva differenziazione costruita «socialmente» mediante interazioni; ciascuna cellula modifica continuamente le altre e ne è continuamente modificata, con una risposta al segnale mediata dall'AMP ciclico.

Una serie di ricerche molto importanti compiute negli ultimi anni sullo sviluppo degli Insetti ha permesso di collegare il concetto di informazione posizionale (intesa come controllo delle attività cellulari in rapporto alla posizione relativa nell'embrione) con lo studio dei meccanismi di restrizione progressiva delle potenzialità genetiche durante lo sviluppo. Queste ricerche hanno dimostrato l'esistenza nei dischi immaginali (gruppi di cellule embrionali dai quali si formano negli Insetti le strutture

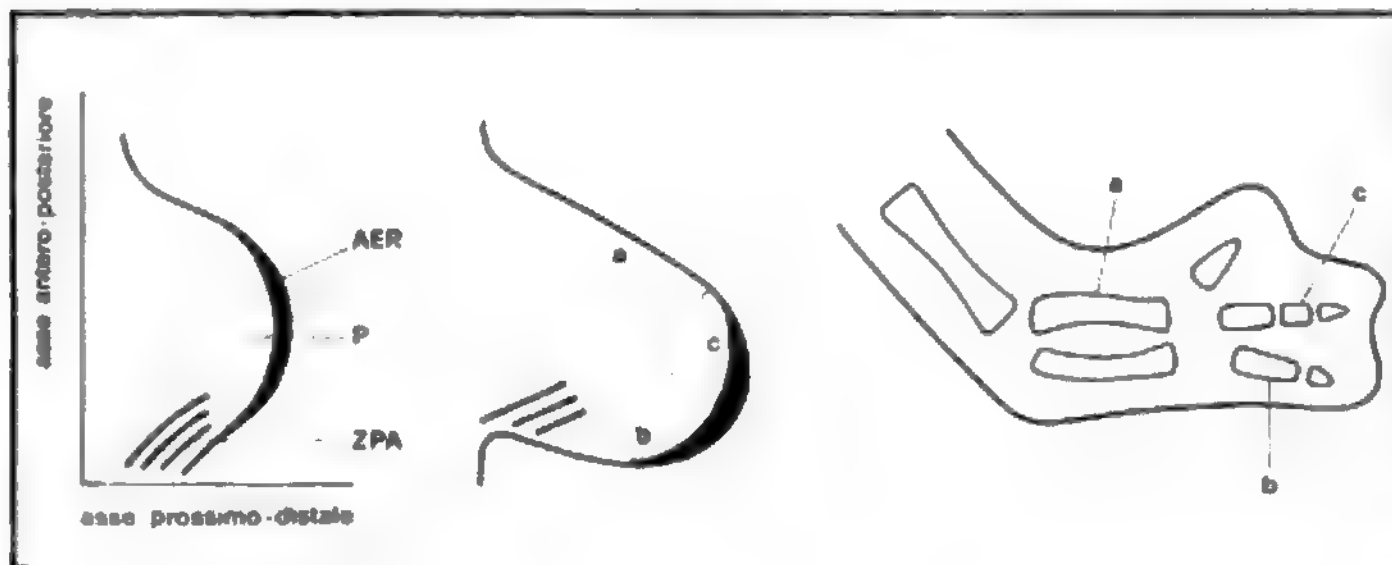



Fig. 5. Modello dello sviluppo embrionale dell'arto negli Uccelli. AER, cresta ectodermica apicale; P, zona di avanzamento; ZPA, zona di attività polarizzante (fonte del morfogeno); l'informazione posizionale antero-posteriore è specificata dalla distanza rispetto a ZPA, cioè da un gradiente; quella prossimo-distale dal tempo durante il quale le cellule restano in P. Nello schema centrale l'informazione posizionale delle cellule in a è già specificata, quella delle cellule in c non ancora. (*Da Wolpert, ridisegnata e modificata*).

dell'adulto) di unità di sviluppo sopracellulari, definite *compartimenti*. I compartimenti non corrispondono necessariamente ad unità morfologiche riconoscibili come tali, ma a subpopolazioni nelle quali un processo di segregazione «geografica» divide progressivamente una popolazione cellulare inizialmente omogenea. Con il procedere della moltiplicazione aumenta il numero delle subpopolazioni, cioè di gruppi cellulari diversi che hanno una diversa evoluzione nel successivo sviluppo e che non si mescolano tra loro; le cellule di una subpopolazione infatti non attraversano mai la linea di demarcazione che separa due compartimenti adiacenti. Ciascun compartimento è costituito dagli elementi che derivano da un piccolo gruppo di cellule «fondatrici» presenti nei primi stadi di sviluppo, ed è quindi un «policlone» (clone è la popolazione che deriva da un'unica cellula).

Pur avendo origini clonali diverse, e mantenendo le possibilità differenziative ad esse legate, tutte le cellule di un compartimento hanno proprietà «topologiche» comuni; così per es. il disco immaginale mesotoracico dorsale di *Drosophila* (da cui deriva l'ala) si divide dapprima nei compartimenti anteriore e posteriore, separati da una linea di demarcazione che non coincide con alcuna struttura morfologica. Successivamente le cellule in attiva proliferazione del disco vengono ulteriormente suddivise, e si individuano i compartimenti prossimale e distale, dorsale e ventrale, e così via. Ciascun compartimento ha quindi un destino spazialmente (cioè morfogeneticamente) precisato, mentre le cellule che lo costituiscono possono differenziarsi in modo diverso, in rapporto alla diversità genetica dovuta all'appartenenza a cloni differenti. Va ricordato a questo proposito che la ricostruzione di una genealogia cellulare mediante l'analisi clonale si basa sulla possibilità di riconoscere tutte le cellule (il clone) che derivano da un elemento marcato in un determinato momento da una mutazione che non ostacola lo sviluppo, pur provocando effetti morfologici evidenti: nel caso dei dischi alari, per es. la mutazione «peli multipli sull'ala».

È ovviamente impossibile esaminare qui in dettaglio queste ricerche, che tra l'altro sono attualmente in continuo sviluppo; è bene tuttavia considerarne alcuni aspetti generali perché servono a chiarire l'importanza che i risultati — ed i concetti che ne sono derivati — hanno per una impostazione moderna del problema della m. Innanzitutto va detto che lo stabilirsi di compartimenti (la comparsa cioè di linee di demarcazione «invalicabili» per le cellule di una subpopolazione) può determinare una polarità delle strutture ed è probabilmente in rapporto a fenomeni di riconoscimento cellulare dovuti a modificazioni della membrana. Va poi ricordato che negli Insetti, che hanno un'organizzazione segmentale, la compartimentazione è omologa (anteriore/posteriore, dorsale/ventrale, etc.) in segmenti diversi, e che il fenomeno probabilmente si verifica non solo nelle strutture epidermiche ma anche in quelle interne, per es. nei muscoli e nel sistema nervoso. Infine, e questo è forse l'aspetto più interessante, una serie di evidenze indica che i policloni ed i compartimenti che ne derivano costituiscono *unità per il controllo genetico dello sviluppo*. Ad ogni tappa della compartimentazione una popolazione cellulare, fino allora omogenea, viene suddivisa in due subpopolazioni diverse: anteriore/posteriore, dorsale/ventrale, etc. Si tratta di una scelta binaria che probabilmente consiste, a livello genetico, nella attivazione/inattivazione di un gene «selettore» dal quale dipendono decisioni omologhe prese in più compartimenti, in un contesto sopracellulare e posizionale. Durante lo sviluppo si verificano diverse suddivisioni e ciascun compartimento risulterebbe alla fine specificato da una particolare combinazione (attivi/non

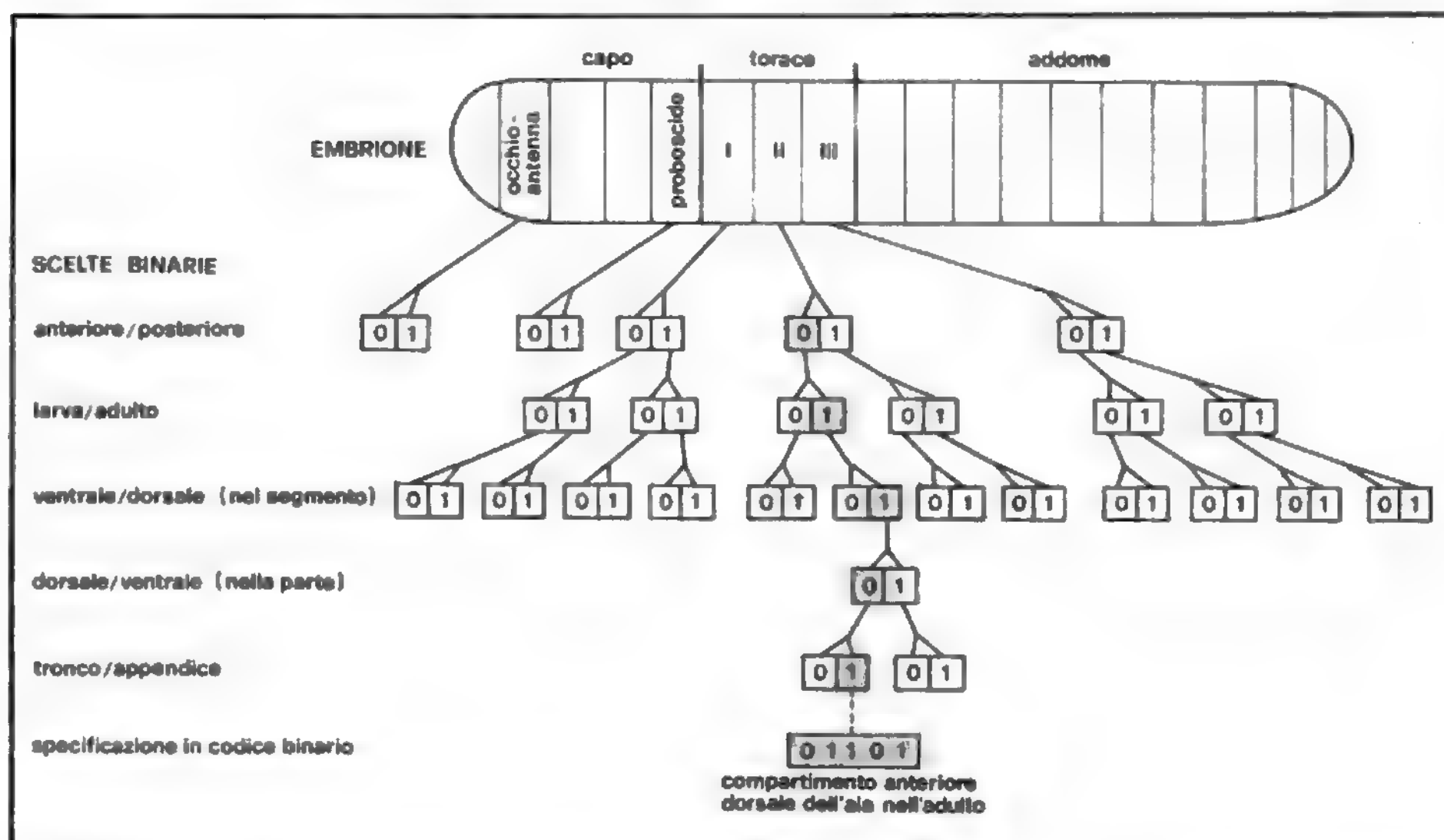



Fig. 6. Schema della compartimentazione progressiva durante lo sviluppo degli Insetti (v. testo). (*Da Garcia-Bellido, ridisegnata e modificata*).

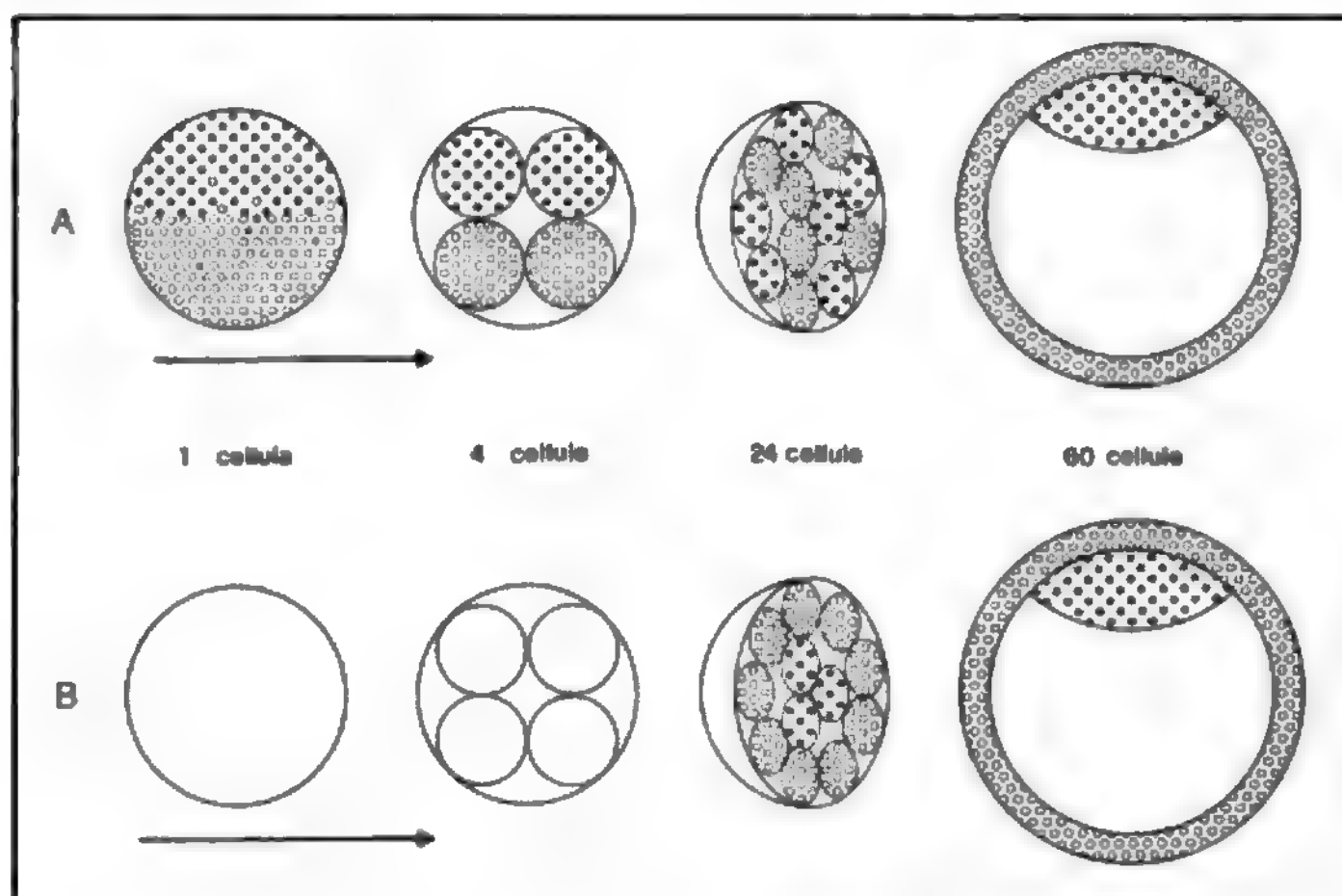



Fig. 7. Sono rappresentati due possibili meccanismi di determinazione del bottone embrionale e del trofoblasto nelle prime fasi dello sviluppo dei Mammiferi. In *A* il differenziamento cellulare dipende dalla ineguale distribuzione di fattori citoplasmatici (sviluppo «a mosaico»); in *B* dalla posizione relativa dei blastomeri nella morula. (*Da Gardner, ridisegnata e modificata*).

attivi) di un piccolo numero di geni selettori; sarebbe cioè il risultato di un albero di scelte binarie (fig. 6).

Le evidenze sperimentali in favore di questa ipotesi derivano dallo studio di un tipo di mutazioni morfogenetiche, definite *omeotiche*, che alterano l'organizzazione generale del sistema in sviluppo modificandone le coordinate e provocando la trasformazione di una parte in un'altra, senza che vengano interessati i meccanismi di differenziamento cellulare. L'analisi di questi mutanti ha dimostrato una corrispondenza funzionale fra geni omeotici e compartimenti: la mutazione si manifesta entro un limite territoriale che in molti casi coincide con il confine tra due compartimenti.

Lo studio della compartimentazione nello sviluppo degli Insetti ha perciò dimostrato che precise restrizioni delle potenzialità genetiche si attuano nelle cellule molto prima che compaiano evidenti differenze tra gli elementi che da esse derivano e che queste restrizioni non riguardano il differenziamento istologico, ma le *regioni* dell'embrione alla cui costruzione queste cellule potranno partecipare; si è potuto identificare un sistema geneticamente determinato che regola a livello sopracellulare eventi puramente morfogenetici, dai quali dipende solo la disposizione delle parti, cioè la forma.

Può la compartimentazione policlonale scoperta negli Insetti essere considerata un fenomeno generale dello sviluppo animale, che si verifica quindi anche nei Vertebrati? Molte ricerche, che riguardano soprattutto lo sviluppo del sistema nervoso e dell'occhio, sono attualmente rivolte alla soluzione di questo problema, che resta per il momento aperto. Va comunque osservato che in genere nei Vertebrati la destinazione di piccoli gruppi cellulari a determinate zone dell'embrione avviene, assai più tardi che negli Insetti, quando il numero delle cellule che compongono l'embrione è già molto elevato, e che essa coincide con (o precede di poco) l'inizio della m. e del differenziamento istologico.

Come esempio di compartimentazione nei primissimi

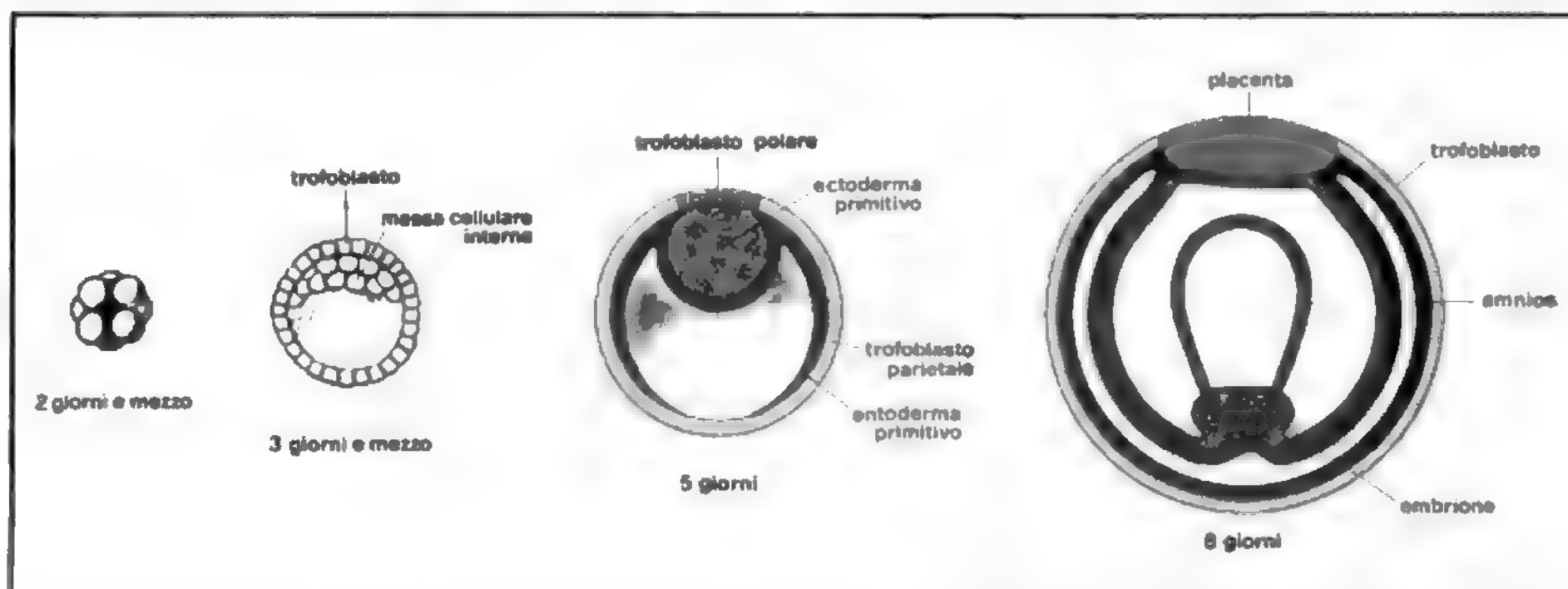



Fig. 8. Determinazione posizionale della massa cellulare interna (bottone embrionale) e del trofoblasto nello sviluppo embrionale dei Mammiferi (v. testo e fig. 7, *B*). (*Da Gardner, ridisegnata e modificata*).

stadi di sviluppo dei Mammiferi viene considerata la precoce suddivisione della blastocisti in due regioni: la massa cellulare interna (bottone embrionale) ed il trofoblasto. Da questa prima divisione hanno origine due distinti policloni, che successivamente si suddividono in quattro: dalle cellule della massa interna derivano una regione di primitivo ectoderma ed una di primitivo entoderma, da quelle del trofoblasto una regione polare ed una parietale. Numerose ricerche, compiute nel topo, indicano che queste scelte binarie non sono determinate dalla ineguale distribuzione di fattori citoplasmatici, come tipicamente avviene nello sviluppo «a mosaico» (v. EMBRIOLOGIA, *embriologia sperimentale*; *embriologia molecolare*), ma dipendono dalla posizione relativa dei blastomeri nella morula (fig. 7). Fino allo stadio di 8 blastomeri tutte le cellule hanno una superficie esposta all'esterno; a partire dallo stadio 16 invece alcune si troveranno all'interno — completamente circondate dalle altre — e saranno da ciò determinate a formare il bottone embrionale, mentre quelle che mantengono una superficie esposta saranno determinate a formare il trofoblasto. Analogamente le cellule poste ai margini della massa interna diventeranno il primitivo entoderma, le altre il primitivo ectoderma; da questo hanno origine tutti i foglietti e successivamente i tessuti dell'embrione (fig. 8).

A

B

C

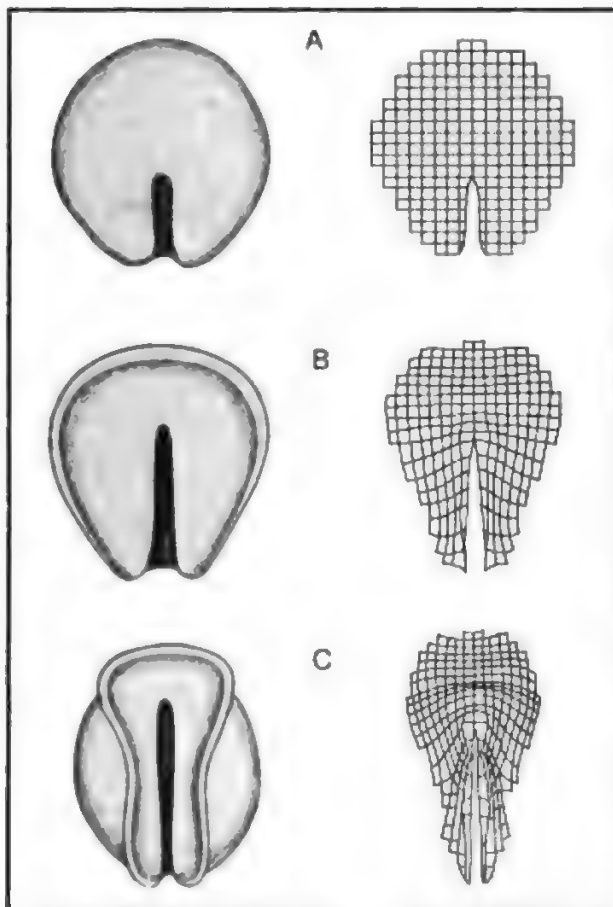



Fig. 9. *A sinistra*, cambiamenti di forma della placca neurale in tre stadi successivi (*A*, *B*, *C*) dello sviluppo degli Anfibi; *a destra*, simulazione del processo al calcolatore, ottenuta considerando i cambiamenti di forma e posizione delle cellule nervose. (*Da A. G. Jacobson, Computer Modeling of Morphogenesis, Am. J. Zool., 1980*, **20**, *669, ridisegnata e modificata*).

A

B

C

D

E

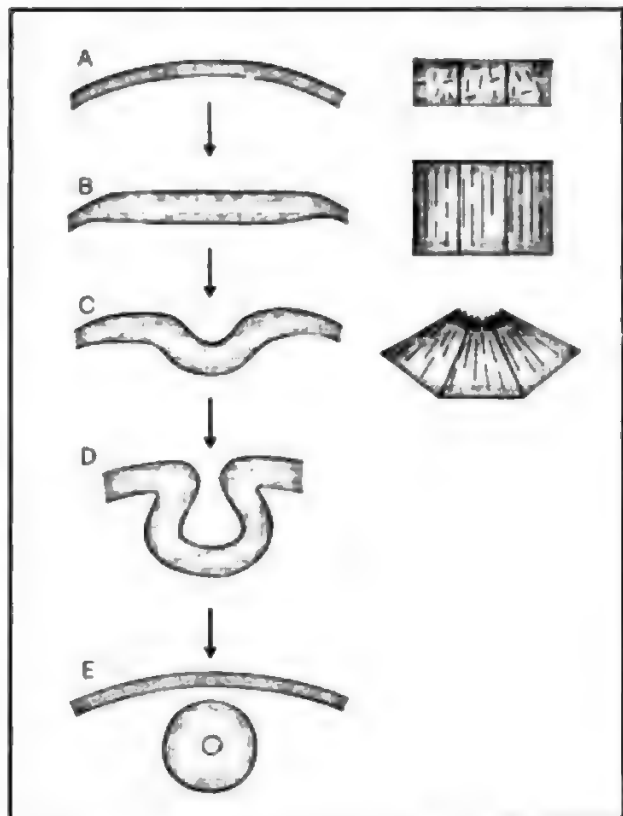



Fig. 10. Stadi successivi (*A*, *B*, *C*, *D*, *E*) nella m. della doccia e del tubo neurale; *a destra* sono rappresentati schematicamente i cambiamenti di forma delle cellule e le modificazioni degli elementi del citoscheletro (microtubuli e microfilamenti, v. testo) secondo le osservazioni di Wessels e Spooner.

Notevoli progressi sono stati recentemente realizzati nella conoscenza dei *meccanismi* che operano durante la m.; è stato infatti possibile analizzare a livello ultrastrutturale e molecolare molti di quei processi morfogenetici «elementari» (cambiamenti di forma e movimenti delle cellule, spostamenti e migrazioni, adesione e aggregazione cellulare, etc.) dai quali dipendono negli organismi superiori fenomeni diversi come i movimenti della gastrulazione e l'individuazione dei foglietti, la formazione di un tubo da una lamina cellulare, la ramificazione dei tessuti ghiandolari, e così via.

Una descrizione generale di questi fenomeni è stata già fatta in altre voci di quest'opera (v. EMBRIOLOGIA, *embriologia comparata*; *embriologia umana*); qui verranno perciò riferiti solo i risultati delle ricerche più moderne su alcuni di essi.

L'importanza dei *cambiamenti di forma* e dei *movimenti cellulari* nella m. è stata sempre riconosciuta e sottolineata nell'embriologia classica, ma solo di recente si è cominciato ad interpretare questi fenomeni in termini ultrastrutturali e molecolari; soltanto negli ultimi anni infatti si è raggiunta una buona conoscenza degli elementi del citoscheletro (microtubuli e microfilamenti; v. CELLULA) dai quali essi dipendono.

Un esempio di effetti morfogenetici dovuti agli elementi del citoscheletro è rappresentato nella fig. 33 della voce EMBRIOLOGIA, *embriologia molecolare*: la contrazione localizzata dei microfilamenti provoca un cambiamento della forma cellulare e fa assumere ad una struttura la-

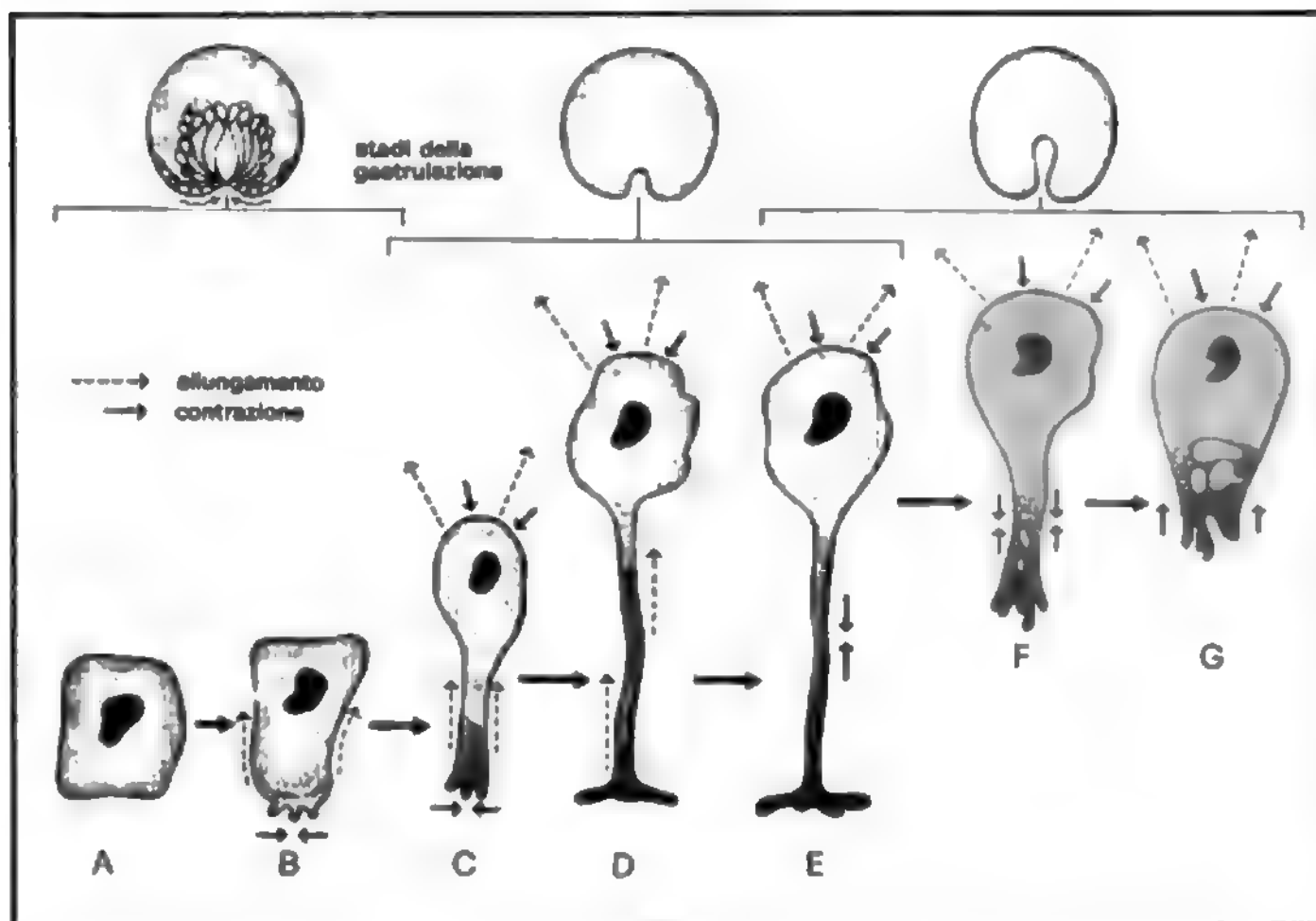



Fig. 11. Schema teorico dei cambiamenti di forma delle cellule prossime al blastoporo (formazione delle cellule «a fiasco») durante la gastrulazione degli Anfibi, in rapporto alla contrazione localizzata di microfilamenti. (*Da C. P. Baker, J. Cell Biol., 1965, 24, 95, ridisegnata e modificata*).

minare una configurazione a doccia (m. del tubo neurale), oppure determina in una struttura tubulare la comparsa di estroflessioni (m. dell'ovidutto) o di introflessioni (m. delle ghiandole salivari). Tra i fenomeni morfogenetici meglio studiati da questo punto di vista è la neurulazione, nella quale è stato possibile analizzare (e simulare al calcolatore, fig. 9) la precisa sequenza temporale e spaziale dei cambiamenti di forma e posizione delle cellule che provocano la trasformazione della placca in tubo e si è potuto dimostrare che questi cambiamenti sono determinati dagli elementi del citoscheletro: l'allungamento dalla ridistribuzione dei microtubuli, la costrizione apicale dalla contrazione dei microfilamenti (fig. 10).

Un altro fenomeno morfogenetico nel quale il cambiamento di forma delle cellule appare in rapporto alla contrazione localizzata di microfilamenti è la formazione delle tipiche cellule allungate, «a fiasco», con la quale inizia la gastrulazione degli Anfibi (fig. 11).

Elemento essenziale e caratteristico della m. sono gli *spostamenti* e le *migrazioni* mediante i quali, a partire dalla gastrulazione, gruppi di cellule si associano a costituire dapprima i foglietti e successivamente i tessuti e gli organi. Lo svolgimento corretto di questi processi richiede la coordinazione tra le singole cellule e l'esistenza di meccanismi che consentano il riconoscimento cellulare e regolino l'affinità differenziale dei diversi elementi.

Fenomeni di *adesione* e *aggregazione* tra cellule sono noti da tempo (H. V. Wilson pubblicò le sue classiche esperienze sulle spugne nel 1907); si ritenne però inizialmente che fossero esclusivi degli organismi meno evoluti e solo più tardi — soprattutto a partire dagli anni '50 — furono osservati, e sempre più largamente studiati, anche nei Vertebrati. Essi dipendono dalle proprietà della superficie cellulare, ed il loro studio a livello molecolare è perciò iniziato solo recentemente, in rapporto alle nuove conoscenze sulla membrana.

Una serie già numerosa di evidenze indica che le caratteristiche di superficie delle cellule embrionali si modificano nel corso dello sviluppo, che esiste una coordinazione tra queste modificazioni e il differenziamento, e che i cambiamenti della membrana fanno variare le capacità di riconoscimento e le affinità morfogenetiche; la capacità di riaggregazione specifica in tessuti diminuisce per es. con l'età dell'embrione.

È tecnicamente molto difficile analizzare i fenomeni di riconoscimento e adesione nell'embrione intatto, e la maggior parte delle ricerche sono state perciò condotte studiando la riaggregazione *in vitro* di cellule embrionali dissociate meccanicamente o chimicamente. Di queste esperienze si è già detto in precedenza (cfr. il paragrafo sulle associazioni e interazioni e la fig. 21 della voce CELLULA), e qui basta aggiungere che per spiegare la specificità delle aggregazioni sono stati proposti diversi meccanismi: interazione tra polisaccaridi ed enzimi (glicosiltrasferasi) localizzati sulle membrane di cellule adiacenti, presenza sulla superficie cellulare di macromolecole glicoproteiche specifiche (ligandi), distribuzione non uniforme delle cariche elettriche, adesività differenziale dovuta più a differenze quantitative che ad una specificità dei legami.

Sulla applicabilità allo sviluppo embrionale dei risultati ottenuti studiando la riaggregazione *in vitro* di cellule dissociate artificialmente sono state avanzate riserve, in quanto si tratta di condizioni evidentemente non fisiologiche; resta però il fatto che queste ricerche hanno dimostrato che le cellule embrionali hanno una capacità intrinseca di assemblaggio in tessuti, e che il processo avviene con fenomeni di riconoscimento e adesione selettiva, mediati dalla superficie cellulare, i quali hanno certamente una grande importanza anche nelle associazioni morfogenetiche *in vivo*.

Va ricordato a questo proposito che fenomeni di riconoscimento e adesione selettiva intervengono (e se ne può avere dimostrazione diretta) anche nella *migrazione a distanza* di cellule che, originate in una zona dell'embrione, trovano la loro collocazione definitiva altrove. Tra gli esempi più noti la migrazione delle cellule germinali primordiali, che nei Vertebrati si formano fuori delle gonadi, e quella delle cellule delle creste neurali, che dalla primitiva sede di formazione (vicino al tubo neurale) si distribuiscono in tutto l'embrione localizzandosi in siti specifici e dando origine a tipi cellulari diversi (fig. 12).

Un tipo di interazioni cellulari assolutamente caratteristico dello sviluppo embrionale è rappresentato dai *fenomeni di induzione*, basati sulla comunicazione «ravvicinata» cioè sullo scambio di segnali tra cellule o gruppi di cellule che i movimenti morfogenetici hanno portato a contatto o in stretta vicinanza. Le interazioni induttive sono considerate dettagliatamente in altre voci di quest'opera (v. EMBRIOLOGIA; ORGANIZZATORI) nelle quali vengono analizzati i possibili meccanismi di produzione, trasmissione ed azione dei segnali intercellulari ravvicinati ed è sottolineata la loro importanza nella determinazione e nel differenziamento cellulare.

Qui occorre solo ricordare che nei fenomeni di induzione gli effetti «differenziativi» e quelli «morfogenetici» sono strettamente correlati: la specializzazione delle cellule accompagna infatti la loro organizzazione in strutture morfologicamente definite; così nelle interazioni epitelio-mesenchimali (v. MESENCHIMA) che caratterizzano lo sviluppo del polmone o di una ghiandola la componente mesenchimale induce, con diversi gradi di specificità, sia il differenziamento dell'epitelio che la sua progressiva ramificazione (fig. 13). Va però detto che in alcune interazioni induttive m. e differenziamento possono essere sperimentalmente separati. Lo sviluppo *in vitro* dell'epitelio della ghiandola mammaria, ad es., richiede la presenza di mesenchima e se questo mesenchima proviene dalle ghiandole salivari l'epitelio forma un sistema di dotti morfologicamente simile a quello di una ghiandola salivare; le cellule dei dotti però, in seguito ad appropriata stimolazione ormonale, secernono proteine del latte.

La *morte di gruppi cellulari* rappresenta una componente normale di molti processi dello sviluppo embrionale e post-embrionale, sia nei Vertebrati che negli Invertebrati, ed è classica la distinzione di una morte cellulare «morfogenetica», che provoca cambiamenti nella forma di organi e tessuti, «istogenetica», collegata al differenziamento istologico, e «filogenetica», in rapporto alla regressione durante lo sviluppo di strutture che — pur essendo definitive nelle forme inferiori — sono nei Vertebrati superiori transitorie e destinate a scomparire nell'adulto. Essa si verifica in territori specifici dell'embrione ed in una fase dello sviluppo definita per ciascuno di essi; è cioè una morte cellulare «programmata».

Fig. 12. Migrazione a distanza e differenziamento delle cellule delle creste neurali durante lo sviluppo degli Uccelli. Dagli elementi a livello dei somiti 18-23 derivano cellule cromaffini adreno-midollari, dagli altri derivano neuroni del sistema nervoso autonomo. Se la zona di tubo nervoso contenente le cellule cromaffini presuntive viene trapiantata in un altro embrione ad un livello diverso (somiti 1-6, a destra nello schema) il loro destino cambia, e da esse derivano neuroni gangliari parasimpatici dell'intestino. (*Da N. Le Douarin, Ciba Found. Symp.*, 1976, **40**, *71, ridisegnata e modificata*).

Fig. 13. Specificità delle interazioni epitelio-mesenchimali nella m. delle ghiandole; il tipo di ramificazione caratteristico delle ghiandole salivari si ottiene *in vitro* solo coltivando assieme (metà sinistra degli schemi) epitelio e mesenchima salivari. (*Da Wessels, ridisegnata e modificata*).

Fenomeni di morte morfogenetica si osservano sia negli stadi iniziali dello sviluppo, in rapporto alla rottura, saldatura e formazione di pieghe nei foglietti, che più tardi, durante la m. definitiva (organogenesi). Tra questi ultimi particolarmente studiati quelli che si verificano nella m. degli arti degli Uccelli e dai quali dipende per es. la separazione del radio dall'ulna e la scomparsa dei tessuti interdigitali, e nella formazione del palato dei Mammiferi, durante la quale i due processi palatini mesenchimali possono fondersi solo dopo l'involuzione dello strato epiteliale che li separa.

L'interpretazione di questi fenomeni pone una serie di interrogativi, solo in parte risolti, che riguardano soprattutto la natura dei segnali che li provocano ed i meccanismi con i quali si realizzano. Per quanto riguarda il primo punto alcune esperienze indicano che la morte cellulare è in questi casi un evento geneticamente determinato e rappresenta un tipo particolare di differenziamento (per es. le cellule provenienti da zone dell'ala degli Uccelli destinate all'involuzione muoiono anche in coltura); i fattori esterni alla cellula agirebbero solo ritardando fino al momento giusto la realizzazione di questo programma. In altri casi invece (dotti di Müller ed epitelio delle ghiandole mammarie del maschio, strutture larvali nella metamorfosi degli Anfibi) l'involuzione dipende da un segnale attivo, estrinseco alle cellule: negli esempi citati, un'azione ormonale.

Nella eliminazione delle strutture hanno ovviamente un ruolo determinante gli enzimi litici contenuti nell'apparato lisosomale (v. LISOSOMI); i lisosomi possono intervenire nella fase terminale, con la digestione ad opera di fagociti di cellule già morte, oppure l'azione litica si può manifestare all'interno delle cellule destinate a scomparire. Nella maggior parte dei casi etero- ed autofagia coesistono, anche se con importanza variabile.

Bibliografia

Balinsky B. I., *Introduzione alla embriologia*, 1980, Zanichelli, Bologna.
Berrill N. J., Karp G., *Development*, 1976, McGraw-Hill, New York.
Bonner J. T., *On Development. The Biology of Form*, 1974, Harvard Univ. Press, Cambridge.
Bouligand Y. ed., *La morphogenèse. De la biologie aux mathématiques*, 1980, Maloine, Paris.
Chandebois R., *Morphogénétique des animaux pluricellulaires*, 1976, Maloine, Paris.
Cohen C., *Cell Architecture and Morphogenesis. I. The Cytoscheletal Proteins*; II. *Examples in Embryology*, TIBS, 1979, **4**, 73; 97.
Connelly T. G., Brinkley L. L., Carlson B. M. eds., *Morphogenesis and Pattern Formation*, 1981, Raven, New York.
Conway K., Feiock K., Hunt R. K., *Polyclones and Patterns in Growing Xenopus Eye*, in *Curr. Top. Dev. Biol.*, 1980, **15/1**, 217.
Davenport R., *An Outline of Animal Development*, 1979, Addison-Wesley, Reading, Mass.
Davidson E. H., *Gene Activity in Early Development*, 1977, Academic Press, New York.
Dollander A., Fenart R., *Elèments d'embriologie*, 1970, Flammarion, Paris.
Ede D. A., *An Introduction to Developmental Biology*, 1978, Blackie, Glasgow.
Fleischmajer R., Billingham R. E. eds., *Epithelial-Mesenchymal Interactions*, 1968, Williams & Wilkins, Baltimore.
Garcia-Bellido A., Ripoll P., *Cell Lineage and Differentiation in Drosophila*, in Gehring W. J. ed., *Genetic Mosaics and Cell Differentiation; Results and Problems in Cell Differentiation*, 1978, **9**, 119.
Gardner R. L., *The Relationship between Cell Lineage and Differentiation in the Early Mouse Embryo*, in Gehring W. J. ed., *Genetic Mosaics and Cell Differentiation; Results and Problems in Cell Differentiation*, 1978, **9**, 205.
Garrod D. R. ed., *Specificity of Embryological Interactions*, 1978, Chapman & Hall, London.
Gierer A., *Biological Features and Physical Concepts of Pattern Formation Exemplified by Hydra*, in *Curr. Top. Dev. Biol.*, 1977, **11**, 17.
Graham C. F., Wareing P. F. eds., *The Developmental Biology of Plants and Animals*, 1976, Blackwell, Oxford.
Gurdon J. B., *The Control of Gene Expression in Early Development*, 1974, Clarendon, Oxford.
Ham R. G., Veomett M. J., *Mechanisms of Development*, 1980, Mosby, St. Louis.
Karkinen-Jaaskelainen M., Saxen L., Weiss L. eds., *Cell Interactions in Differentiation*, 1977, Academic Press, New York.
Kuhn A., *Lectures on Developmental Physiology*, 1971, Springer, Berlin.
Lash J., Whittaker J. R. eds., *Concepts of Development*, 1976, Sinauer, Stanford.
Lövtrup S., *Epigenetics. A Treatise on Theoretical Biology*, 1974, Wiley, New York.
Monroy A., Moscona A. A., *Introductory Concepts in Developmental Biology*, 1979, The University of Chicago Press.
Oppenheimer J. M., *Essays in the History of Embryology and Biology*, 1967, The M.I.T. Press, Cambridge.
Porter R., Rivers J. eds., *Cell Patterning*, Ciba Found. Symp. n. 29, 1975, Elsevier, Amsterdam.
Poste G., Nicolson G. L. eds., *The Cell Surface in Animal Embryogenesis and Development*, 1976, North-Holland, Amsterdam.
Raunich L., *Embriologia e morfogenesi*, 1972, Azzoguidi, Bologna.
Stefanelli A., *Istologia ed embriologia*, 1976, Ateneo, Roma.
Subtelny S., Konigsberg J. R. eds., *Determinants of Spatial Organization. (37th Symp. Soc. Dev. Biol.)*, 1979, Academic Press, New York.
Thom R., *Stabilità strutturale e morfogenesi*, 1980, Einaudi, Torino.
Torrey T. W., *Morphogenesis of the Vertebrates*, 1971, Wiley, New York.
Turing A. M., *The Chemical Basis of Morphogenesis*, in *Philos. Trans. R. Soc. Lond.*, 1952, **B/237**, 37.
Waddington C. H., *New Patterns in Genetics and Development*, 1962, Columbia Univ. Press, New York.
Waddington C. H. ed., *Towards a Theoretical Biology*, 1968-1970, Edinburgh Univ. Press.
Wessels N. K., *Tissue Interactions and Development*, 1977, Benjamin, Menlo Park, Calif.
Wolpert L., *Positional Information and Pattern Formation*, in *Curr. Top. Dev. Biol.*, 1971, **6**, 183.

SALVATORE RUSSO CAIA

MORGAGNI-ADAMS-STOKES, SINDROME DI

Definizione

In senso stretto, con il termine *sindrome di Morgagni-Adams-Stokes* si indica la perdita di coscienza di tipo sincopale che si può verificare nei pazienti affetti da blocco atrioventricolare totale.

Nella corrente nosografia, tuttavia, tale sindrome ha finito per abbracciare nella sua definizione tutto lo spettro delle sincopi cardiogene secondarie ad aritmie capaci di indurre arresto meccanico o funzionale del cuore.

Etiologia

La causa più frequente della s. di M.-A.-S. è la *cardiopatia ischemica*, che determina le varie condizioni funzionali che possono predisporre all'arresto circolatorio, quali: il blocco atrioventricolare di vario grado, la bradicardia sinusale, il blocco senoatriale, le aritmie sopraventricolari (specialmente la fibrillazione e il *flutter* atriali) e ventricolari (specialmente il *flutter* e la fibrillazione).

È comunque importante ricordare che spesso, soprattutto in presenza di blocchi di branca, specie se bilaterali incompleti, il substrato istologico di una s. di M.-A.-S. è costituito da un'alterazione di tipo non ischemico, più o meno diffusa, del sistema di His-Purkinje. Così avviene, ad es., nella cosiddetta *malattia di Lenègre*, che è caratterizzata da una fibrosi delle vie di conduzione con integrità delle coronarie e del miocardio comune e che sembra essere responsabile della maggior parte dei disturbi di conduzione (blocchi di branca in modo particolare) rilevabili nei soggetti giovani.

Tra le cause meno frequenti, ma non per questo meno importanti, del blocco atrioventricolare (e quindi della s. di M.-A.-S.) vanno ricordate alcune *cardiopatie congenite* (in particolare il canale atrioventricolare), le cardiomiopatie primitive e le cardiopatie muscolari specifiche (ancora denominate miocardiopatie secondarie in gran parte della letteratura). È anche da ricordare il blocco atrioventricolare totale congenito isolato (ossia non associato ad altre anomalie congenite), anche se questi casi hanno in genere una prognosi molto favorevole e raramente provocano una s. di M.-A.-S. La presenza di *vie di conduzione accessorie* (fascio di Kent), con periodo refrattario breve, può essere una causa di s. di M.-A.-S. di tipo ipercinetico (v. sotto), perché predispone alla tachicardia e alla fibrillazione ventricolari. Con analogo meccanismo può indurre una s. di M.-A.-S. la cosiddetta *sindrome del QT lungo*, caratterizzata da un'alterazione della durata della sistole elettrica, il cui riconoscimento è esclusivamente elettrocardiografico. Tale condizione può avere carattere familiare (non associata a sordità) come descritto da Romano e Ward, oppure si può associare a sordità (sindrome di Jervell e Lange-Nielsen), o, infine, può essere iatrogena e far seguito a un uso eccessivo di antiaritmici che prolungano l'intervallo QT.

Una causa singolare della s. di M.-A.-S. può essere rappresentata dal difettoso funzionamento di un *pacemaker* artificiale permanente impiantato proprio per evitare i disturbi da alterata conduzione atrioventricolare. La disfunzione può dipendere da esaurimento della sorgente di energia, da rottura o dislocazione dell'elettrocatetere, da un aumento della soglia miocardica di stimolazione.

Patogenesi

La perdita di coscienza è dovuta a una brusca riduzione o interruzione della funzione di pompa del cuore, cui segue una brusca riduzione o un transitorio arresto della circo-

lazione cerebrale. La perdita di coscienza, o sincope, della s. di M.-A.-S. non è abitualmente preceduta da sintomi premonitori, ha una brevissima durata, cessa con una ripresa rapida dello stato di coscienza e non è in genere seguita da reliquati neurologici. Tali caratteristiche cliniche corrispondono al suo profilo patogenetico e la distinguono dalle sincopi di diversa natura.

L'interruzione della funzione di pompa del cuore può avvenire con due distinti meccanismi patogenetici: *acinetico* e *ipercinetico*.

1. *Meccanismo acinetico.* – La s. di M.-A.-S., come si è detto all'inizio, è attinente, in senso stretto e originario, alla perdita di coscienza complicante il blocco atrioventricolare totale. In tle condizione e in altre analoghe (blocco atrioventricolare parziale di alto grado, bradicardia sinusale, blocco senoatriale) i meccanismi responsabili della perdita di coscienza sono numerosi. Tra questi i più importanti sono: *a*) l'esaurimento del segnapassi idioventricolare con ritardata o mancata entrata in funzione di un altro segnapassi sussidiario; *b*) l'arresto ventricolare che si verifica durante la transizione dal ritmo sinusale al blocco parziale o completo; *c*) il brusco aumento del grado di un blocco atrioventricolare preesistente e cronico.

2. *Meccanismo ipercinetico.* – Nella fibrillazione ventricolare (la cui comparsa può, talora, essere favorita da una bradicardia spiccata) la sincope è evidentemente secondaria all'arresto funzionale del cuore. Nelle altre aritmie ipercinetiche, sia ventricolari che sopraventricolari (specialmente la fibrillazione atriale), la perdita di coscienza è in genere legata al cosiddetto *shift* (ingl.: 'spostamento') del segnapassi, ossia a un transitorio arresto meccanico dell'attività cardiaca che si verifica al momento in cui il ritmo cardiaco di base è sostituito da un ritmo ectopico, o viceversa. Per tale motivo, nei casi suddetti, la perdita di coscienza può avvenire all'inizio o alla fine dell'attacco di tachiaritmia.

Nella sincope ipercinetica, tuttavia, hanno importanza anche meccanismi vascolari periferici, dato che l'aumento riflesso del tono costrittore, compensativo del brusco *shift* del segnapassi, avviene in ritardo. È per questo motivo che la sincope in tali pazienti si manifesta quasi sempre in posizione ortostatica.

Quadro clinico e terapia

Si è già detto che la s. di M.-A.-S. si manifesta con una perdita di coscienza di breve durata, improvvisa, cioè non preceduta da sintomi premonitori. La perdita di coscienza si accompagna con perdita del tono muscolare e con caduta a terra. Non infrequentemente, il paziente, in seguito alla caduta, si procura gravi traumi cranici, che a volte sono responsabili della morte, nonostante la ripresa dell'attività cardiaca. Allorquando la perdita di coscienza non è fugace possono manifestarsi convulsioni tonicocloniche degli arti e perdita di urine. In genere la ripresa dello stato di coscienza avviene entro 4 min dall'inizio dell'episodio, è completa e non si accompagna a deficit neurologici. Tuttavia, in pazienti molto anziani o con concomitante vasculopatia cerebrale, la ripresa dello stato di coscienza può avvenire con molta lentezza e può essere associata a manifestazioni neurologiche. In questi casi, se il disturbo del ritmo che ha provocato la sincope è intermittente, e quindi inapparente al momento dell'esame clinico del paziente, può essere molto difficile la diagnosi differenziale tra s. di M.-A.-S. e altri tipi di sincope (v.).

Il *trattamento* della s. di M.-A.-S. rappresenta una classica urgenza cardiologica. Il primo scopo da raggiungere è quello di ripristinare l'attività meccanica del cuore, e, contemporaneamente, di mantenere la funzione ventilatoria del polmone, che in genere si arresta in conseguenza dell'arresto cardiaco. Per raggiungere lo scopo uddetto si effettua la compressione toracica esterna (impropriamente chiamata «massaggio cardiaco») associata alla respirazione assistita, praticata bocca a bocca nei casi in cui non si può procedere all'intubazione orotracheale (v. RIANIMAZIONE). Tale metodica, per quanto rigorosamente indicata nelle forme di s. di M.-A.-S. di tipo acinetico, si è sempre dimostrata estremamente utile anche in quelle di tipo ipercinetico, per le quali il trattamento ideale è la defibrillazione elettrica con shock transtoracico. Una volta ripresa l'attività cardiaca e quella respiratoria (e con esse, quasi sempre, lo stato di coscienza), si instaura un trattamento farmacologico volto a ripristinare l'equilibrio acido-base, sconvolto dall'arresto cardiocircolatorio, e a mantenere una valida attività elettrica e meccanica del cuore e un adeguato tono vasomotorio periferico.

La *profilassi* della s. di M.-A.-S. si basa, da un lato, sulla prevenzione e sul trattamento delle forme morbose capaci di causare alterazioni della conduzione atrioventricolare o comunque di favorire la comparsa di disturbi del ritmo cardiaco e, dall'altro, sulla somministrazione di farmaci antiaritmici e, soprattutto, sull'impiego, transitorio o permanente, di elettrostimolatori cardiaci artificiali (v. SEGNAPASSI).

V. anche: ARITMIE (II, 671); BLOCCHI CARDIACI (III, 11).

Bibliografia

Bellet S., *Clinical Disorders of the Heart Beat*, 1971, 3 ed., Lea & Febiger, Philadelphia, p. 406.
Harrison's Principles of Internal Medicine, 1980, 9 ed., McGraw-Hill, New York, p. 79.
Hurst J. W., *The Heart*, 1978, 4 ed., McGraw-Hill, New York, p. 711.
Rossi P., Ranzi C., De Bellis F., *La stimolazione elettrica del cuore*, 1974, Piccin, Padova, cap. III.

GIUSEPPE RICHICHI

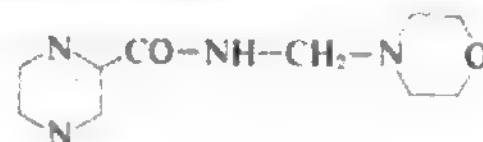
MORGAGNI-LAENNEC, CIRROSI DI: v. CIRROSI EPATICA (III, 2400).

MORGAGNI, SINDROME DI: v. ENDOCRANIOSI (V, 2081).

MORINAMIDE

F. *morinamide*. - I. *morinamide*. - T. *Morinamid*. - S. *morinamida*.

La morinamide (morfazinamide; N.R.: Piazofolina, Piazolina) è un derivato idrosolubile della pirazinamide (v.) ad attività antitubercolare; chimicamente è N-(morfolinometil)-amide dell'ac. pirazin-carbonico; p. m. 222,2. Polvere bianca molto solubile in acqua e cloroformio. Ha la seguente formula di struttura.

$$\text{(pirazinil)}-CO-NH-CH_2-N\text{(morfolino)}O$$

Viene ben assorbita per via orale (cloridrato), ma per la sua idrosolubilità può, a differenza della pirazinamide, essere somministrata anche per via parenterale (base sciolta in acqua). Nell'organismo è metabolizzata a pirazinamide e, successivamente, ad ac. pirazinoico. Viene escreta in parte immodificata, in parte sotto forma dei suddetti metaboliti prevalentemente per via renale.

L'attività antitubercolare, analoga a quella della pirazinamide e come questa più elevata a pH acido e nei confronti di germi intracellulari, non è dovuta soltanto alla liberazione di pirazinamide, ma anche alla molecola *in toto*. *In vitro* è stata osservata, a differenza dalla pirazinamide, una certa attività batteriostatica nei confronti di germi banali, probabilmente per liberazione di formaldeide.

L'applicazione clinica, in dose media di 3 *g/die* (eventualmente, in parte, per via venosa), ha luogo nella terapia antitubercolare invece della pirazinamide, nei cui confronti presenta effetti secondari ridotti, anche se è stata osservata iperuricemia da blocco dell'escrezione tubulare di ac. urico come per la pirazinamide, in qualche caso con artralgie e manifestazioni di tipo gottoso.

Bibliografia

Bertoni L., Brega A., *Clin. Med.*, 1965, **72**, 1006.
Bisetti A., Velluti G., *Morphazinamide*, 1973, Minerva Medica, Turin.
Carrada Bravo T., Ellard G. A. *et al.*, *Tubercle*, 1975, **56**, 211.

FRANCO BONATI

MORQUIO, SINDROME DI: v. MUCOPOLISACCARIDOSI.

MORRIS, SINDROME DI

Sin.: sindrome di femminilizzazione testicolare.

Viene così chiamata una forma morbosa che costituisce l'esempio più conclamato di pseudoermafroditismo maschile. La malattia appare trasmessa come un carattere recessivo legato al sesso. I soggetti affetti da questa sindrome hanno un normale cariotipo maschile. Fenotipicamente, è caratteristico l'aspetto somatico femminile, con mammelle generalmente ben sviluppate e capezzoli, invece, relativamente piccoli, genitali esterni di tipo femminile, assenza o scarsità di peli pubici e ascellari.

Alla laparoscopia si osservano i testicoli, ritenuti endoaddominalmente, con epididimo e deferente, spesso contenuti in un sacco erniario. Il loro aspetto istologico è sovrapponibile a quello del testicolo ritenuto.

Da un punto di vista funzionale, il testicolo secerne testosterone e diidrotestosterone in quantità normale: questa sindrome appare quindi legata a una insensibilità dei tessuti periferici all'azione degli androgeni, o per anomalie della proteina che veicola il testosterone all'interno della cellula bersaglio o per deficit di conversione endocellulare del testosterone in diidrotestosterone.

La terapia non si discosta da quella generale dello pseudoermafroditismo (v. ERMAFRODITISMO E PSEUDOERMAFRODITISMO). Data l'elevata incidenza di forme tumorali nel testicolo ritenuto, è opportuno consigliare, a scopo profilattico antitumorale, l'orchiectomia bilaterale.

Poiché in questi pazienti la presenza dei testicoli condiziona la comparsa dei caratteri sessuali secondari femminili, l'orchiectomia andrà eseguita solo a pubertà avvenuta. Successivamente andrà istituita una terapia sostitutiva a base di estrogeni.

Accanto a questa forma completa della sindrome di femminilizzazione testicolare è stata descritta anche una forma parziale (sindrome di Lubs) di incerte classificazione nosografica e patogenesi, in cui si avrebbe un certo grado di comparsa dei caratteri sessuali secondari maschili (v. anche: ERMAFRODITISMO E PSEUDOERMAFRODITISMO).

Bibliografia

Grumbach M. M., Van Wyk J. J., *Disorders of Sex Differentiation*, in Williams R. H. ed., *Textbook of Endocrinology*, 1974, Saunders, Philadelphia.

RED.

MORSICATURE

F. *morsures*. - I. *bites*. - T. *Bisswunde*. - S. *mordeduras*.

SOMMARIO

Generalità

Per morsicatura si intende una lesione traumatica provocata da morso animale o umano.

Si tratta di lesioni che, oltre alla possibilità di gravi danni locali, possono spesso dare generalizzazione dell'infezione e/o, secondo l'agente traumatizzante, infezioni generali speciali come la rabbia (v.), il *sodoku* (v.) o gravi sindromi dovute all'inoculazione di veleni (serpenti, *Latrodectus*).

Verranno qui trattate le m. più frequenti e quelle che pongono particolari problemi di terapia: e cioè, le m. umane, da cane, da serpente, da ratto, e anche, dato che gli AA. le includono in questo capitolo, da vedova nera (*Latrodectus tredecimguttatus* in Italia; *L. mactans* in America). Le m. da altri animali, seppure non rarissime, come quelle da cavallo, asino, scimmia, etc., non verranno dunque considerate in particolare, in quanto pongono, dal punto di vista terapeutico, un problema di trattamento della lesione che è analogo per tutte e che verrà affrontato con le m. umane; altre, che pongono problemi di infezioni generali speciali, come la rabbia (v.) per il morso di gatto, volpe, lupo, sciacallo, etc., o il *sodoku* (v.) per il morso di topo e cavia, verranno trattate con le m., rispettivamente, da cane e da ratto.

Il morso di leone (come, del resto, di tigre e di altri felini selvaggi) fa parte del gravissimo traumatismo complesso determinato dall'attacco della belva e al quale raramente la vittima sopravvive. In determinate regioni africane lesioni traumatiche da attacco di leone sono relativamente frequenti. Il «Consolata Sister Hospital» di Wamba è stato appositamente costituito per il trattamento di questi gravi traumatizzati.

Non verranno qui trattate le m. da pesci in quanto quelli di grossa mole (squalo, barracuda, etc.) possono provocare delle lesioni destruenti, che necessitano della chirurgia plastica, fino a delle vere e proprie amputazioni, mentre lesioni di minore gravità, generalmente da pesci di mole inferiore, richiederanno un trattamento analogo a quello delle ferite (v.) considerando che, a differenza delle m. da animali terrestri, pongono minori problemi di infezione.

Aspetti clinici

Morso umano

Le *m. umane* non sono molto frequenti, ma possono costituire un serio problema clinico. Se ne distinguono due tipi:

1) una vera m., in cui l'assalitore affonda i suoi denti nella vittima producendo ferite da punta, lacerazioni o avulsioni di tessuto (particolarmente della punta del naso, del lobo dell'orecchio, della lingua, delle dita delle mani);

2) m. autoinferte, generalmente della lingua e delle labbra, che si verificano dopo cadute o convulsioni.

L'infezione è la più grave complicazione delle m. umane. La bocca umana contiene molti più organismi patogeni di quella della maggior parte degli animali e può essere una riserva di stafilococchi, streptococchi,

gonococchi, bacilli di Vincent, bacilli fusiformi, spirochete, bacilli del tetano e altri. Si deve perciò pensare ad una pesante contaminazione della ferita e dirigere il trattamento alla sua eradicazione.

Terapia. – Da tutte le ferite si dovrebbe fare una coltura microbiologica. Le ferite devono essere accuratamente deterse con sapone disinfettante e irrigate generosamente con soluzione salina sterile. Occorre esaminare con attenzione gli eventuali danni alle strutture profonde e ai tendini. I tessuti danneggiati devono essere asportati. Non si devono suturare subito i nervi e i tendini sezionati (rischio d'infezione: generalmente la cute non viene suturata e la *toilette* chirurgica è tale da lasciare uno spazio morto; quindi il tendine o il nervo suturato verrebbe ad attraversare la cavità; inoltre, anche nei casi in cui viene tentata la guarigione della ferita per prima intenzione, questa non è sicura). La sutura differita dei nervi e dei tendini verrà eseguita dopo la cicatrizzazione completa della lesione o tre settimane dopo il trauma se la ferita guarisce per prima intenzione, utilizzando eventualmente i relativi reperi posti in sede all'epoca della prima esplorazione della ferita.

Come già accennato, non si esegue quasi mai la chiusura primitiva della ferita derivante da escissione del tessuto leso da morso umano (o da morso animale), a causa dell'abbondante contaminazione. Fanno eccezione le ferite dei tessuti molli della testa e del viso che, se accuratamente deterse e liberate dai tessuti lesi e se viste entro 6 h dal trauma, possono essere suturate al primo intervento. La sutura al primo intervento può essere eseguita, sempre alle suddette condizioni, anche quando è esposta la cartilagine del naso e dell'orecchio: ne risulta, in genere, un buon effetto estetico. Hanno, invece, raramente successo i tentativi di riattaccare segmenti totalmente avulsi di orecchio o naso. In tutti i casi va iniziata subito la terapia antibiotica a largo spettro in dosi terapeutiche: penicillina 500.000 U. due volte al giorno, con successiva modifica sulla base del microrganismo evidenziato dalla coltura e del relativo antibiogramma. Se il paziente non è già stato immunizzato contro il tetano, si deve eseguire la sieroprofilassi con immunoglobulina antitetanica e iniziare la vaccinazione; se è già stato immunizzato, si deve somministrare una dose di richiamo di anatossina tetanica a meno che non sia già stata praticata negli ultimi 4 anni. Ferite giunte tardi all'esame medico con gangrena o infezione secondaria richiedono l'ospedalizzazione per terapia antibiotica, *toilette* chirurgica e immobilizzazione. Lesioni mutilanti necessiteranno, dopo che l'infezione sia cessata, della chirurgia plastica.

Morso di cane

Il morso di cane rappresenta approssimativamente un quarto delle m. animali: circa due milioni di persone sono morsicate annualmente da animali, fra queste 500.000 da cani.

Con il morso, il cane, se contagiato, può trasmettere la rabbia, malattia che può essere contratta dall'uomo anche attraverso il morso di molti altri animali; anzi, attualmente, una grave minaccia per l'umanità è rappresentata da una notevole recrudescenza della rabbia silvestre sostenuta da numerosi carnivori selvatici che, contrariamente a quanto è avvenuto per cani e gatti, sfuggono ad un intensivo programma di vaccinazione dei cuccioli. Si ritiene che i maggiori responsabili della rabbia umana siano: la volpe in Europa, lo sciacallo nel Nord-Africa, il lupo nel Medio-Oriente, il coyote e la moffetta nel Nord-America, i chirotteri nel Sud-America. Tuttavia, anche se solo il 20% dei casi di rabbia animale riguarda cani e gatti, le m. di questi ultimi sono responsabili della maggior parte dei trattamenti profilattici antirabbici.

Terapia. – Il trattamento delle m. di cane o di altri animali che possono trasmettere la rabbia consiste nel trattamento locale delle lesioni e nella profilassi immunitaria del soggetto. Il trattamento locale si esegue con immediato, ripetuto lavaggio con acqua o preferibilmente con acqua e sapone, cui segue una accurata *toilette* della ferita, con rimozione di sangue, coaguli ed eventuali corpi estranei che potrebbero neutralizzare l'efficacia di molti disinfettanti o aumentare il rischio di tetano. Si esegue poi un generoso trattamento, per alcuni minuti, con soluzione saponosa al 20% e accurata disinfezione topica con cloruro di benzalconio all'1% (o allo 0,1%, cioè sicuramente non istolesivo) o con tintura di iodio al 2%. Prima di applicare i composti quaternari dell'ammonio occorre rimuovere tutte le tracce di sapone, altrimenti si ha un reciproco effetto neutralizzante. Come per tutte le ferite, se necessario, si istituirà la vaccinazione antitetanica e l'antibioticoterapia. La profilassi immunitaria del soggetto, generalmente demandata agli appositi centri antirabbici, comporta una complessa decisione medica basata sulla severità e sede della ferita, sullo stato immunologico e clinico dell'animale aggressore e sullo stato immunologico della vittima (v. RABBIA).

Morso di serpente

La World Health Organization riferisce un'incidenza di 300.000 morsi di serpente ogni anno, che causano dai 30.000 ai 40.000 decessi, il maggior numero dei quali ricorre nel Sud-Est asiatico (ca. 25.000). Il problema del morso di serpente e il suo trattamento sono stati affrontati con razionalità scientifica solo negli ultimi decenni. Si tratta di un'emergenza medica di cui occorre conoscere i principi fondamentali di diagnosi e di trattamento. La differente composizione chimica dei vari veleni di serpente comporta una sintomatologia con quadri vari.

Le vipere italiane (*Vipera ursini*, *V. berus*, *V. aspis*, *V. ammodytes*) posseggono veleni che determinano grosso modo uno stesso quadro di intossicazione: dolore nella sede del morso, dove si osservano, a volte, le tracce triangolari lasciate dai denti sulla cute; tumefazione dura della parte colpita; sintomi generali di shock, cui si associano dolori gastrici e intestinali con vomito e diarrea.

Il morso di crotalo (serpente a sonagli) comporta, invece, una quasi immediata distruzione del tessuto locale. Si hanno edema ed eritema, che provocano vivo dolore, e alterata permeabilità dei vasi sanguigni con conseguente ecchimosi. Se la quantità di veleno iniettato è cospicua conseguono effetti sistemici. La lisi dei globuli rossi comporta riduzione dell'ematocrito e delle piastrine, aumento del tempo di emorragia, di coagulazione e diminuzione del tempo di protrombina. Possono comparire ematuria, melena, ematemesi, epistassi, emoperitoneo ed emopericardio. L'aumentata resistenza nei postcapillari venosi comporta ristagno di sangue nel polmone e nel torace: può conseguire edema polmonare. Tutto ciò contribuisce al quadro clinico di collasso vascolare periferico che, associato alla necrosi che la tossina può indurre sull'epitelio tubulare, è responsabile dell'insufficienza renale acuta che si osserva frequentemente in caso di morso di questo serpente.

L'elapide (serpente corallo) causa, con il morso, minor danno tessutale ma un grave danno neuromuscolare. La reazione al morso è frequentemente assente, il dolore è

minimo e i sintomi sono sistemici: torpore, nausea, salivazione, vomito, euforia, parestesie, ptosi, riflessi anormali, dispnea e arresto respiratorio.

Terapia. – Deve essere indirizzata a:

1) ritardare l'assorbimento del veleno: ciò si ottiene applicando un laccio parecchi centimetri sopra il morso, stringendo in modo tale da impedire il ritorno venoso e linfatico ma non il flusso arterioso. Il laccio dovrebbe essere lasciato in sede fino a due ore dopo la sua applicazione, senza interruzione. L'immobilizzazione dell'estremità morsa aiuta a rallentare la diffusione del veleno;

2) rimuovere quanto più veleno è possibile dalla ferita: ciò si ottiene eseguendo sulla m. piccole incisioni di 1/2 cm di lunghezza e 1/4 o 1/2 cm di profondità e praticando la suzione meccanica (se necessario si può eseguire la suzione orale: il veleno non è assorbito attraverso la mucosa orale intatta e i succhi digestivi neutralizzano il veleno inghiottito). Con questo metodo può essere rimosso, in 15 min, oltre il 50% di veleno: Huang e coll. hanno notato che gran parte del veleno iniettato rimane nel sottocutaneo dopo la m.;

3) neutralizzare il veleno: si somministra un siero antiofidico per via venosa, intramuscolare o anche arteriosa; non si deve iniettare localmente il siero nella sede della ferita; il successo della sieroterapia, che è l'unica che dia risultati sicuri ed immediati, è legato alla rapida somministrazione del siero (possibilmente non oltre le 12 h) e all'impiego di sieri quanto più possibile specifici rispetto alla specie del serpente morsicatore (v. SIERI IMMUNI);

4) prevenire o ridurre gli effetti del veleno: è opportuno istituire sempre una terapia antishock (v. SHOCK), in misura variabile secondo la gravità del quadro clinico. Talvolta può essere necessaria la ventilazione assistita. Nei casi di grave emolisi, sarà opportuno praticare trasfusioni. Contro il dolore si impiegherà la morfina; a scopo sedativo è indicato il fenobarbitale o il diazepam;

5) prevenire le complicazioni: come già detto per le m. umane, si somministrano antibiotici a largo spettro e, se non è già stata eseguita la vaccinazione antitetanica, si pratica la sieroprofilassi. Per il vomito, l'eccessiva salivazione e le convulsioni si pratica terapia sintomatica. Deve essere controllata la funzione renale.

V. anche: VELENI ANIMALI.

Morso di ratto

Il ratto può trasmettere con il morso una malattia infettiva acuta, il *sodoku* (v.), oppure la «febbre di Haverhill». Ambedue, come già detto, possono essere trasmesse all'uomo anche con il morso di altri roditori (topo, cavia); si tratta di malattie non molto frequenti, ma che sono state occasionalmente osservate in quasi tutti i paesi del mondo: in particolare, comunque, nei paesi orientali (Giappone, India).

Il *sodoku* è dovuto a uno spirillo (*Spirillum minor*) e presenta una lesione primaria granulomatosa con necrosi dell'epitelio. Dopo un periodo di incubazione di 7-21 giorni, la malattia inizia con sensazione di bruciore alla ferita, linfadenite e linfangite regionali, febbre, brividi e cefalea. La ferita diviene dolente, di colore rosso-vivo, quindi si ulcera. La febbre ha caratteristico andamento ricorrente e si prolunga per settimane o mesi. Con la ricomparsa della febbre (le fasi di apiressia durano pochi giorni) si ha riacutizzazione del processo flogistico della ferita e dei linfonodi regionali, cui si associa eruzione maculopapulosa diffusa. Le manifestazioni articolari sono molto rare.

La malattia non trattata tende generalmente a guarigione; alcuni AA. riportano però una mortalità del 6% nei casi non trattati. La terapia più efficace è rappresentata dalla benzilpenicillina, tuttavia sono molto attive anche le tetracicline.

La «febbre di Haverhill» (o «febbre da morso di ratto» o «eritema artritico epidemico») è dovuta a uno streptobacillo (*Streptobacillus moniliformis*) che diffonde nei tessuti, localizzandosi con particolare predilezione nelle articolazioni. Dopo un'incubazione di 1-5 giorni compaiono febbre ricorrente, eruzioni cutanee e, più tardi, manifestazioni poliarticolari che interessano soprattutto le grandi articolazioni e sono caratterizzate da intenso dolore e tumefazione dovuta alla presenza di versamento sierofibrinoso.

A differenza del *sodoku*, la ferita guarisce prontamente. La malattia, non trattata, tende generalmente a guarire spontaneamente: alcuni AA. però riportano una mortalità del 10% nei casi non trattati. Gli antibiotici più attivi sono la penicillina e la streptomicina che stroncano l'infezione nel giro di poche ore.

Morso di ragno

Il ragno vedova nera (*Latrodectus mactans*) ha causato negli U.S.A., ove si trova ovunque, eccetto che in Alaska, 63 morti fra il '50 e il '60. In Italia, gli episodi di latrodectismo sono frequenti nel Lazio e in Toscana e sono determinati da *L. tredecimguttatus*. Il soggetto colpito, generalmente, non riferisce una chiara storia di m., ma può ricordare una sensazione di puntura di spillo seguita da dolore sordo e intorpidimento. Obiettivamente si può riscontrare il segno di una minuscola puntura rossa e un lieve edema locale. La sintomatologia è presto caratterizzata da spasmi dei maggiori gruppi muscolari e rigidità addominale che pone talora difficili problemi di diagnosi differenziale con l'addome acuto. Possono inoltre manifestarsi ptosi, vertigini, nausea, difficoltà respiratorie, eruzioni cutanee. Il quadro regredisce in 24-48 h. La mortalità è del 4% negli U.S.A., generalmente dovuta a shock o arresto respiratorio.

Terapia. – Negli adulti si basa sulla somministrazione di siero immune (prodotto dall'Istituto Superiore di Sanità), di analgesici per calmare l'intenso dolore e di miorilassanti per gli spasmi muscolari. Tra gli analgesici, il farmaco di scelta è la pentazocina, data la sua elevata attività e la modesta depressione respiratoria che esercita rispetto agli altri analgesici maggiori, somministrata alla dose di una fiala da 30 mg intramuscolo, che può essere ripetuta. Tra i miorilassanti il farmaco di scelta è il metacarbamolo alla dose di 10 ml endovena in 5 min seguita da un'altra fiala in fleboclisi salina.

V. anche: TARANTOLE.

Bibliografia

Giunchi G., Sorice F., *Malattie infettive*, 1973, Vallardi, Milano.
Huang T. T., Lynch J. B., *Ann. Surg.*, 1974, **179**, 598.
McNair T. J., *Chirurgia d'urgenza di Hamilton Bailey*, 1976, Universo, Roma, p. 72.
Paton B. C., *Surg. Clin. North Am.*, 1963, **43**, 537.
Ramming K. P., *Bites and Stings*, in Sabiston D. C. jr. ed., *Davis-Christopher Textbook of Surgery*, 1972, Saunders, Philadelphia.

MARIA LUIGIA PENNIELLO

MORTALITÀ

F. *mortalité*. - I. *mortality*. - T. *Mortalität*; *Sterblichkeit*. - S. *mortalidad*.

La mortalità o, anche, il quoziente di m., è generalmente il rapporto tra il numero di morti verificatosi durante l'anno e la popolazione a metà anno, rapportata a 1000:

$$\frac{\text{numero di morti verificatosi durante l'anno}}{\text{popolazione a metà anno}} \times 1000$$

Questo rapporto misura la m. *generica*, non esprime in maniera esatta le reali condizioni di una popolazione e non è quindi adatto ad istituire confronti nello spazio o nel tempo.

A tal fine si deve ricorrere al calcolo di indici *specifici* di m. per età, per sesso e alla correzione dei quozienti generici con particolari metodi (popolazione tipo, etc.).

La m. infantile è, per definizione, la m. nel primo anno di vita, e si esprime dividendo il numero dei morti entro l'anno per il numero dei nati vivi ragguagliato a 1000:

$$\frac{\text{numero annuale di morti nel 1° anno}}{\text{numero annuale di nati vivi}} \times 1000$$

V. anche: STATISTICA SANITARIA.

RED.

MORTE

F. *mort.* - I. *death.* - T. *Tod.* - S. *muerte.*

SOMMARIO

MORTE BIOLOGICA

La morte viene ordinariamente definita come l'arresto dell'attività vitale dell'organismo. Tale arresto può essere provocato non soltanto da cause esterne all'organismo, ma anche da alterazioni che hanno luogo nelle cellule, indipendentemente dagli agenti esterni, e che ne deprimono la capacità funzionale prima di abolirla interamente. Queste alterazioni, che verosimilmente sono prodotte da azioni lente ma inevitabili dei prodotti del catabolismo organico, si stabiliscono gradatamente nel corso della vita, in alcuni esseri più rapidamente, in altri più lentamente, ma fatalmente in tutti, e diconsi alterazioni senili (V. SENESCENZA; V. anche: GERONTOLOGIA, *il processo di invecchiamento*).

Gli esseri viventi, infatti, animali e piante, vivono per un periodo più o meno lungo di tempo e poi muoiono. All'infuori dei Protozoi e degli altri organismi unicellulari, per i quali non c'è distinzione tra la m. della cellula e la m. dell'organismo, ogni altro essere vivente può invecchiare e morire senza che ciò implichi necessariamente che tutte le cellule del corpo invecchino e muoiano. È necessario, quindi, considerare da una parte l'età e la m. dell'organismo intero e dall'altra l'età e la m. delle singole cellule. Non vi è dubbio, tuttavia, che tra le prime e le seconde esista uno stretto legame: la m. di un animale è certamente legata alla m. di alcune cellule che lo costituiscono e la m. di alcuni elementi cellulari, che hanno un ufficio particolarmente importante nell'organizzazione funzionale dell'organismo, può provocare la m. di tutte le altre cellule del corpo.

Quantunque sia vero che la tendenza alla senescenza sia un attributo generale del protoplasma, alcune cellule hanno la proprietà di sfuggire alla m. con frequenti divisioni e possono, quindi, essere considerate immortali.

Per Weismann, ad es., il processo che mediante una divisione porta alla fine della vita individuale di una ameba, per dare origine a due nuovi individui, «non può essere, in verità, chiamato morte. Dov'è il corpo morto? Che cosa è che muore? Nulla muore: semplicemente il corpo dell'animale si divide in due parti uguali, aventi la stessa costituzione».

L'opinione di Weismann, circa l'immortalità dei Protozoi, fu a lungo discussa per i Ciliati. Si obiettò, ad es., che il paramecio non può continuare a dividersi asessualmente per un numero indefinito di generazioni e che i ceppi muoiono se non interviene, a un certo momento, la coniugazione. In seguito, tuttavia, Woodruff dimostrò che si poteva coltivare indefinitamente una coltura di paramecio, senza dover ricorrere alla coniugazione: la coltura iniziata nel 1907, nel 1932 aveva già prodotto 15.300 generazioni e 21.800 ca. nel marzo del 1943.

Nella coltura di Woodruff viene impedito il processo di coniugazione; tuttavia, periodicamente ha luogo una complessa riorganizzazione all'interno del nucleo (*endomissi*).

Nelle amebe si ammette (Johnson; Halsey) che le divisioni cellulari possano continuare indefinitamente senza l'intervento di una fase sessuata.

Nonostante l'opinione di Weismann, che i Protozoi differiscano dai Metazoi per essere immortali, Child afferma che non è certo che tutti gli organismi multicellulari necessariamente muoiano: molti di essi, sia vegetali sia animali, possono sfuggire alla m. mediante la riproduzione e il ringiovanimento, esattamente allo stesso modo dei Protozoi. Così il platelminta *Planaria dorotocephala* va incontro a una scissione approssimativamente come il paramecio e questo processo può continuare indefinitamente. Se il paramecio è da considerare immortale, conclude Heilbrunn, ciò vale anche per la planaria. La planaria non è l'unico metazoo che può dividersi asessualmente per periodi indefiniti; altri vermi e alcuni anemoni di mare hanno la stessa proprietà.

Anche le cellule degli animali più elevati possono sfuggire alla m. allorché vengano coltivate *in vitro*, in condizioni che ne favoriscano frequenti divisioni.

A parte questa sopravvivenza artificiale di loro cellule in coltura, fuori dell'organismo, i viventi più complessi ed evoluti non possono sfuggire in alcun caso alla m. dell'individuo, ma possono solo sopravvivere come specie. Ciò vale anche nel caso della conservazione di gameti a bassa temperatura (banche del seme, V. FECONDAZIONE ARTIFICIALE, VI, 1062).

La durata della vita si può considerare, approssimativamente, fissa per ogni specie animale, nel senso che per ogni specie essa ha un limite massimo, che non può essere sorpassato. Tale limite per alcuni animali è più netto che per altri.

Così nei Mammiferi e negli Uccelli, che cessano di crescere quando hanno raggiunto la maturità sessuale, c'è più uniformità nella durata della vita che nei Pesci che continuano a crescere finché vivono. I Pesci man mano che invecchiano diventano più torpidi e il termine della loro vita è, di solito, il risultato di un accidente.

Non è sempre possibile ottenere dati esatti concernenti la durata della vita delle varie specie animali. La tab. I è ripresa dalle *Tabulae Biologicae*: per i Mammiferi è indicata anche la durata del periodo di gestazione. La maggioranza dei dati si riferiscono ad osservazioni fatte nei giardini zoologici.

Per quanto riguarda i Mammiferi la durata della vita è, in genere, più lunga in quelli aventi un periodo più lungo di gestazione. Questo rapporto, tuttavia, non si osserva in tutti: così, ad es., il castoro, in cui la gestazione dura 42 giorni, vive più a lungo del maiale, della pecora, del gatto e di altri animali nei quali la gestazione dura molto più a lungo.

Negli Uccelli non sembra esserci correlazione tra durata della vita e durata del periodo di incubazione.

Per gli animali a sangue caldo si ammette generalmente che la durata della vita sia più lunga in quelli di maggiore mole corporea. Secondo Rubner ciò sarebbe dovuto al fatto che negli animali di maggior mole i valori del metabolismo basale (per unità di peso corporeo) sono più bassi che in quelli di mole minore.

Un'alimentazione sufficiente ed equilibrata, ma non abbondante fin dai primi periodi di vita, provoca nel ratto un accrescimento più lento, ma senza alterazioni. Aumentando dopo alcuni mesi l'apporto alimentare, l'animale raggiungerebbe le dimensioni corrispondenti all'età e presenterebbe poi una durata di vita maggiore di oltre un anno rispetto agli animali riccamente nutriti fin dalla nascita (V. N. Nikitin, citato da A. Comfort, 1961).

Negli animali a sangue freddo, invece, la durata della vita non è funzione della mole corporea.

Abbiamo detto che la m. viene ordinariamente definita come l'arresto dell'attività vitale dell'organismo. Nel concetto di m. c'è insito il postulato dell'irreversibilità di questo evento. Si hanno, negli esseri viventi, innumeri esempi di arresto reversibile del metabolismo, dovuto alla mancanza di condizioni necessarie al suo svolgimento: la vita riprende, in questi casi, allorché tornano a manifestarsi le condizioni ottimali di ambiente. Esistono, quindi, organismi che hanno *vita latente*, cioè allo stato potenziale. Questo vediamo chiaramente avvenire nei batteri, nei semi, nei Protozoi e persino in individui appartenenti a specie ad organizzazione più elevata. Ad es., negli Anfibi e nei Pesci è possibile provocare l'arresto delle manifestazioni vitali, abbassando gradualmente la temperatura interna di essi fino a valori di parecchi gradi sotto lo zero; è possibile mantenere l'animale per lungo tempo in queste condizioni e poi osservare la ricomparsa delle manifestazioni vitali riportando molto lentamente la sua temperatura corporea ai valori normali (v. IBERNAZIONE).

Un fenomeno analogo è quello della m. apparente, che si può osservare anche nell'uomo. Lo stato di m. apparente può durare persino parecchie ore e può trarre in inganno anche il medico. È noto che taluni individui, per es., i fachiri indiani, possono, con uno sforzo di volontà, sospendere le manifestazioni esteriori della vita: riescono cioè a mettersi in stato di m. apparente.

Tra la m. apparente che possono presentare gli animali superiori e la vita latente degli organismi più semplici esiste una differenza sostanziale, rappresentata dal fatto che, mentre nella vita latente le manifestazioni vitali risultano del tutto sospese, nella m. apparente degli animali superiori e dell'uomo le funzioni fondamentali della vita sono ridotte moltissimo, ma non del tutto abolite. Così in un uomo in stato di catalessi, sia pure profonda e prolungata, un esame attento potrà permettere di rilevare qualche raro movimento respiratorio e qualche rivoluzione cardiaca e dimostrare la persistenza, sia pure in misura ridotta, della circolazione sanguigna e linfatica. È possibile, ad es., mediante l'iniezione sottocutanea di una soluzione molto diluita di fluoresceina, distinguere i casi di m. reale da quelli di m. apparente: nei primi la sostanza colorata si diffonde soltanto ai tessuti più vicini al punto di iniezione; nei secondi, invece, dopo un tempo più o meno lungo, si vedrà colorarsi la sclerotica (Sacerdotti).

I segni della m. nell'uomo e nei Mammiferi sono rappresentati dalla cessazione dei movimenti respiratori, dall'arresto del battito del cuore, dalla scomparsa dell'attività riflessa; inoltre la temperatura corporea tende pro-

TAB. I. DURATA DELLA VITA DI ALCUNI MAMMIFERI E DI ALCUNI UCCELLI
(da Heilbrunn L. V., *General Physiology*, 1947, Saunders, Philadelphia)

Nome comune	Nome scientifico	Durata del periodo di gestazione (Mammiferi) o di incubazione (Uccelli), in giorni	Durata comune della vita in anni	Durata massima in anni
Uomo	*Homo sapiens*	280	70-80	110?
Scimpanzé	*Troglodytes niger*	260	15-20	> 30
Scimmia	*Macacus sinicus*	160 (210)	12-14	
Gatto	*Felis domestica*	56	9-10	
Leone	*Felis leo*	105	20-25	40?
Cane	*Canis familiaris*	60	10-12	34
Orso	*Ursus maritimus*	240	40-50	
Topolino	*Mus musculus*	21 (23)	3-3,5	
Ratto	*Epimys decumanus*	21	2,5	
Castoro	*Castor fiber*	42	20-25	50?
Coniglio	*Lepus cuniculus*	30	5-7	
Cavia	*Cavia cobaia*	63	4-5	
Bove	*Bos taurus*	285	20-25	30
Pecora	*Ovis aries*	150	10-15	20
Capra	*Capra hircus*	150	12-15	19
Renna	*Rangifer tarandus*	240	16	
Cammello	*Camelus (dromedarius)*	360-400	25-45	50
Maiale	*Sus scrofa*	120	16 ca.	27
Ippopotamo	*Hippopotamus amphibius*	210-250	40	
Rinoceronte	*Rhinoceros (unicornis)*	510-550	40-45	
Cavallo	*Equus caballus*	330-350	40-50	62
Elefante	*Elephas indicus*	615-628	70	98
Balena	*Balaena mysticetus*	360?	molte centinaia?	
Avvoltoio	*Gyps fulvus*		118	
Aquila	*Aquila chrysaetes*		104	
Canarino	*Fringilla canaria*		24	
Colombo	*Columba livia*	17-19	50	
Gallo	*Gallus domesticus*	20-22	20	
Anitra	*Anas boschas*	26-30	50	
Oca	*Anser cinereus*	28-31	80	
Struzzo	*Struthio camelus*		50	
Gufo	*Bubo bubo*			68

gressivamente ad equilibrarsi con quella dell'ambiente; nella muscolatura scheletrica si manifesta un particolare tipo di contrattura: il *rigor mortis*.

La cessazione protratta dei movimenti respiratori può essere da sola causa di m. nell'uomo poiché il lento e limitato scambio gassoso che può aversi per diffusione nelle vie aeree è del tutto insufficiente alle necessità metaboliche dell'organismo.

Nell'uomo, e negli animali omeotermi in genere, l'arresto della circolazione ha effetti pronunciati su tutte le parti del corpo; però anche nell'uomo non tutte le cellule dell'organismo cessano di vivere immediatamente. Alcuni neuroni del sistema nervoso centrale cessano di funzionare entro 1 o 2 min dall'arresto della circolazione; i nervi motori possono rimanere eccitabili per 1-2 h (Alvarez). (V. sotto: *morte cerebrale*).

Se i capelli e le unghie continuino a crescere dopo la m. o se la crescita dei peli sia apparente e rappresenti semplicemente l'effetto della coartazione dei tessuti cutanei è una questione molto dibattuta. Secondo Verworn il movimento delle ciglia dell'epitelio della trachea e dei bronchi continua per alcuni giorni dopo che il cuore ha cessato di battere; i leucociti possono continuare ad essere attivi per periodi di tempo di durata anche maggiore. Così nelle diverse cellule dell'organismo l'attività vitale si arresta dopo periodi di tempo di varia durata dalla m. dell'individuo. Queste differenze sono ancora più marcate negli animali a sangue freddo.

La m. dell'individuo può essere improvvisa oppure preceduta da un periodo durante il quale le principali funzioni dell'organismo diventano progressivamente sempre meno efficienti. Tale periodo si dice *agonico*. Esso è caratterizzato da obnubilamento più o meno intenso del sensorio, talvolta interrotto da momenti di lucidità mentale; da diminuzione del tono dei muscoli e comparsa in essi di fascicolazioni e fibrillazioni; da cianosi della cute e delle mucose, per lo stato di ipossiemia determinato dalla diminuita attività circolatoria e respiratoria. La bocca è semiaperta, le palpebre superiori cadenti, il naso profilato: l'espressione del volto ne risulta caratteristicamente modificata (*facies hippocratica*). Il respiro diventa irregolare, in genere superficiale; compaiono periodiche inspirazioni profonde: talvolta si osserva il tipico respiro periodico di Cheyne-Stokes. I bronchi e la trachea si riempiono di muco, che, per la debolezza dei muscoli respiratori e per l'aumentata soglia di eccitabilità dei recettori delle zone riflessogene, non viene espulso, dando così origine al tipico rantolo agonico. Difficile diventa pure la deglutizione; si ha insufficienza degli sfinteri e perdita di feci e di urina. L'attività cardiaca va sempre più affievolendosi e il polso si fa frequentissimo e a volte aritmico. La temperatura del corpo generalmente si abbassa anche quando la malattia ha carattere febbrile; in alcuni casi, invece, aumenta (ad es. nel tetano) e tale aumento può persistere anche dopo la m. La vista in genere è conservata fino quasi agli ultimi momenti di vita: il senso che scompare per ultimo è l'udito e l'ultimo riflesso che si può evocare è il congiuntivale.

Bibliografia

Comfort A., *Sci. Am.*, 1961, **205** (2), 108.
Halsey M., *J. Exp. Zool.*, 1936, **74**, 167.
Johnson J. L., *Arch. Protistenk*, 1930, **71**, 463.
Sacerdotti C., *Patologia generale*, 1937, UTET, Torino.
Weismann A., *The Duration of Life*, in Poulton W., Schonland A., Shipley H., *Essays Upon Heredity and Kindred Biological Problems*, 1, 1891, 2 ed., Oxford Univ. Press, London.
Woodruff M. F. A., *Trans. Am. Microsc. Soc.*, 1932, **51**, 196.
Woodruff M. F. A., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1943, **29**, 135.

ALDO GIACHETTI

MORTE CLINICA

SOMMARIO

Generalità

La m. clinica, o apparente, esprime semplicemente un giudizio clinico sulle funzioni in atto dell'organismo, ma non sulle sue capacità di recupero.

Essa è tale se reversibile per effetto di interventi tecnico-strumentali e farmacologici i quali, poiché possono successivamente progredire, danno al concetto di m. clinica un significato relativo ed immediato nel tempo, senza, cioè, nessuna ipoteca per l'avvenire.

La m. biologica (v. sopra) esprime, invece, una valutazione assoluta sull'attività funzionale delle cellule, dei tessuti, degli organi e dell'organismo il cui danno è tale da non essere in alcun modo recuperabile.

M. clinica e m. biologica, perciò, esprimono processi distinti, ma in continuità tra di loro, separati solo a un dato punto detto del non-ritorno, il quale esiste, ma non può essere stabilito una volta per tutte. Questa valutazione, la quale contribuisce a chiarire gli aspetti fondamentali della m., è di grande valore per un giudizio umano, ma anche per giustificare gli sforzi atti a contrastare il processo che si svolge. La separazione ha anche valore scientifico, perché indica il punto da cui partire per individuare il momento della rottura grave dei meccanismi fondamentali della vita, comprenderne i momenti principali e cercare di riportarli ancora nel senso della loro ricomposizione. Il maggiore impegno della ricerca biologica e medica ha il fine principale di prolungare la vita e allontanare la m.: questo compito va inteso come sforzo da compiere in tutto l'arco dell'esistenza, anche quando gli spazi rimasti sono ridotti e le possibilità minori.

Si è così accertato che la m., in apparenza, si manifesta tutta d'un tratto, ma in realtà è contraddistinta da momenti diversi riferiti all'organo che manifesta il primo e il maggior difetto funzionale capace di squilibrare e disorganizzare l'insieme dei processi biologici. La m. va perciò considerata come la dissoluzione dell'unità organica, che si verifica a stadi e assume la configurazione di un processo che ha una sua definita specificazione da rintracciare nei maggiori organi, principalmente cuore e cervello.

Morte cardiaca

L'arresto di cuore, da sempre, ha rappresentato, il primo e il più importante segno di m., anche perché l'assenza dei polsi periferici e dei battiti cardiaci è di facile diagnosi e di immediata verifica.

L'elettrocardiografia ha dimostrato che l'accertamento della m. cardiaca non è però così semplice e che per effettuarlo non sono sufficienti quei due segni, perché si può avere assenza dei polsi periferici e dei battiti cardiaci in presenza di attività disorganizzata del muscolo cardiaco per fibrillazione ventricolare, o anche in presenza di contrazioni ritmiche apparentemente normali, ma incapaci funzionalmente di assicurare il circolo sanguigno.

In queste condizioni l'arresto circolatorio indica solo un momento funzionale temporaneo, perché con particolari stimoli è rapidamente reversibile.

Questi fatti indicano che arresto cardiaco e m. cardiaca rappresentano due condizioni differenti e che per la loro definizione occorrono precisazioni da rintracciare negli stadi funzionali premortali, al di là dei quali si può esprimere un giudizio di m. irreversibile. Essi sono:

1) l'asistolia con dissociazione elettromeccanica;
2) l'asistolia con fibrillazione ventricolare;
3) l'asistolia dinamica.

Asistolia con dissociazione elettromeccanica

È caratterizzata dall'assenza di ogni attività meccanica del cuore con persistenza dell'attività elettrica, per una grave perturbazione dell'accoppiamento eccitazione-contrazione sempre presente nel muscolo cardiaco in funzione. Si riscontra nella m. da emorragia e nell'annegamento.

I meccanismi che possono essere alla base della dissociazione elettromeccanica sono molteplici. Principali sarebbero le alterazioni elettrolitiche provocate dalla diminuzione dello ione calcio, la cui mancanza, nel sangue o nel liquido di perfusione del cuore, rende inefficace l'attività meccanica della fibra cardiaca.

La stimolazione vagale può essere un altro fattore: esso sarebbe in causa principalmente nella m. da annegamento.

Asistolia con fibrillazione ventricolare

È l'arresto di cuore che nell'uomo si verifica nel 90% delle m. per malattie coronariche. Sua caratteristica principale è la mancata contrazione coordinata e sincrona delle fibre cardiache e la consecutiva perdita della contrazione delle singole cavità cui fa seguito la repentina caduta della gittata cardiaca.

La fibrillazione può, all'ispezione, assumere le forme ondulatoria, convulsiva e tremula. Il cuore può apparire rilasciato e flaccido se la fibrillazione è debole; apparirà, invece, contratto, solcato da profonde, rapide e mutevoli contrazioni quando la fibrillazione è intensa.

Il tracciato elettrocardiografico è caratteristico: al posto dei complessi atrioventricolari si avranno onde di contrazione molto rapide ed irregolari.

Responsabili dell'asistolia con fibrillazione ventricolare possono essere i disordini umorali. L'iniezione di cloruro di potassio agisce deprimendo la ritmicità, la contrattilità e l'eccitabilità della fibra cardiaca: più precisamente, la maggiore influenza deriverebbe dallo squilibrio nel rapporto Na/K.

Negli animali annegati sperimentalmente in acqua dolce l'asistolia con fibrillazione ventricolare rappresenta la forma più frequente di arresto cardiaco. Il fenomeno si verifica solo quando l'inondazione dei polmoni è massiva e si ha abbondante penetrazione di acqua nel circolo ematico. Se la quantità di acqua di annegamento non supera i 15 ml per kg di peso corporeo, l'arresto cardiaco avviene come nelle altre m. da ipossia grave, cioè in asistolia con dissociazione elettromeccanica.

Un ulteriore fattore che contribuisce alla fibrillazione ventricolare è l'ipossia, responsabile di un insufficiente apporto di O_2 nel muscolo cardiaco e che causa instabilità elettrica. La patogenesi della fibrillazione ventricolare è stata spiegata in molti modi. L'ipotesi più accreditata è quella del *circus movement*, che attribuisce l'aritmia al fatto che gli stimoli non seguono, come di norma, il sistema di conduzione atrioventricolare, ma decorrono alla superficie del cuore sotto forma di onde circolari. Altri pensano che alla base della fibrillazione ventricolare vi sia un automatismo eterotopico che provocherebbe l'insorgenza di stimoli multipli e da punti diversi del sistema di conduzione. Secondo un'ulteriore interpretazione del fenomeno, la fibrillazione, pur essendo principalmente dovuta all'alterata trasmissione e ricezione degli impulsi, andrebbe messa in rapporto anche con la diminuita capacità contrattile delle differenti fibre miocardiche, le quali sarebbero, quindi, incapaci di una risposta motoria unitaria.

Asistolia dinamica

È la terza forma di arresto di cuore ed è caratterizzata dalla mancanza di qualsiasi fenomeno elettrico e meccanico. L'asistolia dinamica può assumere due aspetti: *a*) asistolia adinamica; *b*) asistolia iperdinamica.

a) *Asistolia adinamica.* – Si presenta con cuore flaccido rilasciato, riempito di sangue e di colorito cianotico. Il tracciato elettrocardiografico è rappresentato da una linea piatta isoelettrica. L'asistolia adinamica si verifica come fenomeno tardivo dell'arresto di cuore e rappresenta uno stadio più avanzato delle fasi del cuore morente.

b) *Asistolia iperdinamica.* – Il cuore è contratto, di consistenza dura, quasi lignea, vuoto di sangue; è anche definita asistolia da *rigor* cadaverico. Compare dopo folgorazione e rappresenta la vera condizione terminale della m. cardiaca.

Tutte queste fasi terminali dell'attività cardiaca, che rappresentano i molti aspetti che la m. clinica può assumere, non sono segni definitivi della m. irreversibile o biologica, se non dopo che le pratiche rianimative esistenti abbiano fallito.

L'arresto cardiaco, comunque avvenga, rimane solo un fenomeno clinico e perciò reversibile, fin quando non si sia dimostrato che non può più essere vinto o superato. Quando ciò avviene, il processo è definito m. biologica cardiaca, da non confondere con la m. dell'organismo, ed è caratterizzato da alterazioni degenerative delle fibre miocardiche.

Morte cerebrale

Le considerazioni sulla m. cardiaca valgono, almeno in parte, anche per la m. cerebrale, la quale, contrariamente a quanto in passato si pensava, non ha dei tempi fissi, ma è subordinata alle possibilità rianimative che si hanno a disposizione. L'arresto della funzione cerebrale in seguito ad arresto circolatorio è, infatti, un fenomeno che non avviene istantaneamente, ma per gradi, perché il cervello

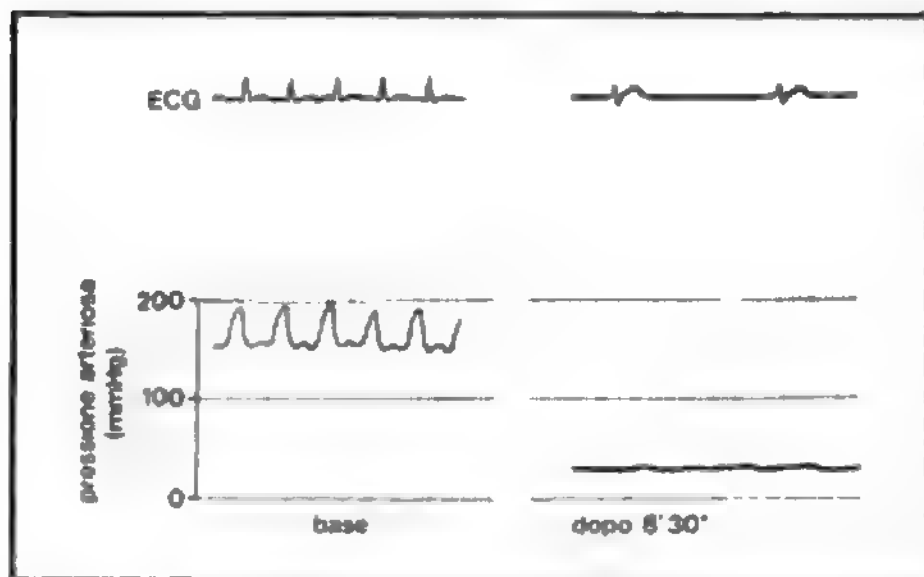



Fig. 1. Esperimento eseguito su cane morto per annegamento con acqua dolce. (*Da Manni et al.*).

è, funzionalmente, costituito da un insieme di attività parziali le quali, anche quando si esprimono contemporaneamente, sono tra loro differenti, pur se interdipendenti.

Quando la m. si verifica, l'attività integrata tra le varie componenti strutturali del cervello e la loro unità funzionale vengono meno. Al centro di questa integrazione sta l'attività corticale cerebrale, la cui funzione, quando scompare, manifesta l'iniziale dissoluzione dell'organo. Perciò la m. clinica cerebrale inizia con l'estinzione dell'attività corticale; poi vengono meno le altre funzioni, mentre la loro successiva riapparizione e ricomposizione, in caso di recupero, avviene secondo uno schema direttamente o indirettamente in rapporto alle fasi di sviluppo che il cervello ha attraversato prima di raggiungere la sua attuale evoluta struttura. L'ipossia, infatti, colpisce dapprima le strutture nervose filogeneticamente più recenti e successivamente quelle più antiche, le cui attività funzionali ricompaiono per prime nel processo rianimativo.

Una giustificazione di questo fenomeno probabilmente risiede nel fatto che l'ipossia acuta grave non altera allo stesso grado i vari segmenti encefalici, perché le aree filogeneticamente più recenti, come la corteccia cerebrale e quella cerebellare, hanno un più alto bisogno energetico e, perciò, consumano più ossigeno. Il centro del respiro, l'area di più antica formazione, può continuare, invece, a funzionare anche quando la corteccia è gravemente compromessa nella sua funzione e struttura.

Quando è il cervello ad essere per primo coinvolto dal processo della m. e a venir meno di fronte all'avvenimento ipossico-ischemico, non sono però la coscienza o l'intelletto ad essere menomati per primi, come è stato provato da Rossen *et al.* in uno studio compiuto su quasi 140 soggetti giovani. Questi AA., provocando l'interruzione del circolo cerebrale mediante collare pneumatico, notarono che il primo segno neurologico che si manifesta già dopo 5 sec o poco più dall'arresto del circolo cerebrale sarebbe la scomparsa dei movimenti degli occhi, che si fissano in posizione centrale. Il centro oculomotore sembra perciò quello più sensibile all'ipossia. Successivamente compaiono convulsioni di tipo tonico-clonico, talvolta generalizzate, e parestesie sotto forma di formicolii o di trafitture che colpiscono gli arti superiori e inferiori. A 10 sec dall'arresto del circolo cerebrale, il quadro clinico è caratterizzato da stordimento, ptosi palpebrale, rotazione dei globi oculari verso l'alto, caduta del capo all'indietro e perdita di coscienza. Questa in alcuni soggetti è preceduta dal restringimento del campo visivo fino all'amaurosi. Se l'arresto supera i 100 sec si ha scomparsa del riflesso corneale, si manifestano riflessi patologici, come il segno di Rossolimo e quello di Babinski, scompare il tono degli sfinteri, con perdita delle feci e delle urine.

I quadri riportati rappresentano le molte fasi attraverso le quali il cuore e il cervello morenti passano; essi non consentono, di per sé, di segnare una netta e sicura separazione tra m. clinica e m. biologica dell'organismo. Questa distinzione non la si può ottenere neppure con i sofisticati strumenti oggi disponibili, proprio perché manca un limite assoluto, sicuro e inequivocabile cui riferirsi; limite che si trova, invece, nelle pratiche rianimative, l'esito delle quali rappresenta la vera misura del fenomeno della m. clinica.

La definizione di m. va perciò considerata, secondo chi scrive, come un concetto relativo all'ambiente nel quale l'evento accade, alle pratiche rianimative delle quali si dispone e ai progressi che nella rianimazione verranno col tempo compiuti.

Pur consapevoli delle grandi difficoltà esistenti per una precisa e indiscutibile definizione dei confini fra m. clinica e m. biologica, molti studiosi hanno tentato di individuare quelle condizioni che permettono, in campo pratico, un'accettabile discriminazione fra le due e, conseguentemente, la possibilità di prendere decisioni di grande peso medico, morale e sociale con il minimo margine di errore possibile. Questo aspetto, che investe i problemi di prelievo di organi per trapianto, di disponibilità di impianti ospedalieri per i casi recuperabili, di situazioni umane gravemente traumatizzanti, concerne essenzialmente i criteri per la diagnosi di m. cerebrale ed è stato analizzato nella conferenza dei Royal Colleges e delle Facoltà del Regno Unito (1976) di cui riportiamo le conclusioni.

Criteri per la diagnosi di morte cerebrale

Condizioni nelle quali la diagnosi di m. cerebrale deve essere presa in considerazione. – Sono le seguenti.

1) Il paziente è in coma profondo:

a) non vi è sospetto che questo stato sia dovuto a farmaci depressivi;

b) deve essere esclusa una ipotermia primaria come causa del coma;

c) devono essere esclusi disturbi endocrini e metabolici che possono essere responsabili del coma o contribuire alla sua comparsa.

2) Il paziente è sotto ventilazione artificiale, perché la respirazione spontanea è diventata inadeguata, o è cessata del tutto (farmaci miorilassanti o di altro tipo devono essere esclusi come causa dell'insufficienza respiratoria).

3) Non vi devono essere dubbi che le condizioni del paziente siano dovute a un danno cerebrale strutturale irrimediabile. Va completamente accertata la diagnosi del danno che conduce alla m. cerebrale.

Conferma della diagnosi di morte cerebrale. – Tutti i riflessi troncoencefalici sono assenti:

1) le pupille sono immobili anche sotto stimolo luminoso;

2) non vi è riflesso corneale;

3) i riflessi oculovestibolari sono assenti;

4) non si possono provocare risposte motorie nelle aree di distribuzione dei nervi cranici in seguito a stimolazione adeguata in un'area somatica;

5) non vi è riflesso del vomito; non vi è risposta alla stimolazione bronchiale provocata con un catetere da aspirazione introdotto in trachea;

6) non si verificano movimenti respiratori quando il paziente è staccato dal respiratore meccanico per un periodo abbastanza lungo da essere sicuri che la pressione parziale di CO_2 nelle arterie abbia superato la soglia del centro respiratorio.

L'intervallo con cui si esplorano queste risposte deve dipendere dalla patologia primaria e dal decorso clinico della malattia. In alcune condizioni l'esito non è chiaro: in questo caso si raccomanda che l'esame sia ripetuto. La frequenza con cui le esplorazioni vengono ripetute dipende dall'andamento delle condizioni del paziente e la ripetizione può essere protratta fino a 24 h.

In caso di integrità dei riflessi spinali va rilevato che la funzione del midollo spinale può persistere anche dopo lesioni che distruggono irrimediabilmente tratti circoscritti del midollo.

Per quanto sia generalmente accettato il concetto che l'EEG non è indispensabile per l'accertamento della m. ce-

rebrale, ciò nonostante l'EEG piatto persistente per un periodo di oltre 12 h depone per la diagnosi di m. cerebrale (V. CADAVERE; TRAPIANTI).

La temperatura corporea non deve essere al disotto dei 35 °C quando le suddette prove vengono eseguite.

Quando la diagnosi dell'affezione primaria è dubbia è necessario consultare un neurologo o un neurochirurgo. La decisione di sospendere l'assistenza può essere presa solo dopo che tutte le condizioni sopra elencate sono state pienamente rispettate. Essa può essere presa dal consulente che è responsabile del malato e da un altro medico. In assenza del consulente, è sufficiente il suo sostituto, purché abbia almeno 5 anni di laurea e una adeguata esperienza di questi casi, e purché partecipi alla decisione un secondo medico.

Cenni sulla rianimazione

Riferiamo brevemente in questa sede alcune notizie fondamentali sulla *rianimazione*, rimandando per maggiori dettagli alla voce relativa (V. RIANIMAZIONE).

Rianimazione cardiaca meccanica, farmacologica e strumentale

Il cuore, pur non essendo sempre il primo a morire, rappresenta l'organo sul quale bisognerà incentrare sollecitamente i maggiori sforzi rianimativi, i quali dispongono di almeno tre metodiche da impiegare singolarmente o associate tra loro; cioè: l'assistenza meccanica, l'assistenza farmacologica, la stimolazione elettrica.

Assistenza cardiaca meccanica. – Essenziale, e perciò compito primario, è l'attivazione della circolazione del sangue per assicurare un'adeguata perfusione di tutti gli organi, in primo luogo del cervello, del cuore e del rene.

La rianimazione cardiaca dispone di due metodiche: il *massaggio cardiaco* esterno e quello interno. Entrambi assicurano una sufficiente azione espulsiva del cuore e perciò hanno un indiscusso impiego, anche se ciascuno ha pregi e difetti.

Il *massaggio cardiaco esterno* è di facile esecuzione, non richiede una particolare perizia tecnica e quindi trova impiego in qualsiasi ambiente e nelle più differenti situazioni.

Il *massaggio cardiaco interno* richiede, invece, l'apertura del torace, e per essere eseguito ha bisogno di ambienti idonei, di adatta strumentazione e di personale capace. Dà il vantaggio di valutare, con l'ispezione e la palpazione, lo stato obiettivo del cuore, di accertare se l'asistolia è dovuta a fibrillazione ventricolare, di conoscere il tono del muscolo cardiaco; consente, inoltre, di ottenere un migliore, e talvolta più efficiente, effetto sistolico.

Assistenza farmacologica. – La ripresa dell'attività cardiaca dopo arresto necessita, spesso, non solo della riattivazione del circolo coronarico, ma anche di presidi farmacologici, perché la fibra cardiaca, in condizioni di ipossia grave, va incontro ad alterazioni metaboliche che la rendono non idonea a reagire agli stimoli. L'impiego di farmaci, in questa situazione, diventa la premessa per il recupero dell'attività automatica cardiaca, perché esistono sostanze che influiscono sulle capacità funzionali della fibra miocardica.

I farmaci cardiotonici adrenergici, come l'adrenalina, la noradrenalina, il metaraminolo e altri, anche se con meccanismi differenti, tendono generalmente a potenziare l'attività del cuore agendo sulla frequenza cardiaca e sulla reattività e contrattilità del miocardio. Le sostanze cardiotoniche metaboliche, come il calcio, il potassio, il glicoso, sono impiegate come integratori dell'attività dei farmaci cardiotonici.

Rianimazione elettrica. – L'impiego associato di farmaci e di sostanze cardiotoniche ed il massaggio cardiaco non sempre sono capaci di assicurare la ripresa dell'attività cardiaca, specie se ci si trova in presenza di fibrillazione ventricolare. In questa situazione il recupero funzionale del cuore si può ottenere con la stimolazione immediata e massiva di tutto il miocardio, mediante una scarica elettrica, che può essere effettuata con corrente continua o alternata, che causa la depolarizzazione di tutte le fibre cardiache e la riattivazione del *pacemaker* senoatriale. I defibrillatori a impiego diretto sul cuore, oppure sul torace, hanno segnato un altro passo nella rianimazione cardiaca ed hanno spostato più avanti il concetto di m. clinica o apparente.

Rianimazione cerebrale

L'antica nozione che la m. cerebrale è definitiva dopo 4-5 min di ipossia grave e che la rianimazione è indipendente, entro certi limiti, dalla riattivazione del circolo, non è oggi più valida. Esistono, infatti, numerosi esempi di recupero delle funzioni cerebrali, anche dopo tempi lunghi, e ricerche sperimentali dalle quali si evince che il cervello ha tempi, meccanismi e modi propri di ripresa.

Il recupero delle funzioni cerebrali, all'opposto di quanto accade per il cuore, può avvenire anche dopo mesi, procede a tappe e segue un andamento inverso a quello con cui si verifica il processo di estinzione delle attività cerebrali.

La sperimentazione sugli animali, inoltre, ha provato che esiste una stretta interdipendenza tra l'attività cardiaca e quella cerebrale e che non si ha ripresa cerebrale se non si ottiene una stabile, sostenuta funzione cardiocircolatoria e reciprocamente non si ottiene quest'ultima se non in presenza di una stabile ripresa bulbospinale.

Rianimazione respiratoria

È essenzialmente in funzione della ripresa cerebrale, anche se la strumentazione meccanica consente l'attivazione autonoma di questa funzione, anche per tempi lunghi. I respiratori automatici altamente perfezionati e largamente impiegati consentono di ottenere artificialmente un recupero dell'attività respiratoria, la quale può integralmente sostituire quella automatica propria.

Rianimazione metabolica

È l'ultima in ordine di tempo, ma non di minore importanza, poiché la m. si accompagna sempre a squilibri umorali che, di per sé, sono sufficienti a renderla irreversibile.

La correzione degli squilibri acidobasici, idroelettrolitici ed energetici è perciò il complemento indispensabile di ogni pratica rianimatoria.

Prospettive della rianimazione da morte clinica

Le metodiche rianimative oggi largamente impiegate nella pratica clinica hanno avuto il merito di consentire il recupero di molte vite umane e di avere esteso ai processi della m. il concetto della relatività. Perciò guardare oggi in prospettiva e intravedere progressi per la conquista di altri stadi finora considerati irreversibili non è più obiettivo improponibile. Alla loro conquista sono volte le ricerche intese a rendere possibile un'assistenza cardiocircolatoria meccanica prolungata, che consenta la riparazione dei danni causati dal processo anossico della m. clinica, e a realizzare meccanismi di depurazione che liberino l'organismo dai materiali tossici e riconducano in equilibrio liquidi ed elettroliti.

In sintesi, il fenomeno della m. va riconsiderato alla luce delle possibilità offerte dalla rianimazione; ciò non significa riprendere e riadattare il concetto epicureo «la morte è la non vita», ma dare una misura attuale, moderna, di esso, cioè: «la morte sta là dove la rianimazione più non può».

Bibliografia

Beck Ol. S., Leighinger D. S., *J.A.M.A.*, 1955, **159**, 1264.
Brooks D. K., *Resuscitation*, 1967, Arnold, London.
Conference of Royal Colleges and Faculties of the United Kingdom: *Diagnosis of Brain Death*, in *Lancet*, 1976, **2**, 1069.
Dorra M., *Presse Méd.*, 1968, **76**, 2053.
Heymans C., Bouckaert J. J. *et al.*, *Arch. Neurol. Psychiatry*, 1937, **38**, 304.

Manni C., Russo V. *et al.*, *Fisiopatologia dell'annegamento*, 1970, Pont. Accad. Scienze, Città Vaticana.
Meyer J. S., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1958, **17**, 571.
Monsallier J. F., Cartier F., Huault G., *Presse Méd.*, 1964, **72**, 2769.
Rossen R., Kabat H., Anderson J. C., *Arch. Neurol. Psychiatry*, 1943, **50**, 510.
Safar P., *Resuscitation: Controversial Aspects. An International Symposium*, 1963, Springer, Berlin.
Schamroth L., *S. Afr. Med. J.*, 1969, **43**, 631.
Swann H. G., Brucer M. *et al.*, *Tex. Rep. Biol. Med.*, 1947, **5**, 423.
Wiggers C. J., *Am. Heart J.*, 1940, **20**, 399.

CORRADO MANNI

MORTE IMPROVVISA

F. *mort subite*. - I. *sudden death*. - T. *plötzlicher Tod*. - S. *muerte súbita*.

SOMMARIO

MORTE IMPROVVISA

Definizione

Il concetto di morte improvvisa sembra abbastanza banale, ma i vari tentativi per definirlo adeguatamente non sono mai stati soddisfacenti, perché le definizioni di volta in volta proposte sono assai diverse e contrastanti. È comunque generalmente accettato che la m. i. sia un evento sostanzialmente non atteso anche se non necessariamente poco probabile, come avviene, ad es., nei soggetti cardiopatici che si trovino in una fase stabile dell'evoluzione della loro malattia. Spesso, in campo cardiologico, si considera la m. i. come un evento coronarico, legato, cioè, alla patologia direttamente o indirettamente riguardante le coronarie, anche se talora è molto difficile documentare questo assunto.

Anticipando in parte i concetti che verranno presentati nel capitolo dell'etiologia, riportiamo una semplice classificazione della m. i. che può essere utile per favorire i tentativi di definizione del fenomeno. Essa prevede:
1) m. i. non osservata, in assenza di testimoni;
2) m. i. non altrimenti specificata;
3) m. i. da causa ignota;
4) m. i. da causa extracardiaca nota;
5) m. i. cardiaca o cardiovascolare non coronarica;
6) m. i. coronarica.
Le eventualità di cui ai punti 5) e 6) sono attualmente quelle di maggior interesse e più largamente studiate. Nel caso 5) le varie cause e i meccanismi del fenomeno sono abbastanza ben conosciuti, specie se preesisteva una condizione morbosa nota e definita. Il caso 6) è quello di maggior importanza epidemiologica, anche se, trattandosi di pazienti già portatori di una cardiopatia coronarica nota, l'evento non suscita particolari dubbi interpretativi. In ogni caso la maggiore attenzione si focalizza sui casi che si concludono in tempi brevi (alcuni minuti o 1-2 h) e riguardano individui precedentemente sani e apparentemente tali.

Un punto critico e qualificante nella definizione della m. i. sembra essere costituito dal tempo che intercorre tra l'inizio dei sintomi e l'evento. A questo proposito 20 epidemiologi impegnati in indagini sul campo hanno fornito sette suggerimenti diversi, con tempi variabili da qualche secondo (*morte istantanea*) a 24 h. In effetti, l'interesse del problema non è solo quello di stabilire dei tempi critici, quanto quello, più sostanziale, di stabilire le cause di un evento che porta a morte in modo più o meno inatteso ed in tempi brevi. È chiaro che quanto maggiore è l'intervallo di tempo che intercorre tra l'inizio dei sintomi e l'evento terminale, tanto maggiori sono le probabilità obiettive di poter eseguire una diagnosi circostanziata che possa fare a meno di rifugiarsi nel vago con l'enunciazione di «m. i.». Con il miglioramento e la diffusione dei servizi sanitari è verosimile che sempre meno casi caratterizzati da intervalli di tempo di varie ore finiscano per ricevere questa etichetta, che per alcuni aspetti è poco utile.

Da un'analisi dei documenti di lavoro dell'OMS, risultano almeno tre differenti definizioni di m. i. Nel rapporto di una commissione di esperti dell'OMS, la m. i. viene definita come «morte istantanea, vale a dire morte che sopravviene entro pochi minuti dall'insorgenza delle manifestazioni cliniche». In uno studio anatomopatologico condotto sotto l'egida dell'OMS, la m. i. viene invece definita come «morte non violenta che si verifica inaspettatamente entro 6 h in un soggetto apparentemente sano o in persona malata le cui condizioni sono stazionarie o in via di miglioramento». In un memorandum non pubblicato, preparato dall'OMS in collaborazione con l'International Society of Cardiology, la morte «naturale» inattesa e improvvisa è definita come un «evento sopravvenuto istantaneamente o entro ca. 24 h dall'insorgenza di segni o sintomi acuti». In un classico studio epidemiologico sulla m. i., tra i più citati sull'argomento, ricorrono di fatto queste due diverse definizioni: «morte che sopravviene entro 24 h dall'insorgenza dei sintomi, in individui precedentemente in grado di vivere in modo relativamente normale nella loro comunità»; e poi, «morte senza precedenti malattie cardiovascolari, che si verifica entro 15 min». Nell'indagine epidemiologica del Seven Countries Study, la m. i. è definita come un evento che si verifica entro 15 min o tra 15 min e 2 h dall'inizio dei sintomi terminali, o in tempi non precisati ma comunque entro 2 h: *a*) con dolore anginoso, oppure *b*) senza dolore anginoso, ma con caratteristiche tipiche di un meccanismo cardiaco. Tale definizione viene applicata quando possono essere ragionevolmente escluse altre cause note, cardiache ed extracardiache. La descrizione, inoltre, viene completata con l'associazione di altre informazioni relative all'eventuale preesistenza di una malattia cardiovascolare o di una malattia non cardiovascolare ma comunque capace di spiegare l'evento.

Il limite delle 6 h, indicato in una delle definizioni precedenti, è giustificato da considerazioni di ordine anatomopatologico, perché solo dopo questo termine compaiono al microscopio i segni inconfutabili di una necrosi miocardica da occlusione o meno di un'arteria coronaria. Il termine delle 2 h fu adottato dal gruppo di ricerca del Seven Countries Study perché, potendosi ragionevolmente escludere altre cause non cardiovascolari, risultava di importanza critica poter eseguire una diagnosi differenziale con gli accidenti cerebrovascolari. Di fatto, uno studio pilota condotto *ad hoc* aveva indicato che la morte rapida da accidente cerebrovascolare si verifica solo eccezionalmente prima di 3 h dall'inizio dei sintomi. Classificare, quindi, come coronarica la morte che si verificava entro 2 h evitava molte diagnosi erronee di accidente cerebrovascolare.

Risulta, complessivamente, che la m. i. ha diversi mo-

tivi di interesse. I clinici la valutano in modo differente dagli epidemiologi; gli anatomopatologi in modo diverso dagli elettrofisiologi; i pediatri (v. sotto: *morte improvvisa nel bambino*) differentemente dai cardiologi che si occupano di soggetti adulti. Quindi qualsiasi definizione dipende dal suo impiego, ed ogni impiego appare giustificato per certi fini. È evidente, tuttavia, che il maggior interesse è legato agli eventi molto rapidi (meno di 1-2 h), sostanzialmente inattesi, di origine prevalentemente cardiovascolare, e coronarica in particolare. In questa frase è compendiata una delle tante possibili definizioni della m. i.: quella a cui si farà prevalente riferimento nei capitoli successivi.

Etiologia e meccanismi patogenetici

Come accennato precedentemente, le cause della m. i. possono essere molteplici, anche se quelle cardiovascolari, e coronariche in particolare, rivestono il maggiore interesse. Dopo aver escluso le m. i. da cause ignote e gli eventi privi di testimoni, si può proporre la seguente classificazione dei principali fattori etiologici della m. i. (tab. I).

In via del tutto generale il meccanismo della m. i. è legato a improvvisa, intensa e irreversibile anossia cerebrale. I meccanismi sono analoghi a quelli della sincope e dello shock, ma più rapidi e gravi.

I meccanismi patogenetici della m. i. di natura *traumatica* e di quella da cause *non cardiovascolari* giungono a determinare l'anossia cerebrale passando attraverso eventi fisici, chimici, metabolici e quindi nervosi e/o cardiocircolatori.

TAB. I. PRINCIPALI FATTORI ETIOLOGICI DELLA MORTE IMPROVVISA

Cause traumatiche (folgorazione, traumi da cause meccaniche, ustioni, etc.).

Cause non traumatiche
- cause *non cardiovascolari*:
  - emorragie acute
  - addome acuto a rapido sviluppo
  - aspirazione di cibo
  - broncopneumopatia cronica ostruttiva
  - anafilassi
  - avvelenamenti
  - annegamento
  - altre
- cause *cardiovascolari*:
  - vascolari:
    - rottura di aneurisma semplice o dissecante dell'aorta
    - embolia o trombosi polmonare
    - emorragia, trombosi, embolia cerebrale
    - emorragia subaracnoidea
  - cardiache non coronariche:
    - cardiopatie congenite
    - vizi valvolari aortici
    - miocardiopatie (miocarditi, cardiomiopatie primitive, stenosi subaortica idiopatica ipertrofica)
    - arresti sinusali, malattia del nodo del seno, alterazioni della conduzione atrioventricolare
    - sindrome di Wolff-Parkinson-White
    - sindrome del QT lungo
    - sindromi di Jervell e Lange-Nielsen e di Romano-Ward
    - prolasso della mitrale
    - trombo a palla, mixomatosi atriale
    - scompenso cardiocircolatorio acuto
    - emopericardio
  - cardiache coronariche:
    - cardiopatia coronarica (copre ca. il 90% di tutti i casi di morte improvvisa da cause non traumatiche).

I meccanismi patogenetici della m. i. *vascolare* sono di natura meccanica, poi nervosa e metabolica, e portano all'*exitus* attraverso stadi che coinvolgono, prima o poi, anche il cuore e l'encefalo.

I meccanismi patogenetici della m. i. di origine *cardiaca non coronarica* sono di natura meccanica o elettrica, giungendo, attraverso varie tappe, fino alla fibrillazione ventricolare e/o all'arresto cardiaco, identificandosi in alcune circostanze con parte dei meccanismi tipici della cardiopatia coronarica che verranno esposti dettagliatamente in seguito.

I meccanismi patogenetici più noti e studiati della m. i. da *cardiopatia coronarica* sono tre.

1) Fibrillazione ventricolare. È legata a un aumento dell'automatismo ventricolare per disturbi metabolici, nervosi, meccanici, infiammatori, ovvero al fenomeno del rientro ventricolare per differenza nella durata della ripolarizzazione tra aree diverse del miocardio.

2) Blocco atrioventricolare completo. Si verifica per patologia varia del tessuto specifico di conduzione o per ischemia o necrosi delle aree settali in cui scorre il fascio del tessuto specifico di conduzione.

3) Insufficienza contrattile acuta o dissociazione elettromeccanica del cuore. Vi rientrano i casi di rottura del cuore con conseguente tamponamento e i casi di attacchi anginosi in presenza di pregressa necrosi o grave arteriosclerosi coronarica.

In base all'esperienza clinica è stato possibile stabilire che i tre meccanismi sopra descritti possono di fatto realizzarsi sia in assenza, sia in presenza di un'ischemia miocardica acuta.

I casi che si verificano in *assenza di ischemia miocardica acuta* sono generalmente dovuti a fibrillazione ventricolare o ad arresto ventricolare. In alcune circostanze può essere arduo attribuire a questi casi l'etichetta di «coronarici», intendendo con tale dizione una conseguenza diretta dell'arteriosclerosi coronarica. Attualmente tuttavia il concetto di «patologia coronarica» sta inglobando anche eventi caratterizzati: 1) da situazioni funzionali pure, senza substrato anatomico, come, ad es., lo spasmo che, pur generando ischemia, può verificarsi indipendentemente dall'esistenza di gravi lesioni arteriose; 2) da situazioni di alterato metabolismo in certe aree del miocardio che causano un'estrema suscettibilità agli stimoli nervosi e alle catecolamine, e che possono portare a necrosi o ad anomalie funzionali gravi in assenza di alterazioni delle pareti arteriose o in presenza di alterazioni minime. Il meccanismo scatenante può essere costituito da un disturbo elettrolitico, da un'irritazione meccanica o flogistica o cicatriziale, o dall'uso di certi farmaci. In caso di arresto cardiaco è di solito presente una patologia infettiva, ischemica o degenerativa del sistema specifico di conduzione.

I casi che si verificano in *presenza di ischemia acuta del miocardio* trovano la loro spiegazione in disturbi elettrici o in un'insufficienza contrattile totale o in una dissociazione elettromeccanica. Vi sono compresi i pazienti con fibrillazione o arresto ventricolare nelle prime fasi di un episodio ischemico acuto (minuti od ore dopo l'inizio dell'episodio stesso); i pazienti con dissociazione elettromeccanica conseguente a episodi ischemici acuti; i pazienti con insufficienza cardiaca o con shock cardiogeno dopo infarto miocardico.

I meccanismi elettrofisiologici della m. i. sono stati studiati sperimentalmente nel cane con occlusione artificiale delle coronarie. Se la m. i. si verifica poco dopo l'occlusione, il meccanismo è quello del rientro per conduzione rallentata in aree ischemiche o infartuate; se, invece, av-

viene in fase tardiva, il meccanismo in gioco appare diverso: è stato, infatti, dimostrato che le fibre di Purkinje subendocardiche sviluppano una depolarizzazione diastolica spontanea con durata abnormemente lunga dei potenziali d'azione.

Anatomia patologica

L'anatomia patologica della m. i. è ancora in fase di studio e presenta questioni controverse.

Sembra abbastanza ben documentato che nei soggetti andati incontro ad una m. i. siano particolarmente frequenti lesioni coronariche gravi e multiple. Secondo Peiper, nella maggior parte dei casi di m. i. si osservano 3 o 4 vasi con stenosi arteriosclerotiche superiori al 75% del lume; mentre è raro trovare casi di m. i. con lesioni gravi di un solo vaso. Solo un terzo dei casi di m. i. presenta una trombosi coronarica (contro il 95% dei casi di infarto del miocardio), mentre frequenti sono le lesioni del sistema di conduzione, le microembolie e le microtrombosi.

La m. i. si accompagna, in genere, a lesioni miocardiche ischemiche focali che, tuttavia, non sono sempre facilmente riconoscibili. In molti casi è presente cardiomegalia; due terzi dei pazienti presentano un infarto recente o cicatrizzato; molti casi presentano un'ischemia recente con degenerazione miofibrillare. Reichenbach riconosce che le lesioni cellulari sono spesso diverse da quelle dell'infarto e assomigliano piuttosto alle lesioni sperimentali da catecolamine, con rare trombosi e con meccanismo fisiopatologico conseguentemente diverso. Studi estensivi sull'argomento hanno dimostrato che, mentre la necrosi coagulativa è tipica dell'infarto (*morte atonica del miocardio*), la miocitolisi coagulativa (*morte tetanica*) e la miocitolisi colliquativa (*morte progressiva*) sono tipiche della m. i. Secondo Baroldi non sarebbe dimostrata l'esistenza di una correlazione positiva tra estensione e gravità delle lesioni coronariche da un lato, e frequenza della m. i. dall'altro.

Dati epidemiologici

È piuttosto difficile, e per certi aspetti non molto corretto, descrivere gli aspetti epidemiologici della m. i., perché, come visto sopra, i vari studi sull'argomento impiegano di fatto criteri assai vari, rendendo i dati non sempre confrontabili tra di loro. Secondo Corday, ad es., il 20% di tutti i casi di morte che si verificano negli U.S.A. sono definibili come m. i., anche se non appare ben chiaro il limite di tempo adottato nel caso specifico. Tuttavia, risulta che dal 50 all'85% di tali casi si verificherebbero entro 1 h dall'inizio dei sintomi terminali. Dei casi riferiti, il 90% sarebbe attribuibile a una grave cardiopatia coronarica.

Dallo studio sulla registrazione dell'infarto miocardico condotto dall'OMS in una ventina di città europee, è emerso che, ponendo uguale a 100 la mortalità, entro 4 settimane, di tutti gli «attacchi coronarici», in 33 casi l'*exitus* si verificava nei primi 30 min, in 39 nella prima ora e in 44 nelle prime 2 h.

Un'indagine condotta in Finlandia indica che l'incidenza della m. i. varia da 133 a 2398 casi per 100.000 soggetti, per anno, tra gli uomini; e da 11 a 847 casi nelle donne. Trattasi, in questo caso, di m. i. coronariche.

Secondo i dati dell'U. S. Pooling Project, che comprende anche quelli dello studio di Framingham, la m. i., studiata in un arco di tempo di 10 anni, colpisce l'1,6‰ per anno, dei soggetti di sesso maschile e di età compresa tra 30 e 59 anni, considerando solo coloro che vengono colpiti dal primo attacco coronarico. Tale evento rappresenta il 25% ca. dei primi attacchi coronarici gravi — fatali e non fatali — delle popolazioni studiate. Il tempo limite adottato in tale studio era di 3 h dall'insorgenza dei sintomi terminali. Sempre a proposito di incidenza, il rischio di m. i. nello studio di Edimburgo sulla registrazione dell'infarto miocardico è stato dell'ordine dell'1‰ per anno, nella popolazione dei due sessi di età inferiore a 70 anni. Gli unici dati epidemiologici italiani sono probabilmente quelli relativi al Seven Countries Study. Nelle due aree rurali costituite da campioni di uomini inizialmente sani dal punto di vista cardiovascolare e di età compresa tra 40 e 59 anni, di tutti i nuovi casi di malattia assimilabili ad infarto miocardico acuto o «attacco cardiaco acuto» verificatisi in 10 anni di *follow-up*, il 29% si manifestava come m. i. Il rischio assoluto era dell'ordine dell'1‰, per anno, ma tale cifra comprendeva anche qualche soggetto che, pur sano all'inizio dello studio, aveva superato, nell'intervallo, un precedente attacco coronarico acuto.

Secondo Kuller, che ha condotto due studi simili nella stessa area, a distanza di ca. 7 anni, sembra essersi verificata, nel periodo studiato, una certa riduzione di incidenza dell'evento, ma non della percentuale di m. i. rispetto al totale degli attacchi coronarici acuti. Il reperto, peraltro, ha bisogno di verifica e conferma.

Questi pochi esempi, anche se riferiti a studi non sempre confrontabili tra di loro, suggeriscono che in paesi con incidenza elevata o media di cardiopatia coronarica, oltre un quarto degli episodi coronarici più gravi si conclude, nei soggetti adulti (forse più raramente in quelli oltre 70 anni), con un evento fatale che si verifica entro 1, 2 o 3 h dall'inizio dei sintomi, e cioè entro tempi poco utili per validi e tempestivi interventi medici, e che tale incidenza è dell'ordine dell'1‰ per anno. È anche noto che tale evento è proporzionatamente più raro nelle popolazioni con una più bassa incidenza generale di cardiopatia coronarica, di cui l'evento stesso è, semplicemente, una particolare manifestazione ad evoluzione rapida e fatale.

Alcuni dei casi di m. i. che colpiscono maggiormente la fantasia popolare, e che trovano una gratuita ed esagerata pubblicità sulla stampa, sono quelli che si verificano in coloro che praticano sport, in noti campioni, comunque in persone giovani, ben allenate e, almeno apparentemente, non portatrici di malattie. Anche se questi casi non sono molto frequenti, è utile ricordare che, di solito, non si tratta di infarto miocardico, come viene per lo più riferito dalla stampa. Alla base della m. i. degli sportivi possono essere, invece, varie condizioni, in parte ancora poco note. Alcune di quelle possibili sono le seguenti: malformazioni cardiache congenite minori ignorate ed esitate in m. i. quale conseguenza del carico emodinamico e dello stress cui è sottoposto un organo imperfetto; vizi valvolari cardiaci minori con evoluzione analoga a quella di cui sopra; sindrome di Wolff-Parkinson-White; disturbi elettrici, come la fibrillazione o la tachicardia ventricolari, scatenati dallo sforzo in corso di miocarditi acute, spesso di origine infettiva, clinicamente asintomatiche; esagerati riflessi vagali in persone con spiccata labilità neurovegetativa; rottura di aneurismi congeniti del circolo cerebrale.

Una delle ipotesi più suggestive e recenti è quella relativa alla presenza di miocarditi minori ed ignorate in cui le aree infiammate rappresenterebbero le sedi che, sotto stimoli di varia natura, diverrebbero focolai di partenza di aritmie mortali. Uno dei più validi contributi indiretti a supporto di questa idea è stato fornito dalla documentazione prodotta nelle reclute finlandesi sottoposte ad una serie di vaccinazioni e, nei 30 giorni successivi, a ripetuti esami elettrocardiografici. In quasi il 5% dei soggetti si trovarono alterazioni che suggerivano la presenza di miocarditi in atto anche se clinicamente mute. I grandi sforzi cui possono essere sottoposte le reclute in tale fase, in relazione all'addestramento, potrebbero trovare un terreno idoneo per scatenare aritmie maligne.

Lo studio epidemiologico della m. i. presenta aspetti di notevole interesse anche sotto il profilo di una possibile *prevenzione* del fenomeno. A questo proposito, i dati maggiormente significativi riguardano: *a*) l'individuazione

dei fattori di rischio nei soggetti sani o apparentemente tali; *b*) l'individuazione dei fattori di rischio nei pazienti che abbiano già superato un attacco coronarico acuto o che siano affetti da *angina pectoris*; *c*) la presenza, frequentemente osservata, di disturbi prodromici che, se correttamente valutati, possono permettere un intervento tempestivo; *d*) il riconoscimento dei fattori scatenanti dell'evento.

I *fattori di rischio nelle persone sane*, o apparentemente tali, sono fondamentalmente gli stessi fattori di rischio dell'infarto miocardico e della cardiopatia coronarica in generale.

Va anzitutto rilevato che gli uomini sono più colpiti delle donne, mentre, da un punto di vista razziale, gli studi condotti negli U.S.A. suggeriscono che i bianchi sono più colpiti dei negri.

Da parte di alcuni AA., come Oliver, si è tentato di distinguere i fattori di rischio associati alla m. i. da quelli associati all'infarto miocardico, ponendo tra i primi la relativa giovinezza, l'inattività fisica, l'eccessivo uso di sigarette, certe alterazioni elettrocardiografiche, la cardiomegalia, l'interessamento di più vasi coronarici; e ponendo tra i secondi l'ipercolesterolemia, l'ipertensione arteriosa, il diabete, l'obesità. Di fatto, un'accurata revisione della letteratura non permette di accettare del tutto tale distinzione, anche se il fumo e alcune alterazioni elettrocardiografiche tendono ad assumere una certa rilevanza. Viene, invece, confermata la correlazione della m. i. con i più noti e «classici» fattori di rischio della cardiopatia coronarica, come: età, sesso, pressione arteriosa, colesterolemia, fumo, diabete mellito. Lo scarso significato epidemiologico del tentativo di stabilire una fine distinzione tra m. i. e altre manifestazioni della cardiopatia coronarica è dimostrato dai dati dello studio di Tecumseh, dove il numero di sigarette fumate, in media, al giorno, nei 5 anni precedenti l'evento, era inversamente proporzionale alla durata della sopravvivenza dall'inizio dei sintomi o, più genericamente, direttamente proporzionale alla gravità dell'evento coronarico. Ciò significa, ancora una volta, che qualsiasi taglio, in termini temporali, usato per studiare le relazioni tra m. i. ed i suoi fattori di rischio è assai arbitrario.

L'analisi dei dati della Kaiser Foundation di Oakland, California, ha permesso di definire tre categorie di fattori predisponenti alla m. i.: una, e la più importante, costituita dalla presenza di una cardiopatia coronarica già acquisita; una seconda costituita dai classici fattori di rischio (già citati sopra) in persone peraltro sane; e una terza costituita da fattori con peso predittivo chiaramente minore o ancora mal definito, come il siero chiloso, l'eccesso di emoglobina, la leucocitosi, la tachicardia, la ridotta funzionalità respiratoria, il deficit uditivo.

I dati dello studio di Framingham, insieme con quelli dello studio di Albany, hanno fornito, con l'analisi multivariata, la seguente graduatoria di importanza dei vari fattori di rischio nel predire la m. i.: fumo di sigarette, peso, ipertrofia ventricolare sinistra e/o alterazioni aspecifiche del tratto ST e dell'onda T nell'ECG, pressione sistolica, colesterolemia.

Nelle aree rurali italiane prese in considerazione nel Seven Countries Study (tab. II), il rischio di andare incontro a m. i. è risultato ben predetto dall'età, dal livello di pressione sistolica e diastolica e di colesterolemia, dall'uso di sigarette, e negativamente correlato con il livello di attività fisica lavorativa; mentre indicazioni incerte provengono dall'analisi del peso corporeo relativo e dello spessore delle pliche cutanee che presentano, con l'incidenza delle m. i., una relazione di tipo forse parabolico.

TAB. II. STUDIO DELL'INCIDENZA ATTESA E OSSERVATA DELLA MORTE IMPROVVISA
(da Menotti, 1979)

	Incidenza osservata	Incidenza attesa
Età (anni)		
40-44	0,66	
45-49	0,66	1,00
50-54	1,11	
55-59	1,55	
Attività fisica		
sedentaria	3,47	
moderata	0,75	1,00
pesante	0,65	
Sigarette/*die*		
0	1,00	
1-9	1,00	1,00
10-19	1,14	
20 o più	1,78	
Pressione sistolica		
quintile 1°	0,28	
quintili 2°-3°-4°	0,85	1,00
quintile 5°	2,22	
Pressione diastolica		
quintile 1°	0,83	
quintili 2°-3°-4°	1,02	1,00
quintile 5°	2,22	
Colesterolemia		
quintile 1°	0,55	
quintili 2°-3°-4°	1,02	1,00
quintile 5°	1,39	
Pliche cutanee		
quintile 1°	1,38	
quintili 2°-3°-4°	0,74	1,00
quintile 5°	1,38	
Peso corporeo relativo		
quintile 1°	1,66	
quintili 2°-3°-4°	0,83	1,00
quintile 5°	0,83	

Incidenza attesa ed osservata di morte improvvisa in quattro quinquenni di età, in tre classi di attività fisica lavorativa, in quattro classi di fumo e in classi quintili di pressione arteriosa sistolica e diastolica, di colesterolemia, di spessore delle pliche cutanee e di peso corporeo relativo. Due aree italiane del Seven Countries Study; uomini di età iniziale 40-59; *follow-up* di 10 anni; numero iniziale = 1712.

Dati preliminari, relativi all'insieme delle aree europee, del Seven Countries Study suggeriscono che i casi di m. i. sono, in termini multivariati, meglio predetti e discriminati da parte dei più comuni fattori di rischio di quanto non lo siano i casi di cardiopatia coronarica mortale o grave, confermando i dati sul fumo rilevati a Tecumseh.

Indicazioni più recenti, non sempre confermate da un'analisi multivariata, suggeriscono che lo stress psicoemotivo e il tipo comportamentale A di Friedman e Rosenman (soggetti psicologicamente aggressivi e con iperattività) sono pure fattori di rischio della m. i. È invece interessante ricordare come l'extrasistolia isolata osservata in soggetti appartenenti alla popolazione generale non si associa ad un eccesso di rischio stimato di m. i.

I *fattori di rischio della m. i. in soggetti già portatori di una cardiopatia coronarica* (ad es., in forma di pregresso infarto miocardico o di *angina pectoris*) sono in gran parte diversi da quelli trovati in soggetti ancora sani o

apparentemente tali: o, per lo meno, i classici fattori di rischio hanno una rilevanza minore e passano in sottordine. Di certo il rischio di tali soggetti è molto superiore (fino ad alcune decine di volte) per la semplice presenza della cardiopatia, ma alcune caratteristiche ad essa direttamente o indirettamente legate possono incrementare notevolmente il rischio stesso. In particolare, nei soggetti con pregresso infarto miocardico, l'età, la presenza di insufficienza cardiaca, il blocco di branca sinistro, i livelli di azotemia, di creatininemia e di uricemia (registrati in tempi vari, ma comunque vicini all'epoca dell'infarto miocardico), la cardiomegalia, la tachicardia ventricolare (verificatasi nella fase acuta), il livello ematico di creatinfosfochinasi, l'uso di digitale nella fase acuta, le extrasistoli ventricolari, specie se cadono sull'onda T, le aritmie atriali in fase acuta, sono tutti fattori che contribuiscono in varia misura a predire l'evento di m. i. per un periodo di tempo che va ben oltre la fase acuta. L'importanza dei singoli fattori, tuttavia, varia a seconda del tempo in cui vengono misurati e della durata della predizione. Un particolare ruolo sembra comunque avere la presenza di extrasistolia ventricolare, quale può essere registrata con il sistema Holter durante un arco di tempo di 24 h. Va notato, peraltro, che alcuni dei fattori di maggiore rilevanza in fase di predizione secondaria (qui descritta), pur rimuovendo, in termini statistici, l'importanza di quelli di maggior rilievo in previsione primaria, sono di fatto non modificabili o scarsamente modificabili.

Una categoria particolare di pazienti di cui è stato studiato il rischio è quella dei soggetti sottoposti a coronarografia, e quindi usualmente portatori di una cardiopatia più o meno grave. La disfunzione ventricolare sinistra è risultata un importante fattore di rischio di m. i. in questo gruppo particolare. Oberman riconosce, assieme alla disfunzione ventricolare sinistra, altri fattori importanti, come: la presenza di lesioni estese a più vasi, i disturbi di conduzione intraventricolare e certe aritmie.

Infine, una categoria particolare di pazienti è quella costituita da coloro che sono stati sottoposti a rianimazione in caso di fibrillazione ventricolare e in assenza di infarto miocardico. Costoro, dopo un *follow-up* di 2-3 anni, risultano predisposti a recidive di fibrillazione, e quindi di m. i., 2-3 volte più di quelli che avevano vissuto la stessa esperienza in corso di infarto miocardico in fase acuta.

I *prodromi* più frequentemente riscontrati nelle settimane che precedono l'evento sono costituiti da dolori toracici (spesso non tipici dell'*angina pectoris*), dispnea da sforzo, cardiopalmo, eccessivo affaticamento, insonnia. Tutti questi sintomi sono piuttosto aspecifici, assai comuni anche in persone non destinate ad una m. i., e pertanto di utilità limitata per prevedere l'evento stesso. Possono naturalmente assumere maggior significato se riscontrati in soggetti già cardiopatici. Feinleib sottolinea che, rispetto ai prodromi dell'infarto miocardico, il senso di fatica risulta più frequente del dolore e che dal 19 al 39% dei soggetti destinati a una m. i. hanno consultato un medico nelle settimane precedenti l'evento. Killip, invece, riferisce che solo in un quarto dei casi si sono manifestati prodromi nelle settimane precedenti la morte.

Per quanto riguarda i *fattori scatenanti*, i dati disponibili non sono molto chiari. Da un lato vi sono le condizioni fisiopatologiche, specie le aritmie, già citate in un paragrafo precedente, che si identificano con l'avvio della sindrome terminale; d'altra parte, fatti esterni, più macroscopici, sono stati rilevati in alcune circostanze e ritenuti importanti ai fini dello scatenarsi dell'aritmia in questione. Sforzi improvvisi e violenti, grandi emozioni, pasti abbondanti ed abbondanti libagioni sono stati considerati fattori scatenanti la m. i. Ma forse c'è più fantasia che realtà in queste opinioni. Anche se il problema non rientra nel concetto più stretto di fattore scatenante, va ricordato che la m. i. è stata studiata anche in relazione al luogo di insorgenza. Secondo Killip, il 63% dei casi si verificherebbero a casa, il 5% al lavoro, il 6% durante attività ricreative e il 27% in sedi varie.

Bibliografia

Armstrong A., Duncan B. *et al.*, *Br. Heart J.*, 1972, **34**, 67.
Bigger J. T., Heller C. A. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1978, **42**, 202.
Cardiovascular Diseases WHO & Scientific Council on Arteriosclerosis and Ischaemic Disease of the International Society of Cardiology, *Opinions and Practices Concerning the Use of term «Sudden Death»*, 1972 (non pubblicato).
Chiang B. N., Perlman L. V. *et al.*, *Circulation*, 1970, **41**, 31.
De Ponti C., Rovelli F. eds., *Progressi in Cardiologia*, 1979, Pozzi, Roma.
Helle E. P., Koskenvuo K. *et al.*, *Cardiovascular Epidemiology Newsletter, A.H.A.*, 1977, **23**, 41.
Intersociety Commission for Heart Disease Resources, *La prevenzione primaria delle malattie arteriosclerotiche*, I, 1978, Pozzi, Roma, *bibl.*
Kagan A. R., Uemura K., *Bull. WHO*, 1976, **53**, 481.
Kannel W. B., Doyle J. T. *et al.*, *Circulation*, 1975, **51**, 606.
Keys A. ed., *Circulation*, 1970, **41**, Suppl. I.
Kulbertus H. E., Wellens H. J. J. eds., *Sudden Death*, in *Developments in Cardiovascular Medicine*, vol. 4, 1980, Martinus Nijhoff, The Hague.
Kuller L., Lilienfeld A., Fisher R., *Circulation*, 1966, **34**, 1056.
Manninen V., Halonen P. I. eds., *Advances in Cardiology*, n. 25, 1978, Karger, Basel, *bibl.*
Menotti A., in De Ponti C., Rovelli F., *Progressi in cardiologia*, 1979, Pozzi, Roma, p. 113.
Menotti A., Puddu V., *Acta Cardiol.*, 1973, **28**, 66.
Motolese M., Puddu V. eds., *Morte improvvisa coronarica*, 1977, Ciba-Geigy, Milano, *bibl.*
Oliver M. F., in Beretta Anguissola A., Puddu V. eds., *Cardiologia d'oggi*, 1976, Ed. Medico Scientifiche, Torino, p. 109.
Paul O., Schatz M., *Circulation*, 1971, **43**, 7.
Paul O., *Triangolo*, 1974, **12**, 20.
Peel A. A. F., Semple T. *et al.*, *Br. Heart J.*, 1962, **24**, 745.
Prineas R. J., Blackburn H. eds., *Sudden Coronary Death outside Hospital*, in *Circulation*, 1975, **52**, Suppl. III, *bibl.*
WHO, *Glossary of Terms*, 1970, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen.
WHO, *Hypertension and Coronary Heart Disease: Classification and Criteria for Epidemiological Studies. I Rep. of the Expert Committee on Cardiovascular Diseases and Hypertension, WHO Techn. Ser. n. 168*, 1959.
WHO, *Myocardial Infarction. Community Registers*, 1976, Regional Office for Europe, WHO (Public Health in Europe: 5), Copenhagen.
WHO, *The Pathological Diagnosis of Acute Ischaemic Heart Disease. Rep. of a WHO Scientific Group, WHO Techn. Ser. n. 441*, 1979.

ALESSANDRO MENOTTI

MORTE IMPROVVISA NEL BAMBINO

Definizione e generalità

Viene oggi generalmente accettata come definizione di m. i. nel bambino (*Sudden Infant Death Syndrome, SIDS*) quella proposta dal Secondo Convegno Internazionale sull'argomento, tenutosi a Seattle nel 1969. Si può parlare di m. i. quando si verifica, in modo improvviso ed inatteso, la morte di un bambino di età compresa tra una settimana ed un anno, in cui l'anamnesi non permette di evidenziare alcun elemento significativo, ed in cui un esame autoptico completo non mostra alcuna lesione tale da giustificare l'*exitus*.

Questo fenomeno, conosciuto in realtà da sempre, è divenuto recentemente di particolare interesse, dal momento che, con l'affinarsi dei mezzi di diagnosi e di prevenzione, la mortalità infantile per altre cause è andata progressivamente diminuendo. Attualmente la m. i. del bambino rappresenta un problema sociale di dimensioni

non trascurabili. Basti pensare, a questo proposito, che nei soli U.S.A. vengono ogni anno registrati, sotto questa denominazione, non meno di 10.000 casi di morte in età infantile.

Epidemiologia

La m. i. costituisce oggi, nei paesi ad elevato livello di assistenza sanitaria, una delle maggiori cause di mortalità infantile dopo il periodo neonatale. La frequenza del fenomeno appare ormai sufficientemente precisata. Diversi studi epidemiologici condotti in varie nazioni hanno infatti fornito, a questo riguardo, risultati sostanzialmente concordanti. Negli U.S.A., ad es., l'incidenza della m. i. varia, a seconda delle regioni considerate, da 1,2 a 3,1 casi ogni 1000 bambini nati vivi; in Irlanda è di 2,5/1000; nella Germania Orientale di 2,6/1000; in Danimarca di ca. 1/1000.

Il maggior numero di casi di m. i. si osservano nel periodo compreso tra i 2 e i 4 mesi di vita; raramente l'evento si verifica prima delle 2 settimane o dopo i 6 mesi. Sono più frequentemente colpiti i soggetti di sesso maschile e i bambini nati prematuri.

Lo studio della distribuzione dei casi di m. i. durante l'anno ha dimostrato una più elevata frequenza del fenomeno nei mesi invernali.

I bambini colpiti da m. i. appartengono spesso a famiglie di disagiate condizioni socioeconomiche. Le madri sono in genere più giovani della media ed hanno già avuto numerose gravidanze. Le cure familiari prestate al bambino sono per lo più scarse e l'assistenza medica viene spesso trascurata.

È stata talora osservata la ricorrenza di più casi di m. i. del bambino in una stessa famiglia. Secondo alcune valutazioni, nei fratelli di bambini venuti improvvisamente a morte il rischio di m. i. sarebbe da 4 a 7 volte superiore a quello della popolazione generale. Queste osservazioni hanno suggerito un possibile ruolo etiologico di imprecisati fattori genetici, la cui effettiva importanza, tuttavia, non appare, per il momento, definitivamente dimostrata.

Circostanze e modalità della morte

Nei giorni precedenti la morte, i bambini appaiono in buone condizioni di salute o presentano, tutt'al più, lievi segni di infezione delle prime vie aeree.

Da un punto di vista «clinico», esistono pochi dati sulle modalità della m. i. Quasi sempre, infatti, i bambini muoiono a casa, nella loro culla (*crib death, cot death*), durante la notte, senza che sia presente alcun osservatore. La morte avviene, in genere, tra la mezzanotte e le 9 del mattino, forse durante la fase del sonno REM (con rapidi movimenti oculari). Molto spesso l'evento si verifica nello stesso ambiente o anche nello stesso letto in cui dormono i genitori, che tuttavia non avvertono, per lo più, alcun rumore e si accorgono dell'accaduto soltanto il mattino successivo. La morte sembra infatti avvenire silenziosamente, senza che il lattante pianga o si dibatta. Talora si osserva la presenza di vomito o si rinvengono, nella bocca e nelle narici del bambino, secrezioni schiumose tinte di sangue. Nei rari casi in cui al momento della morte era presente un osservatore è stato notato che il bambino, che appariva perfettamente normale fino a poco prima, cessava improvvisamente di respirare, divenendo rapidamente cianotico ed ipotonico.

Etiopatogenesi

I fattori etiopatogenetici della m. i. del bambino, nonostante le numerose ricerche condotte sull'argomento, sono ancora scarsamente conosciuti. Tale constatazione non sorprende, dal momento che la m. i. è un fenomeno senza obiettività clinica né anatomica, in cui la diagnosi non è sorretta da criteri positivi e può essere formulata solo a *posteriori*. La complessità del problema è testimoniata dall'elevato numero di ipotesi patogenetiche finora formulate (ca. 100), nessuna delle quali può ritenersi sicuramente dimostrata. Appare, in realtà, probabile che la m. i. del bambino non costituisca una singola entità, né sia attribuibile ad un'unica causa, ma rappresenti l'esito comune di diverse condizioni morbose che le conoscenze ed i mezzi diagnostici attuali non permettono di identificare con esattezza.

Alcune teorie etiopatogenetiche sostenute in passato si possono considerare oggi definitivamente superate. Così, ad es., non si dà più credito alla possibilità di un accidentale soffocamento del bambino con le coperte o con il cuscino né si attribuisce più alcuna importanza alla eventuale presenza di un'ipertrofia timica, di una condizione di ipoparatiroidismo o di disordini immunologici come l'intolleranza alle proteine del latte vaccino.

Attualmente si ritiene che la m. i. del bambino sia la conseguenza dell'istantanea interruzione di alcune attività fisiologiche di base e, in particolare, del controllo nervoso centrale delle funzioni respiratoria e cardiaca, con conseguente apnea e/o spiccata bradicardia.

L'ipotesi che la m. i. del bambino sia dovuta ad un *primitivo arresto della respirazione* è essenzialmente sostenuta dalle seguenti osservazioni: 1) la maggior parte dei casi di m. i., a differenza di quanto si verifica per le morti da cause conosciute, avviene nel sonno, durante il quale l'attività respiratoria è fisiologicamente depressa e si possono osservare, anche in soggetti normali, episodi di apnea prolungata; 2) è stato dimostrato che nei bambini scampati a una probabile m. i. («forme abortive della m. i.», *near-miss infants*), durante il sonno, la ventilazione polmonare è minore di quella dei soggetti di controllo e la risposta ventilatoria all'inalazione di CO_2 è inferiore alla norma, cosicché si possono spesso osservare ripetute crisi di apnea protratta; 3) nei genitori dei bambini colpiti da m. i. può essere messa in evidenza una analoga diminuzione della risposta ventilatoria all'inalazione di CO_2 e all'aumento artificialmente indotto delle resistenze delle vie aeree. Questo dato, di acquisizione molto recente, depone in favore dell'importanza patogenetica di fattori ereditari; 4) in alcuni casi di m. i. sono state riscontrate alterazioni anatomopatologiche indicative di una condizione di ipossiemia cronica, come, ad es., ipertrofia muscolare delle arteriole polmonari, deposito di grasso bruno intorno ai surreni, ematopoiesi extramidollare, petecchie intratoraciche; 5) la curva di distribuzione annuale dei casi di m. i. è simile a quella delle infezioni respiratorie virali. Queste ultime, causando un'ostruzione delle prime vie aeree, potrebbero favorire, soprattutto nei soggetti con respirazione prevalentemente o esclusivamente nasale (*obligate nose-breathers*), la comparsa di crisi di apnea talora mortali.

Altre osservazioni suggeriscono che nella patogenesi della m. i. del bambino siano implicati, in primo luogo, *fattori funzionali cardiocircolatori*, consistenti, probabilmente, in un'anomala regolazione della frequenza cardiaca da parte del sistema nervoso autonomo e/o nella presenza di disturbi della conduzione. In alcuni bambini con forme abortive di m. i. è stata infatti osservata la frequente comparsa, durante il sonno, di periodi di bradicardia pronunciata. Un'evidente predisposizione alla m. i. si può inoltre riscontrare nei casi di sindrome di Jervell e Lange-Nielsen, caratterizzata (oltre che da sordità congenita), da un intervallo QT prolungato, da aritmie ventricolari e da manifestazioni sincopali.

Secondo un modello patogenetico proposto recentemente (Vesselinova-Jenkins, 1980), la m. i. del bambino sarebbe favorita da un'*abnorme persistenza della circolazione fetale*, conseguente a una situazione di *ipossia peri-*

natale, a sua volta determinata da diversi fattori. In tali condizioni, l'arteria polmonare, tesa e dilatata, eserciterebbe una *ritmica compressione sul nervo laringeo ricorrente di sinistra*, con conseguente laringospasmo e con possibile apnea ostruttiva. L'ulteriore aggravamento dell'ipossia, prodotto in tal modo, chiuderebbe il circolo vizioso che, se non interrotto, potrebbe condurre all'esito letale.

Un'altra ipotesi patogenetica che merita di essere ricordata è quella secondo cui la m. i. potrebbe verificarsi, almeno in alcuni casi, come conseguenza di episodi subclinici di *reflusso gastroesofageo*, con aspirazione di materiale acido nelle prime vie aeree ed apnea riflessa da irritazione faringolaringea. In favore di questa eventualità depongono il riscontro di aree di necrosi fibrinoide in corrispondenza delle corde vocali di alcuni bambini morti improvvisamente e la possibilità, documentata in alcuni animali di laboratorio, di indurre un'apnea letale mediante stimolazione dei recettori laringei.

Profilassi

Non appare ancor oggi possibile attuare un'efficace prevenzione della m. i. del bambino. Infatti, l'imperfetta conoscenza del fenomeno, e in particolare dei suoi fattori etiologici, non permette, in linea generale, di individuare con sicurezza i soggetti «a rischio», né di adottare misure profilattiche specifiche. La recente acquisizione che, in molti casi di m. i., sono presenti significative alterazioni della funzione cardiorespiratoria lascia prevedere che, in futuro, un'adeguata prevenzione della sindrome sarà effettivamente possibile, ma non consente, per il momento, l'adozione di alcun provvedimento concreto.

Attualmente appare invece importante la tempestiva identificazione delle «forme abortive di m. i.», di quei soggetti, cioè in cui si sia verificata, durante il sonno, una grave crisi di apnea e/o di bradicardia risoltasi spontaneamente o in seguito all'immediato intervento dei genitori. In questi casi, infatti, dato l'elevato rischio di un nuovo episodio apnoico ad esito letale, è stata suggerita l'opportunità di un'accurata sorveglianza del bambino, ricorrendo al monitoraggio cardiaco e respiratorio e, eventualmente, alla somministrazione di farmaci ad azione analettica come la caffeina o la teofillina. Per quanto tali misure appaiano giustificate da un punto di vista teorico, la loro applicazione pratica è per lo meno problematica, se non altro perché il bambino dovrebbe essere tenuto sotto stretto controllo per tutto il periodo della vulnerabilità fisiologica, vale a dire almeno per diversi mesi.

Bibliografia

Avery M. E., Frantz I. D., *N. Engl. J. Med.*, 1977, **297**, 781.
Beckwith J. B., *The Sudden Infant Death Syndrome*, 1975, Government Printing Office, Washington.
Berger D., *J. Pediatr.*, 1979, **95**, 554.
Bergman A. B., Beckwith J. B., Ray C. G. eds., *Sudden Infant Death Syndrome: Proceedings of the Second International Conference on Sudden Death in Infants, Seattle (Washington), Feb. 1969*, 1970, Univ. Washington Press, Seattle.
Biering-Sorensen F. *et al.*, *Acta Paediatr. Scand.*, 1979, **68**, 1.
Chavez C. J. *et al.*, *J. Pediatr.*, 1979, **95**, 407.
Guilhaume A., *Ann. Pédiatr.*, 1978, **25**, 461.
Herbst J. J. *et al.*, *J. Pediatr.*, 1978, **92**, 73.
Jervell A., Lange-Nielsen F., *Am. Heart J.*, 1957, **54**, 59.
Jørgensen T. *et al.*, *Acta Paediatr. Scand.*, 1979, **68**, 11.
Lipsitt L. P. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1979, **300**, 1111.
Myerberg R. J., *Sudden Death*, in Hurst J. W., *The Heart*, 1979, 4 ed., McGraw-Hill, New York, p. 727.
Naeye R. L. *et al.*, *Am. J. Dis. Child.*, 1976, **130**, 1207.
Schiffman P. L. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1980, **302**, 486.
Shannon D. C. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1977, **297**, 747.
Standfast S. J. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1979, **241**, 1121.
Valdes-Dapena M., *Pediatrics*, 1967, **39**, 123.
Valdes-Dapena M., *Sudden Unexpected Death in Infancy*, in Nelson W. E., *Textbook of Pediatrics*, 1979, 11 ed., Saunders, Philadelphia, p. 1980.
Vesselinova-Jenkins C. K., *Lancet*, 1980, **2**, 831.

FRANCESCA PICCOLO

MORVA

Sin.: farcino. - F. *morve*; *farcin*. - I. *glanders*; *farcy*. - T. *Rotz*. - S. *muermo*.

SOMMARIO

Definizione

La morva, o farcino, è una grave malattia infettiva causata da *Pseudomonas mallei* che abitualmente colpisce i cavalli, gli asini e i muli, e che occasionalmente si trasmette ad altri animali domestici e all'uomo, nel quale può provocare una forma acuta, consistente in una setticopiemia con ascessi multipli a varia localizzazione, e una forma cronica, nella quale dominano i fenomeni produttivi, ma che in ogni momento può riacutizzarsi assumendo un'evoluzione travolgente.

Etiologia

L'agente etiologico è un piccolo bacillo di forma bastoncellare, gramnegativo, asporigeno, aerobio, non mobile, che in passato è stato variamente classificato, ricevendo diverse denominazioni (*Actinobacillus mallei* [v. ACTINOBACILLUS GENERE], *Malleomyces mallei*, *Loefflerella mallei*, etc.). Attualmente esso viene incluso nella famiglia delle *Pseudomonadaceae* e la denominazione ufficiale è *Pseudomonas mallei*, in analogia a *Pseudomonas pseudomallei*, che è invece l'agente etiologico della melioidosi (v.).

Colorato con il blu di metilene, *Ps. mallei* presenta granulazioni polari metacromatiche. Esso cresce abbastanza bene sui comuni terreni; lo sviluppo è favorito dalla presenza di glicerina. Non fermenta il lattoso. È patogeno per vari animali di laboratorio, fra cui la cavia e il criceto. È molto sensibile al calore, all'essiccamento e ai comuni disinfettanti, ma, in natura, può sopravvivere per alcuni mesi in ambiente umido, al riparo dall'aria.

In coltura, per autolisi spontanea, produce un'endotossina, detta malleina, resistente a 100, ma non a 120 °C.

Epidemiologia

La m. è attualmente una malattia molto rara, di cui si osservano ancora dei casi sporadici in Asia, Africa e Sud America, mentre sembra completamente sparita dall'Europa e dagli U.S.A. In quest'ultimo paese non ne è più stato descritto alcun caso umano dopo il 1938. La malattia colpisce elettivamente gli equini (cavalli, asini, muli), ma possono essere colpiti, benché molto più raramente, anche gli ovini, i cammelli, i gatti e i cani, mentre assai poco recettivi sono i suini e i bovini e totalmente refrattari i volatili. Le modalità di infezione degli animali non sono chiare.

I casi umani riguardano quasi esclusivamente soggetti che hanno avuto stretto contatto con gli animali. Il materiale a più alto potere infettante è il muco nasale, ma sono infettanti anche la saliva, le feci, le urine, il muco vaginale, lo sperma e la secrezione di tutte le piaghe aperte. L'uomo si infetta per contagio diretto, mediante penetrazione del germe attraverso piccole soluzioni di continuo della pelle o delle mucose o anche per inalazione, per ingestione e, forse, tramite le congiuntive. Molto più raro sarebbe il contagio indiretto, per

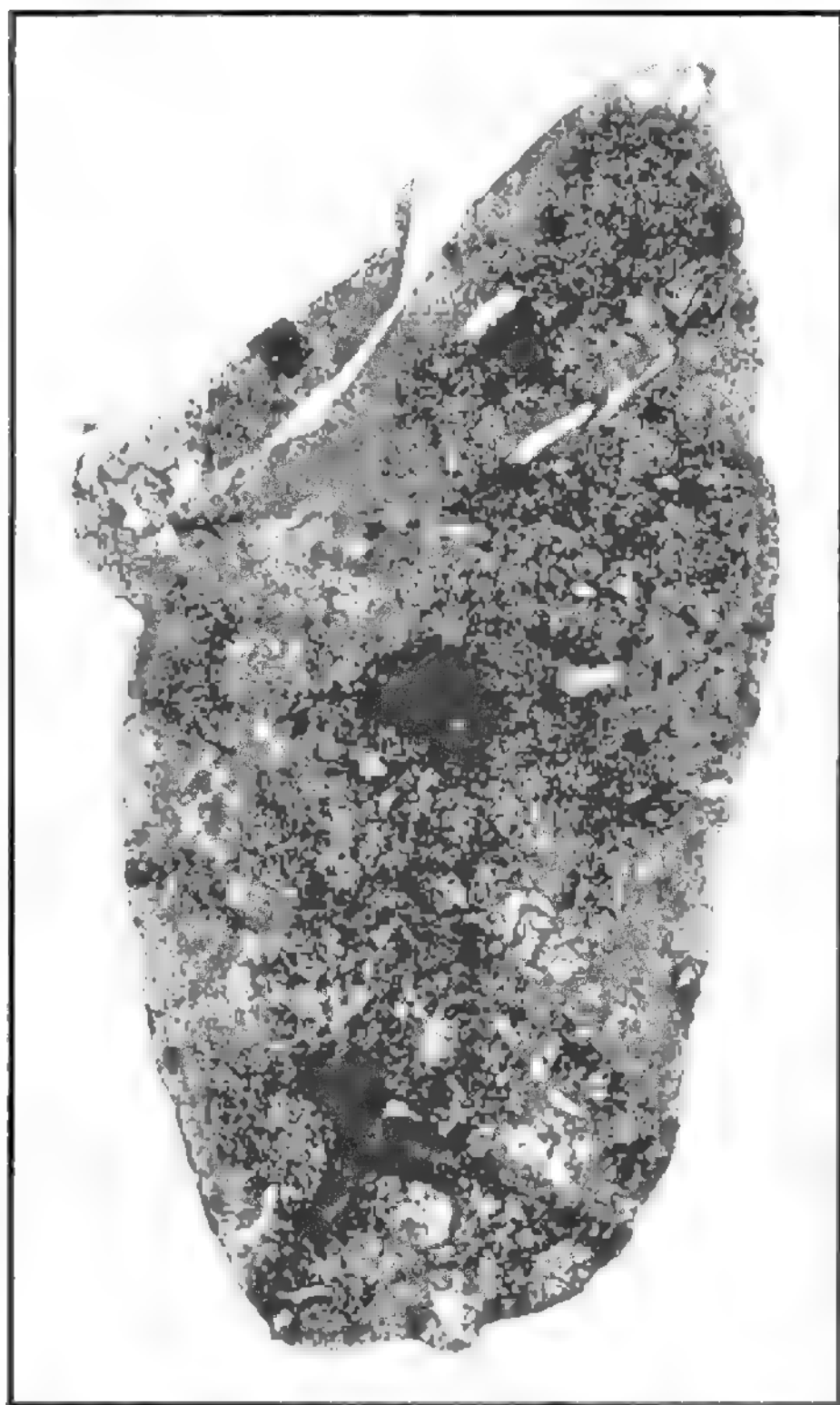



Fig. 1. Polmonite morvosa. (*Da Vernoni, Trattato di Patologia Generale*).

mezzo di oggetti e arnesi usati per il governo degli animali infetti.

Sono descritti casi di infezioni di laboratorio in soggetti che hanno manipolato colture virulente di data recente.

Patogenesi e anatomia patologica

Penetrato nell'organismo, il germe si propaga per via linfatica ed ematica, con particolare tropismo per i polmoni (fig. 1) e la pelle.

La malattia è una setticopiemia e pertanto la lesione principale è rappresentata da ascessi multipli a carico di vari organi. Istologicamente si hanno noduli costituiti essenzialmente da leucociti polimorfonucleati circondati da una zona di congestione. Un caratteristico reperto istologico è la frammentazione dei nuclei dei leucociti.

Nelle lesioni più vecchie, ad andamento cronico, prevalgono le manifestazioni di tipo granulomatoso, con presenza di elementi mononucleati, di cellule epitelioidi e di qualche cellula gigante, che circondano un'area di necrosi centrale. Infine i noduli tendono a circondarsi di una reazione fibrosa e sclerotica.

Sintomatologia e forme cliniche

La malattia umana è estremamente proteiforme, a seconda dell'acuzie e della tendenza alla cronicità, ma anche, e soprattutto, a seconda della via d'infezione.

L'infezione acuta, contratta mediante penetrazione attraverso una soluzione di continuo della pelle, ha un periodo d'incubazione di 1-5 giorni; compare, quindi, un eritema in corrispondenza del punto d'ingresso, che si trasforma in una papula, e quindi in un nodulo, con reazione linfangitica circostante assai estesa ed intensa. Se la lesione è a carico della faccia, si sviluppa un edema duro, rosso-scuro, dolente, che parte da una narice o dall'angolo dell'occhio, avanza verso la fronte e il cuoio capelluto e poi invade anche l'altra emifaccia. Alla fine gli occhi sono entrambi gonfi e chiusi, mentre dalla rima palpebrale geme un pus assai denso.

Questa manifestazione (*erisipela morvosa*) si differenzia dall'erisipela streptococcica per la mancanza del tipico scalino periferico. Poco dopo, compaiono i fenomeni generali: febbre con brividi, malessere, prostrazione, cefalea, nausea, artromialgie, talora vomito.

Dopo circa 10 giorni, il quadro è quello di una grave sepsi con splenomegalia molle e focolai metastatici multipli, che si evidenziano come tumefazioni del tessuto sottocutaneo rapidamente evolventi verso la trasformazione in ascessi dai quali gemono pus e materiale ematico. Queste lesioni possono approfondirsi e distruggere tendini e muscoli.

Altre lesioni caratteristiche sono quelle a carico delle mucose e soprattutto di quella nasale (*corizza morvosa*), con scolo nasale mucopurulento ed ematico, più raramente di quelle faringee e laringee (v. LARINGITI, *laringite da morva*). Nel giro di 3-4 settimane le condizioni generali tendono ad aggravarsi e spesso si ha il coma e l'esito letale.

Se l'infezione è contratta per inalazione, ai fenomeni generali e cutanei si associa un quadro polmonare, che può dare un modesto reperto obiettivo, ma che, radiologicamente, provoca addensamenti circoscritti multipli che suggeriscono la presenza di ascessi in fase precoce e anche reperti di polmonite lobare e di broncopolmonite.

Nella forma cronica prevalgono generalmente le lesioni cutanee (*farcino* propriamente detto). Si hanno multiple raccolte purulente, mal delimitate, ipodermiche, poco dolenti, che possono coinvolgere muscoli, tessuti periarticolari, cartilagini e ossa. Si formano ulcere ad evoluzione torpida, che possono regredire e cicatrizzare o confluire con altre ulcere vicine.

Forme speciali sono: la cosiddetta *angioleucite farcinosa*, che è una linfangite raggiata attorno al punto di inoculazione, con ascessi lungo il decorso dei linfatici; la *farcinosi mutilante della faccia*, con infiltrazione tubercolo-gommosa e ulcerazioni che invadono la faccia distruggendo le labbra, il naso, le guance e le palpebre.

Le forme croniche hanno fasi di remissione e di riaccensione e possono evolvere verso la guarigione o la generalizzazione, con formazione di ascessi multipli superficiali con tendenza ad ulcerarsi, o anche profondi, fluttuanti, torpidi e indolenti. In qualsiasi momento una forma cronica può riacutizzarsi e assumere un decorso travolgente, con interessamento viscerale multiplo (polmonare, pleurico, epatico, splenico, osseo, oculare, meningeo, neurologico, etc.).

Diagnosi e prognosi

La diagnosi clinica è difficile; le diagnosi differenziali possono essere le più varie a seconda della forma clinica e della fase della malattia (erisipela, carbonchio, lue, tbc, epiteliomi, setticopiemie, etc.).

L'accertamento si fonda su numerose indagini di laboratorio:

a) l'esame microscopico diretto degli essudati può ri-

velare piccoli bacilli gramnegativi, che si colorano irregolarmente con il blu di metilene; spesso, tuttavia, essi sono scarsi ed è difficile reperirli, perfino negli ascessi acuti. La ricerca diretta va sempre associata alla coltura;

b) l'emocoltura può essere positiva nelle forme generalizzate, ma, in fase precoce, essa è di solito negativa;

c) le reazioni sierologiche più sensibili e specifiche sono la fissazione del complemento e l'emoagglutinazione indiretta con emazie sensibilizzate alla malleina;

d) l'intradermoreazione con malleina (0,1 ml di una diluizione 1:10.000) è una tipica reazione di ipersensibilità ritardata, che dà luogo a una papula infiltrata simile a quella della intradermoreazione con tubercolina, dopo 48-72 h; essa ha limitato valore diagnostico e presenta maggior interesse dal punto di vista epidemiologico;

e) la prova biologica consiste nell'inoculazione del materiale patologico nella cavità peritoneale di un criceto o di una cavia maschio; in 2-4 giorni compare ingrossamento dello scroto e i microrganismi possono essere isolati dalla tunica vaginale.

La prognosi è sempre severa e spesso infausta.

Terapia e profilassi

Il limitato numero di casi osservati negli ultimi anni ha impedito una valutazione dell'efficacia degli antibiotici. La sulfadiazina è risultata efficace nelle infezioni sperimentali ed anche in alcuni casi umani (100 mg/kg), mentre la penicillina sembra del tutto priva di azione. Incerta è tuttora l'azione degli altri antibiotici, alcuni dei quali (gentamicina e altri aminoglicosidi) sembrano tuttavia attivi nell'infezione sperimentale.

La profilassi è principalmente veterinaria e mira soprattutto all'eliminazione degli animali malati. La profilassi umana si propone di proteggere coloro che per motivi di lavoro debbono venire a contatto con animali malati o sospetti.

Bibliografia

Amalfitano G., *Morva*, in Caronia G., *Malattie infettive*, I, Intermedical, Roma, p. 293.
Giunchi G., Sorice F., *Malattie infettive*, I, 1973, Vallardi, Milano, p. 317.
Howe C., Miller W. R., *Ann. Intern. Med.*, 1947, **26**, 93.
Miller W. R., Pannell L., Ingalls M. S., *Am. J. Hyg.*, 1948, **47**, 205.
Sanford J. P., *Pseudomonas Species (Including Melioidosis and Glanders)*, in Mandell G. L., Douglas R. G. jr., Bennett J. E., *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1979, Wiley, New York.

FRANCO SORICE

MOSAICISMO

F. *mosaïcisme*. - I. *(genetic) mosaic*; *mosaicism*. - T. *Mosaizismus*. - S. *mosaicismo*.

Si denomina *mosaico* un individuo formato da una miscela di cellule con diversi patrimoni genetici, tutte peraltro derivanti da uno stesso zigote. Si distingue così dalla *chimera*, che è, invece, un individuo nel quale coesistono cellule con patrimoni genetici diversi derivati da zigoti diversi, come può, ad es., accadere nel caso di gemelli dizigoti che possono trapiantarsi vicendevolmente cellule attraverso le connessioni circolatorie a livello placentare: casi simili sono stati descritti soprattutto attraverso la presenza di cloni di globuli rossi con le specificità antigeniche del sistema AB0 del fratello gemello (e diverse dalle proprie) (v. anche: GEMELLI).

I meccanismi con i quali può formarsi un mosaico sono sostanzialmente riconducibili ad una disgiunzione mitotica aberrante durante una delle prime divisioni dello zigote, a partire dalla seconda (Gandini *et al.*, 1965). Tra i meccanismi possibili deve anche essere preso in considerazione il caso di una mutazione somatica, che interessa, quindi, solo il clone che deriva dalla cellula mutata, o anche un *crossing-over* somatico che in una cellula eterozigote crei due cloni omozigoti per ciascuno dei due alleli. In ogni caso, il fenomeno può essere messo in evidenza solo quando sono coinvolti rimaneggiamenti cromosomici così ampi da essere riconoscibili citologicamente; casi in cui fossero coinvolti solo singoli geni, anche se sospettati, non sono mai stati dimostrati con certezza.

La causa del mosaicismo è più frequentemente la non-disgiunzione mitotica nello zigote. Si intende per non-disgiunzione in mitosi un errore nel processo di divisione per cui i due cromatidi fratelli dello stesso cromosoma, che dovrebbero separarsi all'anafase per divisione del centromero e migrare successivamente ognuno in una delle due cellule figlie, rimangono invece uniti nella stessa cellula. In seguito a questa anomalia della divisione, le due cellule figlie avranno l'una un cromosoma in eccesso (trisomia), l'altra un cromosoma in difetto (monosomia). Si avrà quindi, nello stesso zigote, la coesistenza di tre linee cellulari: una a corredo cromosomico normale (2n), derivante dalla linea cellulare originaria che si è divisa normalmente; una con un cromosoma in soprannumero ($2n + 1$); una con un cromosoma in difetto ($2n - 1$). Nella specie umana, il cui numero cromosomico diploide è $2n = 46$, si può avere, con questo meccanismo, la formazione di uno zigote con m. a 45, 46 e 47 cromosomi. Se l'errore di divisione avviene molto precocemente, ad es., allo stadio di due cellule, e cioè alla seconda divisione mitotica dello zigote, si avrà, come conseguenza, m. in tutti i tessuti embrionali. Se, invece, l'errore di divisione avviene più tardivamente, ad es. in un periodo successivo al differenziamento dei tre foglietti embrionali, si avrà m. soltanto negli organi o tessuti derivanti da quel particolare foglietto.

L'insorgenza della non-disgiunzione in momenti diversi dello sviluppo embrionale, insieme ai complessi meccanismi di selezione esercitantisi a livello cellulare — che possono risultare nella sopravvivenza di una sola delle linee mutanti e far variare la percentuale di cellule anormali — spiegano molto bene sia la variabilità degli assetti cromosomici osservati in casi di m., sia l'estrema variabilità dei fenotipi e dei quadri clinici corrispondenti.

Si può avere non-disgiunzione mitotica sia dei cromosomi sessuali che degli autosomi (cromosomi non sessuali). Mentre, però, il m. con trisomia o monosomia dei cromosomi sessuali è abbastanza ben compatibile con la sopravvivenza, sia durante la vita intrauterina che dopo la nascita, e con uno sviluppo psicofisico relativamente normale (con l'eccezione della situazione Y0 e, entro certi limiti, della monosomia X0), la monosomia e la trisomia degli autosomi, anche sotto forma di mosaico, sono di solito causa di gravi anomalie dello sviluppo, di sindromi malformative e di ritardi mentali. Si può però affermare che, in linea di massima, la coesistenza di una linea cellulare a cariotipo normale con una o più linee anormali, risulta di solito in una attenuazione del quadro sintomatologico tipico di una data trisomia o monosomia per quanto riguarda sia le sindromi malformative, sia il ritardo di sviluppo psicofisico. È peraltro da sottolineare che la percentuale relativa dei diversi tipi cellulari riscontrata all'esame citogenetico di cellule coltivate *in vitro* non autorizza a una estrapolazione meccanica del tipo: maggior percentuale di cellule normali = minor gravità della sintomatologia e migliore prognosi per il futuro sviluppo psicofisico del soggetto. Questo perché,

spesso, l'analisi citogenetica viene eseguita su un solo tessuto, e anche perché bisogna tener conto dei possibili meccanismi di selezione agenti, durante la coltura *in vitro*, sui diversi tipi cellulari.

L'insorgenza del m. da non-disgiunzione mitotica è relativamente frequente: basta ricordare che la trisomia autosomica più frequente (sindrome di Down, o trisomia del cromosoma numero 21) si osserva in forma di mosaico nel 2,7% dei casi, e che anche altre trisomie autosomiche, più rare, vengono spesso osservate come mosaici.

Il m. per i cromosomi sessuali può in alcuni casi (quali, ad es., quelli con assetto cromosomico 46,XX/47,XXY, 45,X0/46,XY, oppure 45,X0/46,XX o XY con rimaneggiamenti strutturali) dar luogo a quadri sintomatologici complessi, spesso caratterizzati da anomalie nel differenziamento delle gonadi, dei genitali esterni e dei caratteri sessuali secondari. Infatti, il tipo e l'entità delle anomalie fenotipiche variano a seconda della percentuale relativa dei diversi tipi cellulari presenti nella gonade primitiva al momento del differenziamento verso l'uno o l'altro sesso.

Un altro tipo di m., molto più raro del precedente (ne sono infatti stati descritti finora soltanto pochi casi), è quello legato alla coesistenza di due linee cellulari che differiscono tra loro per un intero assetto cromosomico aploide (n). In questi casi, l'individuo è un mosaico diploide (2n, 46 cromosomi)/triploide (3n, 69 cromosomi). L'origine di questi mosaici si fa risalire all'incorporazione del secondo globulo polare (n), in una delle cellule di uno zigote normale (2n) che si sta dividendo, oppure a una mitosi tripolare in uno zigote originariamente tetraploide (4n).

Il termine «mosaico» è stato però anche utilizzato (a partire da Roux, nel 1888), per interpretare le successive fasi dello sviluppo embrionale. Senza entrare nel dettaglio della discussione sulle uova cosiddette regolative o a mosaico, è però da affermare come in questo caso non ci si trovi dinanzi a mosaici strutturali, ma piuttosto a mosaici funzionali, cioè a cloni cellulari diversi, che posseggono alcuni geni funzionanti e altri no (anche se questi ultimi continuano ad essere presenti), con la sola eccezione delle immunoglobuline di cui parleremo in seguito.

Tutto il differenziamento è, in effetti, un m. funzionale, ma il caso più evidente è certamente rappresentato dal fenomeno dell'inattivazione di uno dei due cromosomi X in ogni cellula somatica femminile. Questo fenomeno (che prende il nome dalla sua scopritrice, Mary Lyon, tanto che si parla anche di «lionizzazione»), svolge la funzione di compensare la disparità di dosaggio genetico esistente tra cellule maschili (con un solo cromosoma X e un cromosoma Y), e cellule femminili, che, invece, posseggono due cromosomi X. L'inattivazione di uno dei due cromosomi X avviene nelle prime fasi dello sviluppo (intorno al 14°-16° giorno di vita embrionale), ed è casuale, nel senso che, nella singola cellula, coinvolge indifferentemente l'uno o l'altro dei due cromosomi X. Una volta che sia avvenuta l'inattivazione, essa viene trasmessa ereditariamente a tutte le cellule derivanti dalla cellula originaria, facendo sì che, di fatto, la femmina sia un mosaico funzionale in cui, in alcuni cloni cellulari, è funzionante il cromosoma X di origine paterna, mentre in altri è funzionante quello di origine materna. Un'eccezione alla casualità nell'inattivazione è costituita dai casi in cui uno dei due X è strutturalmente anormale (delezioni, isocromosomi) e in cui viene inattivato preferenzialmente il cromosoma strutturalmente anomalo (oppure vengono controselezionate tutte quelle cellule in cui è stato invece inattivato l'X normale).

Diverso è il caso dei geni che controllano la sintesi delle immunoglobuline: in questo caso, è stato dimostrato che cloni diversi di cellule immunocompetenti, nello specializzarsi per la produzione di uno specifico anticorpo, perdono una quota del genoma (ed ogni clone ne perde una diversa) nel tratto compreso tra i molti geni che controllano la parte variabile di un anticorpo ed i pochi geni che controllano quella costante; questa perdita, pur non essendo visibile, riguarda, comunque, un tratto comprendente diverse centinaia di geni, e pertanto si tratta, in questo caso, di un vero m. strutturale. È da sottolineare che, oltre all'esclusione strutturale di geni, vi è anche un'esclusione funzionale di alleli nel senso che uno solo dei due cromosomi omologhi è funzionante per la sintesi di anticorpi, analogamente a quanto è stato descritto per la «lionizzazione».

Bibliografia

Gandini E. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1965, **61**, 945.
Gardner R. L., *The Relationship between Cell Lineage and Differentiation in the Early Mouse Embryo*, in *Genetic Mosaics and Cell Differentiation*, 1978, Springer, Berlin, p. 206.
Hamerton J. L., *Human Cytogenetics*, 1971, Academic Press, New York.
McKusik V. A., *Human Genetics*, 1971, 2 ed., Prentice-Hall, New Jersey.
McLaren A., *Sexual Differentiation in Mammalian Chimaeras and Mosaics*, in *Genetic Mosaics and Cell Differentiation*, 1978, Springer, Berlin, p. 243.
Polani P. E., *Dev. Med. Child Neurol.*, 1979, **21**, 249.
Stern C., *Principi di genetica umana*, 1977, Zanichelli, Bologna.

ADRIANA DE CAPOA E LUCIANO TERRENATO

MOSCHE

F. *mouches*. - I. *flies*. - T. *Fliegen*. - S. *moscas*.

SOMMARIO

Generalità

Nome comunemente usato per indicare insetti volatori appartenenti all'ordine dei Ditteri. Possiamo considerare mosche tutte le specie appartenenti, secondo la classificazione proposta da Hendel, al sottordine Brachiceri.

Le m. sono fra gli insetti (v.) più evoluti e la loro costituzione morfologica si discosta notevolmente dallo schema generale degli altri componenti la classe. La loro importanza medica è notevole; molte specie vivono allo stato parassitario durante una parte più o meno rilevante della loro vita o, pur non essendo normalmente dei parassiti, possono diventar tali in circostanze particolari; altre rivestono un interesse igienico per la diffusione meccanica di agenti patogeni, mentre altre ancora fungono da veri e propri ospiti intermedi. Esistono molte specie che, facendo parte della fauna dei cadaveri, sono utili per la determinazione della data del decesso (v. TANATOLOGIA).

Morfologia

La forma generale (figg. 1, 2 e 3) è, per lo più, relativamente tozza rispetto a quella degli altri ditteri; le zampe ben sviluppate; le ali del primo paio a superficie limitata, ma collegate con muscoli potenti che danno all'insetto una mobilità eccezionale (le m. sono fra gli insetti volatori più veloci ed instancabili); le ali del secondo paio sono trasformate in bilanceri, organi di equilibrio.

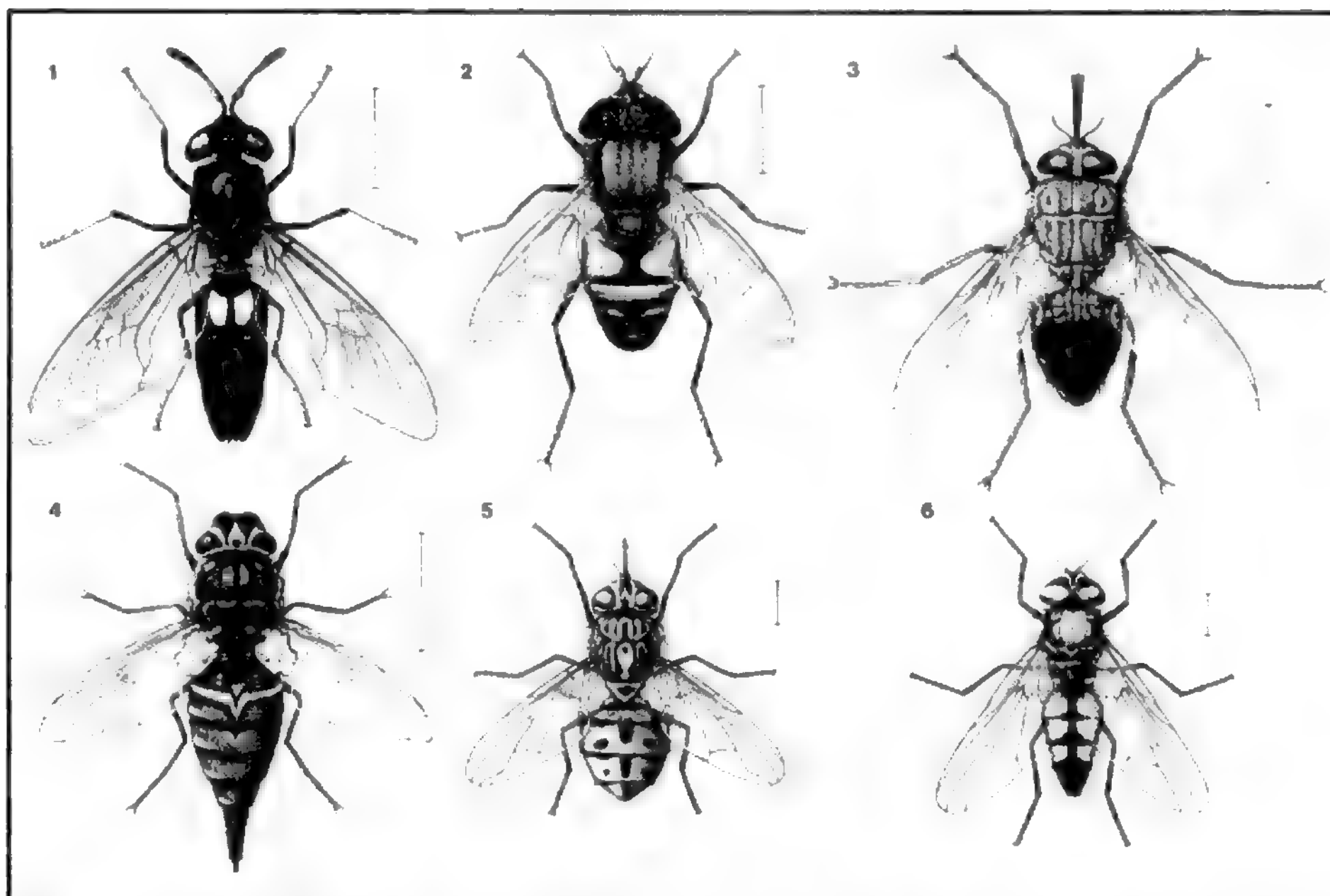



Fig. 1. 1) *Hermetia illucens*; 2) *Eristalis tenax*; 3) *Glossina morsitans*; 4) *Gasterophilus intestinalis*; 5) *Stomoxys calcitrans*; 6) *Fannia canicularis*.

La testa, tondeggiante o emisferica, è in gran parte occupata dagli occhi (più estesi nei maschi) e reca inferiormente la tromba o proboscide; i vari pezzi che la compongono, più o meno riconoscibili, sono organizzati in una formazione atta al succhiamento degli alimenti; caratteristica la parte terminale costituita dai labelli, che nelle specie ematofaghe sono conformati in modo da poter perforare la pelle dell'ospite. In alcune specie l'apparato boccale è atrofico o mancante.

Le antenne sono sempre costituite da 3 segmenti, di cui il terminale è munito di *arista* o *setola antennale*.

Presso la base delle ali, posteriormente, esistono due formazioni laminari: le *calittre*, o lobi alari, che hanno un particolare interesse tassonomico.

L'addome è composto di un numero variabile di segmenti; nelle m. superiori (*Muscidi, Tachinidi*) ne sono visibili solo 4, mentre in altri gruppi se ne osserva un numero maggiore: 5 o più negli *Acalittrati*, 7 nei *Tabanidi*, etc.

Cenni di classificazione dei Ditteri Brachiceri

Sezione I: *Ortorrafi*. Comprende quei Brachiceri il cui adulto emerge dal pupario attraverso una fenditura a forma di T. Gli *Ortorrafi* vanno a loro volta divisi come segue.

a) *Omeodattili*: comprendono, tra le altre, la famiglia dei *Tabanidi* (v. TAFANI) e quella degli *Stratiomyidae* (v. sotto).

b) *Eterodattili*: comprendono 8 famiglie, fra cui citiamo gli *Asilidi*, alcune grandi specie dei quali possono talora dare punture dolorose.

Sezione II: *Ciclorrafi*. Brachiceri il cui adulto emerge attraverso un'apertura che si apre all'estremità cefalica del pupario e che generalmente è di forma circolare. I *Ciclorrafi* si dividono come segue.

a) *Ciclorrafi aschizi*: fra le altre, comprendono le famiglie *Phoridae* e *Syrphidae*.

b) *Ciclorrafi schizofori*: a loro volta comprendono la sezione dei *Pupipari* (v. sotto) e quella degli *Eumyidae* o *Muscaria*. Questi ultimi, comunemente conosciuti anche come *m. superiori*, sono, a loro volta, suddivisi in: 1) *Acalittrati*, con calittre o squame alari ridotte o assenti, 3ª e 4ª nervature alari generalmente parallele verso l'apice, addome con almeno 5 segmenti visibili; 2) *Calittrati*, con calittre presenti e ben sviluppate, addome con soli 4 segmenti visibili. I *Calittrati* racchiudono molte specie interessanti, ripartite nelle 2 famiglie *Muscidae* e *Tachinidae*.

Ortorrafi

Famiglia *Stratiomyidae*: la larva della *Hermetia illucens* L. (fig. 1) si sviluppa in sostanze organiche varie, spesso semiliquide; è stata segnalata più volte in casi di miasi gastrointestinali.

Ciclorrafi aschizi

a) Famiglia *Phoridae*: comprende oltre 1000 specie, di cui alcune (generi *Triphleba, Diploneura, Conicera, Aneurina, Phora*) compiono il loro sviluppo a spese dei cadaveri in stato di avanzata decomposizione (v. TANATOLOGIA).

b) Famiglia *Syrphidae*: alcuni Sirfidi (*Eristalis, Helophilus*) vengono citati quali produttori di miasi gastriche e intestinali. Trattasi di specie le cui larve si sviluppano nelle acque luride impiegate nella concimazione degli

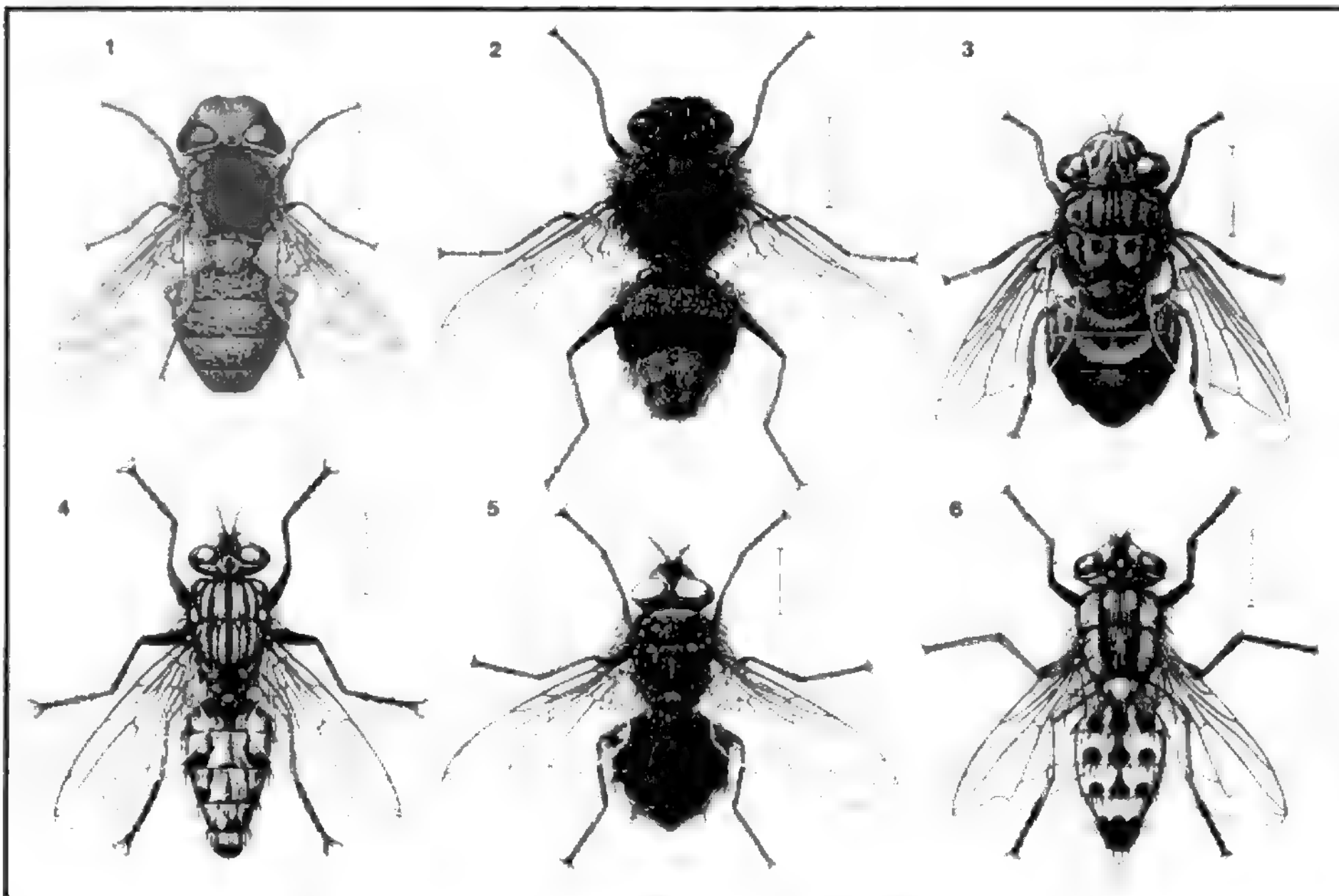



Fig. 2. 1) *Oestrus ovis*; 2) *Hypoderma lineatum*; 3) *Dermatobia hominis*; 4) *Wohlfartia magnifica*; 5) *Calliphora erythrocephala*; 6) *Sarcophaga haemorrhoidalis*.

ortaggi e possono accidentalmente essere inghiottite con le verdure crude (fig. 1). V. MIASI.

Ciclorrafi schizofori

1. *Acalittrati*.

a) Famiglia *Chloropidae*: ai generi *Oscinis*, *Microneurum*, *Hippelates* appartengono piccole m. che frequentano il corpo umano sul quale sono attratte da secrezioni naturali (occhi, narici, sudore, etc.) e patologiche; possono in tal modo diffondere germi.

b) Famiglia *Piophilidae*: le larve della *Piophila casei*, comunemente nota come *m. del formaggio*, vengono frequentemente ingerite, potendo causare disturbi gastroenterici (v. MIASI).

2. *Calittrati*. – Comprendono due famiglie: *Muscidae* e *Tachinidae*.

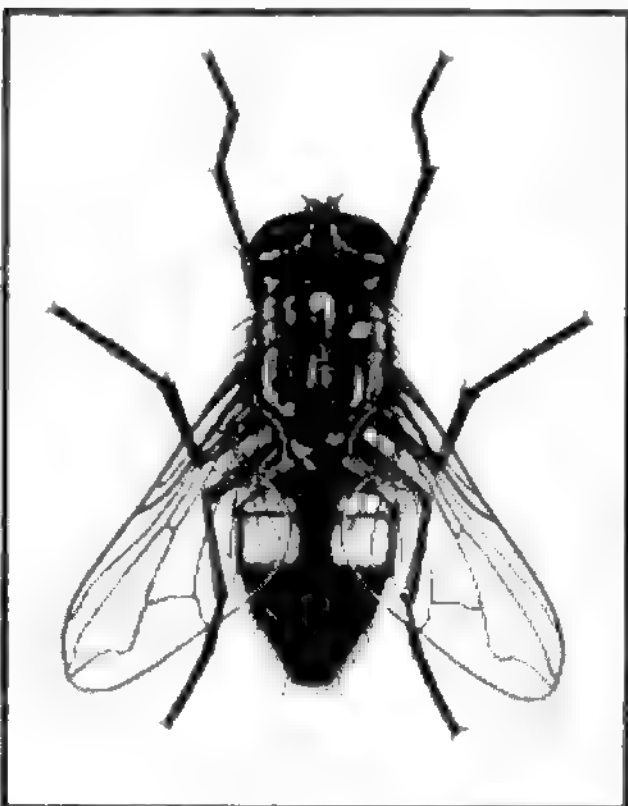
Fig. 3. *M. domestica* adulta.

Famiglia Muscidae

È una delle famiglie più numerose e anche la più importante dal punto di vista igienico. Racchiude, fra le altre, le 5 sottofamiglie: *Glossininae*, *Stomoxydinae*, *Anthomyinae*, *Gasterophilinae*, *Muscinae*.

Le *Glossininae*, con il solo genere *Glossina* (fig. 1) (v. GLOSSINA GENERE), sono diffuse esclusivamente nell'Africa tropicale; note come *m. tse-tse*, diffondono le tripanosomiasi umane e animali, del cui agente sono gli ospiti intermedi (v. TRIPANOSOMIASI).

La sottofamiglia *Stomoxydinae* comprende un numero limitato di specie, di cui la più importante è *Stomoxys calcitrans* L. (fig. 1). Normalmente frequenta solo il bestiame, al quale può recare danni notevoli; può pungere l'uomo e le sue punture sono alquanto dolorose; è accusata della trasmissione del carbonchio, data la possibilità che la m. punga l'uomo dopo essersi nutrita su animali ammalati di carbonchio.

Le *Anthomyinae* comprendono varie migliaia di specie. Le larve di alcune di esse sono state riscontrate in casi di miasi nell'uomo, miasi cutanea e otomiasi (*Anthomyia*

pluvialis L.), miasi vescicale e intestinale (*Fannia canicularis* L. e, più raramente, *F. scalaris* Fabr., *F. manicata* Meig., *F. incisurata* Zett.). In tutti i casi si tratta sempre di miasi occasionali o accidentali.

Fannia canicularis L. (fig. 1) è specie estremamente comune e diffusissima. Le sue larve si sviluppano in ambienti ricchi di materie organiche in decomposizione: scoli di immondezzai, di letamai, di orinatoi, e particolarmente escrementi di pollo; le m. adulte sono, dopo la m. domestica, le più comuni nelle abitazioni umane; se ne distinguono per le dimensioni minori, per la forma gracile e per l'abitudine di librarsi lungamente in volo, descrivendo ampie curve e sinuose spirali.

La sottofamiglia *Gasterophilinae* comprende m. di dimensioni relativamente grandi. Depongono le loro uova, in numero di alcune migliaia, sul pelo di mammiferi perissodattili (equini e rinoceronti) del cui tubo digerente le larve sono parassite. Accidentalmente possono diventare parassite dell'uomo. Tra esse ricordiamo *Gasterophilus haemorrhoidalis* L., *G. intestinalis* de Geer (fig. 1), *G. nasalis*. La presenza di molte larve può essere causa di disturbi da ostruzione meccanica, come pure di disturbi tossici. Le larve di 1° stadio prima di migrare nel tubo digerente penetrano nella mucosa orale: le miasi umane da *Gasterophilus* sono appunto di questo tipo (v. MIASI).

Nella sottofamiglia *Muscinae* sono degni di nota i 3 generi *Musca, Muscina, Pyrellia*.

Pyrellia cadaverina è la più comune del genere e le sue larve si sviluppano nelle materie organiche animali in avanzata decomposizione.

Muscina stabulans è una specie estremamente diffusa, che penetra facilmente nelle case ed è riconoscibile, per il colore grigio-giallastro del corpo, per il colore rossastro delle zampe e dell'apice dello scutello e per le dimensioni alquanto maggiori di quelle di *M. domestica*; le sue larve si sviluppano nelle materie organiche più disparate e sono spesso parassite; sono state segnalate anche in casi di miasi intestinale dell'uomo.

Il genere Musca

Generalità

Al genere *Musca* appartengono poco meno di un centinaio di specie conosciute, di cui solo 2 rivestono un'importanza igienica notevole: *M. sorbens* Wied e *M. domestica* L.

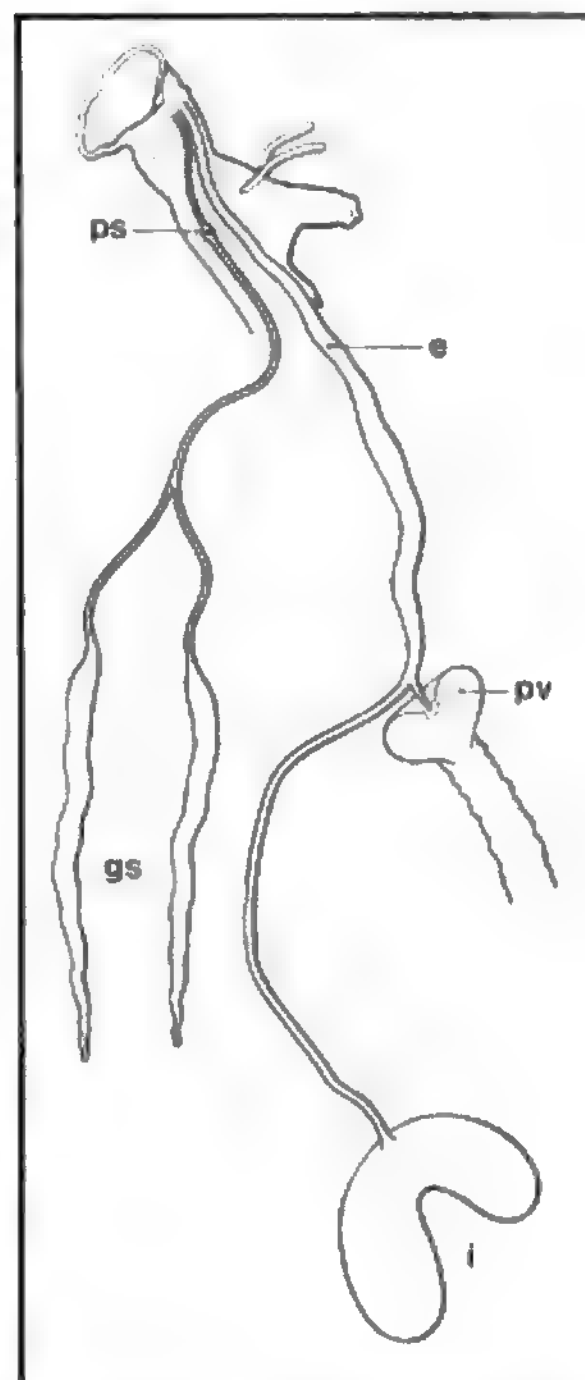
Musca sorbens

È una specie dei climi caldi e ha un'area di distribuzione vastissima, che, fra l'altro, comprende l'Africa del Nord; esiste anche in Sicilia. Entra raramente nelle case, ma all'aria aperta si posa con insopportabile insistenza sul viso delle persone, specie in vicinanza della bocca e della rima palpebrale; le affezioni cutanee, specie quelle con secrezione sierosa o purulenta, la attraggono in maniera particolare; queste sue abitudini ne fanno un temibile agente propagatore di molte malattie infettive.

Musca domestica

È una specie cosmopolita la cui distribuzione e il cui habitat coincidono praticamente con quelli dell'uomo. Le due sottospecie africane *calleva* Walker (*sin.*: *cuthbertsoni* Patton) e *curviforceps* Saccà e Rivosecchi ibridizzano saltuariamente dando luogo a una progenie vigorosissima, da cui probabilmente traggono origine le innumerevoli popolazioni di m. domestiche diffuse nel mondo, con le forme geografiche *domestica*, *vicina* e *nebulo*, già erroneamente ritenute specie distinte.

Fig. 4. Schema della prima parte del tubo digerente di *M. domestica*. ps) Pompa salivare; gs) ghiandole salivari; e) esofago; pv) proventricolo; i) ingluvie. (*Da Morellini e Saccà*).

ps
e
pv
gs
i

1. *Morfologia*. – Il *capo* è munito di un apparato boccale del tipo succhiatore (v. INSETTI, fig. 2, *G*).

Il *torace* è di colore grigio, più o meno chiaro, ed è segnato dorsalmente da 4 strisce nere.

L'*addome* è composto di 4 segmenti visibili dorsalmente e che si presentano di due tinte fondamentali, la nera e la gialla, molto variamente distribuite. In realtà i 4 tergiti visibili sono preceduti da un tergite seminascosto dal torace e seguiti da altri 5 che costituiscono gli organi genitali esterni: ipopigio maschile e ovodepositore.

2. *Anatomia interna*. – Il *tubo digerente* (fig. 4), che ha inizio nella proboscide con la cavità boccale e la faringe, mostra un esofago che si prolunga fino all'addome, ove immette nell'ingluvie, ampia cavità a pareti sottili ed elastiche, che serve da magazzino del cibo. Dall'esofago, nel tratto toracico, si diparte una brevissima diramazione che immette, attraverso il *cardias*, nel *proventricolo*, piccola cavità di forma sferica, a pareti robuste, cui fanno seguito nell'ordine: lo stomaco, l'intestino medio, l'intestino posteriore, la valvola rettale, il retto, l'ano.

Le 2 ghiandole salivari sono contenute, parte nel torace, parte nella cavità addominale e confluiscono per mezzo di 2 condotti separati nel comune dotto salivare, che, a sua volta, sbocca nella pompa salivare.

3. *Biologia*. – La m. adulta vive di preferenza nell'ambiente domestico, che costituisce il suo habitat principale. La cucina è di gran lunga il luogo preferito dall'insetto che può con facilità trovarvi residui alimentari di cui nutrirsi e, nella stagione fredda, una temperatura alquanto più elevata che altrove; subito dopo la cucina viene la stalla, specie se ospitante bestiame lattifero, il che implica la possibilità, per l'insetto, di nutrirsi di latte che rappresenta l'*optimum* della sua alimentazione.

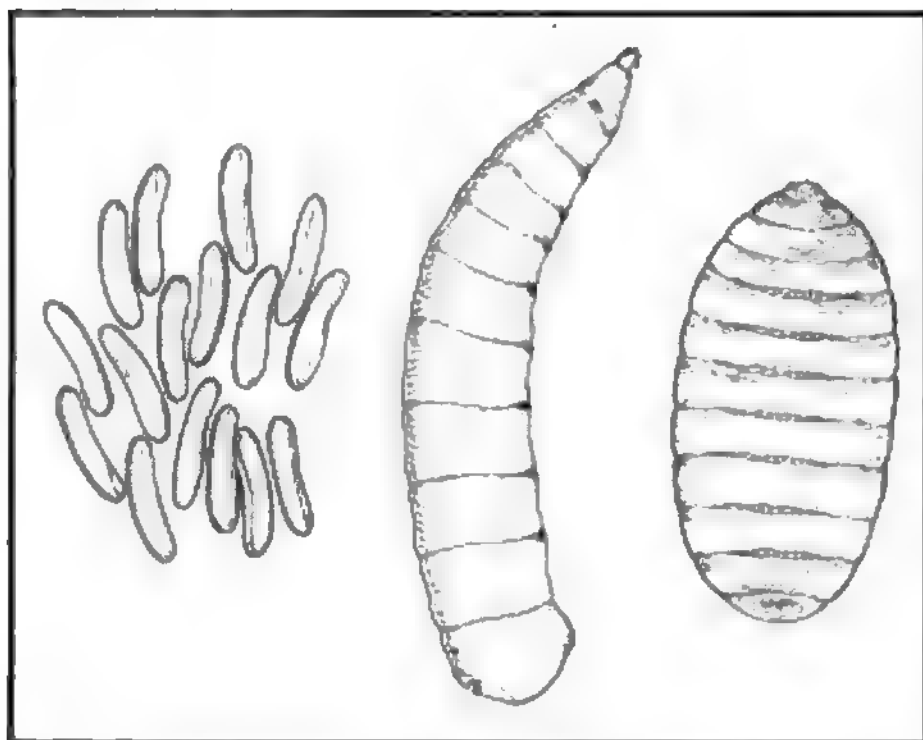



Fig. 5. *A sinistra*: uova di *M. domestica*; *al centro*: larva di *M. domestica*; *a destra*: pupa di *M. domestica*.

La m. è un insetto polifago e può nutrirsi di qualunque sostanza organica: gli alimenti debbono essere liquidi o in sospensione, perché l'insetto li possa deglutire; quelli solidi possono essere resi liquidi mediante il rigurgito di sostanza liquida precedentemente ingerita, che viene fatta refluire dall'ingluvie attraverso la proboscide.

L'ingestione di un alimento liquido è molto rapida: il cibo viene momentaneamente immagazzinato nell'ingluvie e in un secondo tempo viene indirizzato verso lo stomaco. Tale reflusso avviene durante un periodo di riposo, nel quale si può osservare l'insetto, immobile, emettere lentamente una gocciolina di liquido dalla proboscide e risucchiarla, *senza mai depositarla sulla superficie di appoggio*; questo fenomeno sembra connesso con la necessità di mescolare il cibo con la saliva, il cui dotto sbocca, come si è visto, nel prestoma, cioè nella parte distale della proboscide; una volta avvenuta la mescolanza, il liquido viene nuovamente deglutito e spinto, questa volta attraverso il cardias, nello stomaco. La digestione si compie nello spazio di alcune ore; durante le 24 h la m. può deporre in media 25-50 macchie fecali.

La m. adulta può vivere, in condizioni particolarmente favorevoli, fino a 2-3 mesi; i primi accoppiamenti si osservano già poche ore dopo la nascita e la sua attività riproduttiva comincia dal 3° giorno di vita. Le uova (fig. 5) vengono deposte a più riprese, in gruppi che possono contenerne un massimo di 150-180; una sola femmina può produrre fino a 8-10 ovature, per cui le uova deposte da un solo individuo possono complessivamente superare il migliaio. I luoghi prescelti per l'ovodeposizione sono rappresentati da cumuli di sostanze organiche in fermentazione, quali letamai e scarichi di immondizie; in questi materiali la fermentazione produce temperature che possono superare i 70-80 °C e le larve possono quindi con facilità trovare il loro *optimum* termico, che si aggira attorno ai 35-40 °C.

Gli stadi larvali sono 3 e possono svolgersi tutti nel giro di 4-5 giorni: giunta a maturità, la larva (fig. 5) si trasforma in pupa, dopo essersi allontanata generalmente dal luogo dove è avvenuto il suo accrescimento per cercare un ambiente più asciutto.

La pupa (fig. 5), in condizioni ottimali, dura anch'essa 4-5 giorni, per cui l'intero ciclo biologico si può svolgere in meno di 10 giorni.

L'abbassarsi della temperatura rallenta il ciclo biologico della m. fino a un massimo di 3 mesi e, fino a un certo limite, può prolungare la vita degli adulti; pertanto, si comprende come gli inverni miti permettano la sopravvivenza di larve, pupe, adulti in varie condizioni, con una selezione di individui più resistenti al freddo, mentre negli inverni rigidi la sopravvivenza della specie ha luogo solo in ambienti riparati e caldi, ove sia possibile una riproduzione attiva.

La m. può avere un'autonomia di volo notevole, potendo giungere fino ad oltre 18 km dal luogo di origine.

4. *Nemici naturali della mosca domestica*. – La *m. domestica* ha molti nemici naturali, appartenenti ad ogni tipo di esseri viventi; parassiti e predatori si possono ricordare a centinaia, ma nessuno di essi ha un'importanza fondamentale. Alcuni insetti predatori furono usati per tentativi di lotta biologica. Il più importante parassita della m. è senza dubbio il fungo *Empusa muscae*, che provoca nell'insetto una malattia mortale nelle stagioni fredde e umide: l'epidemia ha inizio, generalmente, in ottobre-novembre e raggiunge il suo acme durante l'inverno; in alcune annate si verifica una vera ecatombe che limita fortemente il numero delle m. nella primavera successiva.

5. *Importanza igienica*. – La m. non funziona mai come un vero ospite intermedio di parassiti dell'uomo, ma le sue abitudini domestiche fanno sì che essa sia in grado di diffondere meccanicamente una quantità di affezioni di natura molto varia, da virus, batteri, spirochete, protozoi, elminti, artropodi. Riportiamo qui appresso un elenco dei principali agenti patogeni della cui diffusione la m. è stata fino ad oggi accusata.

1) Virus della poliomielite; 2) virus del tracoma; 3) *Rickettsia prowazeki* (tifo esantematico); 4) bacillo della lebbra; 5) bacillo di Koch; 6) bacillo del carbonchio; 7) bacillo della peste; 8) bacilli delle febbri tifoidi; 9) bacilli dissenterici; 10) vibrione del colera; 11) *Treponema pertenue*; 12) *Giardia intestinalis*; 13) *Entamoeba histolytica*; 14) *Trichomonas intestinalis*; 15) *Chilomastyx*; 16) uova o larve dei seguenti elminti: *Taenia solium*, *Oxiuris vermicularis*, *Trichocephalus trichiurus*, *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*, *Taenia serrata*, *Taenia marginata*, *Dipylidium caninum*, *Diphyllobothrium latum*; 17) giovani esemplari di *Pediculus humanus*, che si fanno veicolare dalle m., le quali possono diventare quindi, anche in questo caso, indirettamente vettori del tifo esantematico; 18) uova di *Dermatobia hominis* (v. sotto).

Nella diffusione di queste affezioni, la m. assume un ufficio la cui importanza può variare molto e che in alcuni casi non è dimostrato con certezza, mentre in altri possiamo dire che l'intervento dell'insetto può essere accidentale e, comunque, non necessario; in molte affezioni l'importanza di esso dipende principalmente dal grado dell'epidemia e dalla frequenza delle m. stesse. Non vi è dubbio che l'incidenza della *diarrea estiva infantile* è fortemente influenzata dal numero delle m. presenti, come dimostrano i risultati ottenuti in seguito alla lotta eseguita con successo mediante alcuni insetticidi. È probabile che per molte affezioni noi ignoriamo ancora fino a che punto la m. domestica agisca.

6. *Mezzi di lotta contro la mosca domestica*. – La *lotta contro le larve* può essere effettuata con mezzi chimici o con metodi soppressivi. La lotta antilarvale chimica è difficilmente realizzabile e comunque antieconomica: i trattamenti dovrebbero essere troppo frequenti (almeno due volte la settimana), con notevole spreco di prodotti; inoltre, colpirebbero, assieme alle larve, una grande

quantità di nemici naturali (utili!), che da soli distruggono almeno l'80% delle larve. Comunque, i larvicidi sono applicati sotto forma di soluzione, emulsione, sospensione, polvere o granuli, sia a mano che con pompe irroratrici o apparecchi similari. All'inizio, si usarono clororganici, oggi sostituiti, a causa dei fenomeni di resistenza, da vari esteri fosforici, quali diazinone, dichlorvos, malathion, etc. (v. anche: INSETTICIDI). Inoltre, più recentemente, sono comparsi gli inibitori di sviluppo, gli ormoni giovanili, la tiourea e, infine, gli insetticidi sistemici che, somministrati agli erbivori, passano inalterati nel letame, impedendo lo sviluppo delle larve (ad es., tetrachlorvinphos [Gardona®]).

La neutralizzazione dei focolai larvali mediante soppressione o inattivazione è uno dei più importanti capitoli dell'igiene pubblica e coincide essenzialmente con lo *smaltimento dei rifiuti solidi* nelle città (v. SPAZZATURE); e, in secondo luogo, con la manutenzione dei letamai e l'eliminazione dei focolai secondari rurali. Quanto al primo argomento ci limiteremo a ricordare che i metodi più usati sono: 1) l'*incenerimento totale*, oggi considerato troppo costoso e inquinante per l'atmosfera; 2) l'*interramento razionale*, più adatto per piccoli centri, qualora siano disponibili ampie zone di terreno inutilizzato; 3) la *fermentazione aerobica*, con la produzione di «compost», usato come fertilizzante, previa eliminazione della parte inerte, plastica, metalli, etc.; 4) il *riciclaggio*, con la riutilizzazione di gran parte dei rifiuti, anche per produzione di energia: è oggi il metodo ritenuto più progredito. In ogni caso, fondamentale è la necessità di uno smaltimento rapido dei rifiuti (non più di 2-3 giorni) per non dare alle larve il tempo di svilupparsi in essi e di abbandonarli.

Nell'ambiente rurale, i focolai larvali, costituiti per lo più dai letamai, non si possono sopprimere (concimazione). Tuttavia, un'oculata manutenzione può ridurre notevolmente la produzione di m., mentre la lotta chimica antialate (v. sotto) può completare il risultato. La manutenzione deve mirare a mantenere il letamaio quanto più possibile compatto, meglio se poggiato su base di cemento e coperto da teli di plastica. La grande massa sarà così soggetta a una fermentazione attiva uniforme, con produzione di temperature oltre i 50 °C, letali per le larve. Il letame maturo («spento») non è adatto allo sviluppo delle larve. La soppressione dei focolai minori (terreno impregnato di liquami, lettiera non cambiata di frequente, etc.) è lasciata alla diligenza dell'agricoltore. Anche le latrine da campo, se mal tenute, possono produrre m. in quantità.

Esiste una possibilità, più teorica che pratica, di effettuare una *lotta biologica* contro le m. In effetti, molti sono i loro predatori, parassiti e patogeni, ma il pullulare di essi è in rapporto con l'andamento stagionale e, nonostante molti studi, non si è ancora riusciti ad usarli con successo. Tra i nemici naturali sono: predatori di alate (uccelli, insetti, aracnidi), predatori di uova e di larve (Acari Macrochelidi, Coleotteri delle famiglie Isteridi e Stafilinidi, formiche, larve di altri ditteri e perfino di altre m.), parassitoidi (cioè, parassiti che provocano la morte dell'ospite: Imenotteri Calcididi), microrganismi patogeni, quali il fungo *Empusa muscae* (v. sopra) e alcuni ceppi di *Bacillus thuringiensis*.

La *lotta genetica* consiste nel liberare in natura maschi sterilizzati mediante esposizione ai raggi γ o somministrazione di chemosterilizzanti. Tali maschi producono spermi mobili ma portatori di mutanti letali e quindi, in natura, competono efficacemente con i maschi normali, specie in considerazione del fatto che le femmine sono di regola monogame (si accoppiano una sola volta e, dopo il primo, rifiutano ogni altro partner). Mentre, per la m. domestica, questo tipo di lotta è stato sperimentato con successo solo in prove di campo di limitata estensione, un lavoro di grande portata ha permesso di eradicare da numerosi stati degli U.S.A. la m. *Callitroga hominivorax*, che vi produceva danni di miliardi al bestiame.

Per quanto riguarda la *lotta chimica contro le m. alate*, l'applicazione di *insetticidi murali* nei luoghi di riposo delle m. stesse è tutt'ora il metodo di elezione. Generalmente vengono trattati i soffitti e le pareti verticali, i divisori e i tramezzi nelle stalle, tutto ciò che pende dal soffitto, nonché i bordi di porte e finestre. L'applicazione degli insetticidi (più comunemente sotto forma di emulsioni o sospensioni acquose) deve essere fatta a *bassa pressione* (1,5-2 atm), con pompe individuali a spalla o anche con apparecchi a motore.

I prodotti d'uso per questi trattamenti devono essere a bassa o moderata tossicità; se correttamente applicati, non contaminano l'ambiente, non turbano l'equilibrio biologico, non costituiscono pericolo per gli operatori e per gli abitanti. Fra i principi attivi più comunemente usati, ricordiamo:

a bassa tossicità (DL_{50} superiore a 1500 mg/kg): malathion, fenchlorphos, iodofenphos, bromophos;

a media tossicità (DL_{50} inferiore a 1500 mg/kg): diazinone, fenitrothion, dichlorvos, metrifonato (Trichlorphon®), baygon, bendiocarb.

Gli ultimi due appartengono ai carbamati, tutti i rimanenti ai fosforganici. Tossicologicamente, sono tutti inibitori della colinesterasi. L'antidoto più frequentemente usato nei casi di avvelenamento è l'atropina. Da notare che il DDT e gli altri clororganici sono ormai in disuso, sia per la resistenza ad essi manifestatasi, sia per i provvedimenti restrittivi ormai universalmente applicati nei loro confronti a causa dei loro caratteri di eccessiva persistenza e capacità di accumulo nei grassi dell'organismo.

L'azione residua murale dei prodotti sopra menzionati varia da un minimo di 15-20 giorni fino a un massimo di 60-90 giorni. La dose d'impiego va da 0,5 a 2,5 g/m².

Le grandi aziende stabulano il bestiame bovino in ambienti molto vasti, talora costituiti da immense tettoie, quasi senza pareti verticali. In queste condizioni, l'applicazione degli insetticidi murali è difficile e meno efficace. È pertanto consigliabile ricorrere ad altro tipo di trattamento: nebbie, aerosol, esche (v. sotto).

Le *esche avvelenate* possono essere secche (granulari), da spargere sulle superfici (pavimenti, terreno, etc.) frequentate dagli insetti, o liquide, in soluzioni zuccherine, da spruzzare in punti selezionati di pareti o pavimenti o su letamai e immondizie, oppure da usare in appositi contenitori fissi. Hanno il vantaggio dell'economicità e sono consigliabili se le m. non sono molte. Tra i principi attivi usati ricordiamo dimetilan, trichlorphon, dichlorvos, dimetoato, malathion, fenchlorphos, diazinone.

Gli stessi principi attivi possono essere applicati (generalmente per immersione) su *nastri*, *strisce*, *corde*, etc., da appendere ai soffitti, nella misura di ca. 1 m lineare per ogni m² di superficie. La loro messa in opera può non essere molto agevole, ma consentiranno discreti risultati con quantità di principi attivi minimi e con un «costo ecologico» praticamente nullo.

Trattamenti nello spazio a base di *nebbie* o *aerosol* consentono la liberazione immediata, da insetti volatori, di ambienti o di località aperte particolarmente infestate. Ai prodotti già menzionati vanno qui aggiunti il piretro e i piretroidi sintetici, dotati di grande efficacia, ma privi di azione residua. Il metodo del *volume ultrabasso* (U.L.V.: *ultralow volume*) è ormai preferito in tutto il mondo per-

ché più efficace e meno inquinante, consentendo, tra l'altro, l'impiego di quantità di prodotto veramente irrisorie (ad es., 10 g di bioresmethrin o 50 g di malathion o 60 g di ortodibromo per disinfestare una superficie di 1 ettaro).

Una menzione meritano anche le *polveri micronizzate*, che, disperse con appositi apparecchi (alla dose, ad es., di 1 g di bioresmethrin per 100 m^3), si sono dimostrate efficacissime per disinfestare grandi stalle.

Trattamenti a base di *vapori* insetticidi, in ambienti con limitato ricambio d'aria, si effettuano mediante erogatori in plastica a base di dichlorvos. Piccolissime quantità di questo principio attivo (meno di 1 mg per un ambiente di medie dimensioni) vengono liberate da ogni erogatore e sono sufficienti ad uccidere tutte le m. Un erogatore ha una vita media di 2-3 mesi.

Esistono anche erogatori automatici di piretroidi, che, applicati nei locali da proteggere, liberano periodicamente piccole quantità di aerosol insetticida.

Ad ovviare all'insorgenza del fenomeno della *resistenza fisiologica* (v. anche: INSETTICIDI), si consiglia:

a) alternanza, nei vari anni, di insetticidi differenti (ma si può manifestare anche una resistenza multipla e crociata);

b) interruzione, per un periodo abbastanza lungo, della pressione insetticida. Questo periodo può, preferibilmente, coincidere con le stagioni più difficili per l'insetto: fine autunno, inverno, inizio primavera. La lotta può essere ripresa a maggio o giugno, quando il potenziale biotico dell'insetto torna ad aumentare.

Famiglia Tachinidae

1. *Sottofamiglia Oestrinae*. – M. di forma tozza quasi prive di setole, con apparato boccale ridottissimo; larve parassite di mammiferi. L'*Oestrus ovis* L. (fig. 2), abitualmente parassita dei seni frontali della pecora, può attaccare l'uomo, causando frequentemente nei pastori una otomiasi e una oftalmomiasi professionale (v. MIASI).

2. *Sottofamiglia Hypoderminae*. – M. di grosse dimensioni, villose, anch'esse con apparato boccale subatrofico; le loro larve si sviluppano nel tessuto sottocutaneo di mammiferi. L'*Hypoderma bovis* L. è la specie più diffusa ed è parassita, abitualmente, dei bovini. Altre specie: *H. lineatum* Vill. (fig. 2), *H. diana* Brauer, *H. sylenus* Brauer, le quali possono accidentalmente attaccare l'uomo, specie nell'età infantile, e causare disturbi anche gravi.

3. *Sottofamiglia Cuterebrinae*. – M. di grosse dimensioni che ricordano, nella forma generale, gli *Oestrinae*, ma se ne distinguono nettamente per la proboscide ben sviluppata. Le larve si sviluppano generalmente nel sottocutaneo di mammiferi. Fra le altre specie ricordiamo la *Dermatobia hominis* L. (fig. 2), comune nelle Americhe e le cui larve sono parassite di molti mammiferi, compreso, non raramente, anche l'uomo.

4. *Sottofamiglia Calliphorinae*. – Comprende numerose specie, di cui alcune interessano direttamente l'uomo.

Le *Calliphora* (fig. 2), *mosconi blu della carne*, si sviluppano per lo più nelle carni non ancora in avanzato stato di decomposizione; possono deporre le uova anche su animali vivi che presentino piaghe fetide e causarvi miasi cutanee; sono state segnalate anche in miasi cavitarie e intestinali. Quanto diciamo per le *Calliphora*, circa la loro capacità di produrre miasi, vale anche per le *Chrysomyia*, per le *Callitroga*, per le *Phormia*, per le *Lucilia*, tutte m. di medie dimensioni e dalle tinte brillanti, verdi, azzurre o bronzine, che, pur evolvendosi, di regola, a spese delle carni morte, possono talora deporre le uova sulle piaghe di animali viventi e sono state segnalate anche sull'uomo.

La *Cordylobia anthropophaga* Grümberg merita un cenno speciale. È una specie africana, le cui larve, nate dalle uova deposte sul terreno, attaccano l'uomo e gli altri mammiferi, penetrano nella pelle e vi si sviluppano nel volgere di una decina di giorni, provocando un nodulo cutaneo simile ad un foruncolo, donde il nome di *miasi foruncolosa*; i piccoli animali possono soccombere in seguito ad infestazioni numerose.

Ricordiamo, inoltre, le larve di un altro calliforino, *Auchmeromyia luteola*, che vivono nascoste nei giacigli umani, donde escono di notte per pungere la loro vittima durante il sonno e succhiarle il sangue.

5. *Sottofamiglia Sarcophaginae*. – Sono m. a tinta generale grigia, di dimensioni mediocri o discrete, vivipare. Il numeroso genere *Sarcophaga* comprende molte specie capaci di deporre le loro larve sulle piaghe e presso gli orifizi naturali di mammiferi, causando miasi cutanee, intestinali o cavitarie; fra esse ricordiamo: *S. carnaria* L., *S. haemorrhoidalis* Fall. (fig. 2), *S. argyrostoma* Rob.-Desv., *S. albiceps* Meig., *S. melanura* Meig., *S. misera* Walk., *S. aratrix* Pand. Tutte queste specie possono svilupparsi, sia come parassiti di invertebrati, sia a spese delle carni di vertebrati morti; solo accidentalmente diventano parassiti dell'uomo o di altri mammiferi. Affine a *Sarcophaga* è *Wohlfartia magnifica* Schein. (fig. 2), che provoca nell'uomo, con relativa frequenza, miasi, anche di una certa gravità, e talora mortali.

Pupipari

Fra i pupipari merita un cenno solo la famiglia *Hippoboscidae* con molti generi ematofagi, fra cui *Hippobosca*; *H. equina* L., nota volgarmente come *m. cavallina*, può pungere accidentalmente l'uomo ed è comunissima in tutti i continenti.

Bibliografia

Crystal M. M., *J. Med. Entomol.*, 1979, **15**, 2.
Grandi G., *Introduzione allo studio della entomologia*, II, 1951, Ed. Agricole, Bologna, p. 374.
Greenberg B., *Flies and Disease*, 1973, Princeton Univ. Press, Princeton, N. J.
Saccà G., *Speciation in Musca*, in Wright J. W., Pal R., *Genetics of Insect Vectors of Disease*, 1967, Elsevier, Amsterdam.
Saccà G., *Parassitologia*, 1973, **15**, 145.
Saccà G. *et al.*, *Riv. Parassit.*, 1967, **28**, 295.
Séguy E., *Mouches parasites*, in *Encyclopédie entomologique*, II, 1941, Lechevalier, Paris.
West L. S., *The Housefly*, 1951, Comstock, Ithaca, N. Y.
West L. S., Peters O. B., *An Annotated Bibliography of Musca domestica Linnaeus*, 1973, Dawsons of Pall Mall, Folkeston-Northern Michigan Univ., Marquette, Mich.

GIUSEPPE SACCÀ

MOSCHOWITZ, MALATTIA DI: v. TROMBOCITOPENIE.

MOTILITÀ

F. *motilité*. - I. *motility*. - T. *Motilität*; *Beweglichkeit*. - S. *motilidad*.

Tra le proprietà fondamentali degli organismi viventi la *motilità* è quella per cui essi possono mutare in maniera attiva e reversibile i rapporti di posizione dell'intero soma o di sue singole parti rispetto all'ambiente. Sono quindi manifestazioni della m. tutti i movimenti, spontanei e provocati, in cui è attivamente impegnata la materia vivente, ad eccezione di quelle modificazioni di rapporti con l'ambiente, quali, ad es., quelle derivanti dai processi di accrescimento, che, per quanto attive, sono irreversibili.

La m. è una delle espressioni della proprietà generale della materia vivente di reagire agli stimoli (v. IRRITABILITÀ). Come tale, essa rappresenta uno dei processi che tendono ad assicurare il mantenimento dell'omeostasi (v.) e che contribuiscono in misura rilevante alla sopravvivenza dell'individuo.

Proprietà comune a tutti gli esseri viventi, animali e vegetali, la m., tuttavia, si manifesta con maggiore evidenza e trova le sue espressioni più elevate negli organismi animali, in relazione alle più complesse esigenze vitali di questi.

I meccanismi per i quali si attua la m. negli esseri viventi sono di varia natura e di diversa complessità. Essi possono consistere in processi fisico-chimici relativamente semplici, quali la diffusione, le modificazioni dell'equilibrio osmotico e della tensione superficiale, e realizzarsi a livello del protoplasma indifferenziato, oppure richiedere l'intervento di particolari strutture protoplasmatiche, più o meno complesse e differenziate, specificamente atte a trasformare in energia meccanica altre forme di energia, mediante processi dei quali, attualmente, si cominciano a ipotizzare, grazie all'apporto integrato della microscopia elettronica e della biochimica molecolare, i complessi e suggestivi meccanismi.

I diversi tipi di movimento attraverso i quali la m. si manifesta negli organismi animali e vegetali vengono solitamente classificati in 3 gruppi fondamentali: *movimento protoplasmatico, movimento di ciglia, di flagelli* (o di altri organuli contrattili), *movimento muscolare*. Quest'ultimo si manifesta, di regola, agendo attraverso *sistemi di leve* di vario genere opportunamente articolate fra loro.

Per la trattazione dettagliata di ciascuno di questi 3 tipi di movimento e del loro meccanismo si rimanda alle voci: BATTERIOLOGIA (II, 2096); BIOMECCANICA (II, 2339); CELLULA (III, 1392); LOCOMOTORE APPARATO (VIII, 2300); LOCOMOZIONE (VIII, 2312); MOTORIO SISTEMA; MUSCOLO.

RED.

MOTIVAZIONE

F. *motivation.* - I. *motivation.* - T. *Motivation.* - S. *motivación.*

SOMMARIO

Definizione e generalità

Per *motivazione* si intende uno degli ipotetici processi che, accanto all'azione di uno stimolo, all'apprendimento, alle disposizioni e alle abilità, concorrono a determinare il comportamento dell'individuo. Secondo una definizione classica, il concetto di m. indica «in che modo ha inizio il comportamento, da dove trae origine la sua energia, come viene sostenuto, orientato, bloccato e che tipo di reazioni soggettive si verifica all'interno dell'organismo mentre hanno luogo tutti questi processi» (Jones, 1955).

La nozione di «m.» si è differenziata lentamente da quella di «istinto»: è stato nel quadro della teoria darwiniana, infatti, che è sorto, accanto al problema della modificazione del comportamento per effetto dell'esperienza maturata dal singolo individuo, quello della sua continuità sulla base di agenti attivatori *interni* (gli «istinti» [v.]) e di mete o incentivi *esterni*, come tali programmabili e appetibili dall'individuo. In tutte le teorie del comportamento compare il problema del rapporto fra *apprendimento* (v.) e m., in quanto quest'ultima presuppone il primo o come uno dei fattori che intervengono nell'esperienza attuale per determinarla, o come proprio complemento, in quanto ciò che non è appreso è istintuale, o intrinsecamente motivato, e serve per la regolazione comportamentale.

Abitualmente non si parla di «motivazione», al singolare, ma di «motivazioni», la cui caratterizzazione come spinte o impulsi all'azione è comune a tutte le teorie: il modo in cui si esercitano, e i concetti impiegati per descriverle, sono, tuttavia, nettamente differenziati a seconda che si riferiscano al polo interno (impulso o tendenza dell'individuo) o esterno (valenza dell'oggetto cui è diretta l'azione) del processo motivazionale. Per descrivere il polo interno i concetti che più ricorrono sono quelli di bisogno (*want* o *need*), impulso (*drive*), istinto (*instinct*), intenzione (*purpose*), desiderio (*wish*). Per la descrizione del polo esterno i concetti più frequentemente impiegati sono quelli di valenza (*valence*), valore (*value*), incentivo (*incentive*). Intermedio fra quelli che descrivono i due poli è il concetto di motivo (*motive*), che individua tanto il processo che conduce un individuo a un oggetto, quanto l'oggetto del mondo esterno che suscita la tensione del soggetto, soprattutto conscia, verso di esso. L'azione del motivo sul comportamento si può esprimere in termini di causalità, sia fisica che finalistica, per cui il comportamento può venire inteso come una reazione fisiologica o come una risposta significativa.

«Bisogno» indica principalmente l'oggetto della m. e, in senso oggettivo, significa la mancanza di determinati elementi nell'ambiente interno; esso può venire inteso come fisiologico, in quanto produce nell'organismo uno stato di bisogno o carenza, e come psicologico, in quanto lo stato dell'organismo è avvertito dall'individuo come tensione che influisce sul comportamento. In senso psicologico, tuttavia, il bisogno non è in rapporto necessario con una situazione organica o con un bisogno fisiologico: si possono avere, per es., carenze di certe forme di contatto con l'ambiente o di interesse per altre persone (v. anche: BISOGNO, PSICOLOGIA DEL).

Gli «incentivi» sono oggetti o condizioni presenti nell'ambiente che esercitano stimolazioni sul comportamento, a volte anche prescindendo dalla presenza di un bisogno: essi possono diventare altrettanti rinforzi, positivi (ricompense) o negativi (punizioni), offerti dall'ambiente, in senso sia fisico che, più frequentemente, sociale, per incoraggiare o meno un individuo nell'attuazione di un determinato comportamento.

Funzioni delle motivazioni

Per comprendere pienamente le funzioni svolte dalle m., occorre considerarle sotto forma di comportamenti motivati, ovvero obiettivarle in comportamenti osservabili, caratterizzati da un'attivazione (base energetica del comportamento), da una direzione (scopo o meta), da un valore (vissuto come tensione ed aspettativa). Quando lo scopo del comportamento motivato è raggiunto, la tensione e l'attivazione energetica scompaiono, anche se non v'è una stretta concomitanza fra il consumo dell'oggetto-meta e la diminuzione della tensione. Non tutte le teorie concordano nell'attribuire lo stesso significato alla direzione del comportamento motivato: per alcune, «direzione» indica la via che segue il comportamento per rag-

giungere un oggetto, precedentemente esperito e consumato: in tal caso, la direzione deriverebbe dall'apprendimento; per altre, la presenza generalizzata di una caratteristica direttiva nel comportamento motivato (*purposive behavior*: Tolman, 1932) ne dimostrerebbe il carattere necessario. Tutte le teorie, tuttavia, riconoscono che la possibilità di costituire, da parte di movimenti assai differenziati sotto il profilo fisico, un comportamento molare, cioè una reazione adeguata a una situazione e non soltanto a uno stimolo, è in funzione della presenza di una m.

Orientamenti teorici

Gli studi sperimentali e clinici sulle m. possono essere ricondotti, per i loro presupposti teorici, a quattro linee principali.

Teorie psicofisiologiche

In questo gruppo rientrano le teorie dell'istinto (o degli istinti), delle pulsioni e delle intenzionalità, che hanno alcuni postulati comuni, di tipo innatistico (Darwin, 1859; 1872), meccanico-regolativo (McDougall, 1908), e finalistico-utilitaristico (Woodworth, 1918; Tolman, 1932).

Il principio cui queste teorie, esplicitamente o meno, si rifanno è quello dell'*omeostasi* (v.), che, pur se diversamente formulato, designa il processo continuativo che tende a mantenere nei fluidi corporei (in particolare, sangue e linfa) uno stato relativamente costante, ovvero conservativo di specifiche proprietà fisicochimiche (Cannon, 1918). Nel sangue, per es., si ha una omeostasi nella temperatura, nei tassi di zucchero, acqua, ossigeno e nel grado di acidità, ottenuta mediante le connessioni fra organi nervosi, cuore, polmoni, cute, reni, milza, etc. Lo sforzo compiuto dall'organismo per mantenere un ambiente interno stabile costituisce uno stimolo universale e continuo del comportamento, in riferimento al quale possono essere definite le condizioni organiche di privazione parziale, ovvero di bisogno (*need*), di sostanze da ricercare nell'ambiente esterno per riequilibrare quello interno, e di pulsione (*drive*) alla ricerca di un oggetto del mondo esterno idoneo a soddisfare il bisogno in questione.

Mentre per le teorie dell'istinto e per l'elementarismo energetico ed affettivo di McDougall (1908) l'istinto includerebbe componenti sia conoscitive (*directing*) che emotive (*activating*), per dare origine all'azione e, nel contempo, fornire l'energia necessaria per portarla a compimento, per le teorie del *drive* (Woodworth, Hull) dovrebbe essere distinta dalla componente energetica quella finalistica, che fornisce una forza interna motivante al raggiungimento degli oggetti-meta specifici, in relazione ai quali il comportamento assume un carattere *molare*, che riguarda, cioè, l'organismo nella sua globalità. Il carattere finalistico del comportamento è stato sottolineato pure da Lewin, secondo il quale la m. in senso generale è il desiderio o il bisogno di raggiungere uno scopo, che si esprime in una tensione verso lo scopo: tanto più intensa è la m., tanto più elevata è la tensione.

Teorie dinamiche di derivazione psicoanalitica

Nella prospettiva teorica di Sigmund Freud (1901; 1915-17), lo psichismo obbedisce a meccanismi consci, preconsci e inconsci. La maggior parte dei comportamenti umani è sotto il controllo dei meccanismi inconsci, che operano principalmente nei sistemi dell'Es e del Super-Io. Caratteristica dei primi è la sottomissione al «principio del piacere», ovvero del soddisfacimento delle tendenze e dei bisogni che le rappresentano: nell'inconscio vi sono *istinti* (di vita e di morte), considerati come forze di potenzialità generale, poco differenziate e dotate di grande plasticità, e *pulsioni*, che traducono lo scopo autentico e fondamentale della vita organica sotto forma di «bisogni». Un solo istinto può essere alla base di più bisogni differenti: le loro rappresentazioni mentali sotto forma di «idee» sono formulazioni dinamiche, che portano in se stesse una possibilità di azione. Nell'inconscio vi sono anche delle «controcariche», che si contrappongono alla scarica delle pulsioni; esse si costituiscono progressivamente, attraverso la differenziazione dalla matrice inconscia dell'Io e del Super-Io. L'Io è governato dal «principio della realtà», ovvero si pone come mediatore tra l'Es e il mondo esterno, differendo e/o indirizzando la scarica delle pulsioni, in funzione dell'adeguatezza degli atti previsti rispetto ai modelli riconosciuti. Sia l'Io (con i meccanismi di difesa) che il Super-Io provocano comportamenti motivati che non si possono spiegare solo sul piano conscio, come risulta evidente nel caso di comportamenti nevrotici di tipo fobico od ossessivo. Anche le azioni più socializzate e i comportamenti apparentemente più desiderabili sono radicati in m. inconsce.

Con le teorie di Anna Freud, di Hartmann e di Rapaport, è stato sviluppato un concetto dell'Io come fonte autonoma e primaria di energia dello psichismo, non derivato dall'Es, quindi, ma integrato con le forze di questi nella strutturazione delle m.

Mentre S. Freud ha fornito una visione istintuale-deterministica dei motivi alla base dell'agire umano, Jung ha visto l'organismo come un sistema che tenta di sviluppare la propria individualità, che tende ad autorealizzarsi, nonostante certe forze della società agiscano sull'individuo per ostacolare o inibire le manifestazioni non solo degli impulsi sessuali, ma soprattutto di quelli cosiddetti superiori. Per Adler, il motore universale e primario delle condotte umane è un atteggiamento di inferiorità, per deficienze sia morfologiche che di personalità, che spinge l'uomo a fuggire dai sentimenti di insicurezza: i desideri compensatori di potenza, di valorizzazione, di superamento degli ostacoli per raggiungere l'autorealizzazione garantiscono un equilibrio di m. e di azioni che deve essere costantemente ricostruito.

Teorie edonistiche e dell'attivazione emotiva

Queste teorie considerano come fattore motivazionale di primaria importanza l'affettività, che viene postulata come obiettivamente esistente nell'organismo. I processi affettivi sono supposti variare lungo un *continuum* edonistico bipolare, definito attraverso gli attributi di segno (positivo o negativo), di intensità e di durata (Young, 1961). Il comportamento, tanto animale che umano, è organizzato in modo da minimizzare i processi affettivi di segno negativo e da massimizzare quelli di segno positivo. Le funzioni oggettivamente descrivibili dei processi affettivi consistono nell'attivare il comportamento, portare a termine le attività iniziate, facilitare o inibire atti strumentali e, quindi, organizzare meccanismi organismici che conducono a forme di attività positiva o negativa. In tal modo i processi affettivi generano sistemi relativamente stabili di valori entro l'organismo e possono essere considerati come variabili intermedie, il cui compito è di far sorgere, sostenere e dirigere i modelli neurocomportamentali. La stimolazione ha conseguenze sia sensoriali che affettive, ma solo queste ultime orientano gli animali nei riguardi dell'oggetto e portano allo sviluppo di motivi che conducono all'avvicinamento o alla fuga. Il sorgere dei motivi, oltre che dalle stimolazioni affettive, dipende dall'apprendimento, inteso come mutamento, tramite l'esperienza, prodottosi entro un modello comportamentale. Anche se i processi affettivi non causano, in senso stretto, apprendimento, regolano, tuttavia, il comportamento, influenzandone le scelte, producendone il rinforzo e l'estinzione. Una risposta organizzata che prolunghi il piacere, lascerà infatti dietro di sé tracce neurali, che a loro volta verranno fissate dall'esercizio (apprendimento); l'intensità affettiva e il grado di abitudine regoleranno poi la forza della tendenza verso un particolare oggetto e, quindi, guideranno il comportamento (Young, 1961).

Connesse con le teorie edonistiche sono quelle del risveglio e dell'attivazione emotiva, per il comune riferimento agli stati affettivi. Il passaggio dallo studio delle «emozioni» a quello dell'«attivazione», intesa come m. energetica dell'organismo di fronte a una situazione di emergenza, è derivato dalla scoperta della funzione attivante della formazione reticolare e delle strutture cerebrali connesse (v. RETICOLARE FORMAZIONE). Lindsley (1951) ha usato il termine di «attivazione» per descrivere vari livelli di risveglio emotivo; egli ha identificato emozioni eccitanti (rabbia, terrore, dolore, esaltazione), con alti livelli di attivazione, e stati di torpore, sonno e coma, con bassi livelli di attivazione. Le differenze fra i livelli di attivazione sono state da lui descritte in termini di bioritmi cerebrali. Per Malmo (1957) il *continuum* comportamentale, dall'estremo inferiore (sonno) a

quello superiore (ipereccitazione), è una funzione dell'ammontare del «bombardamento» corticale da parte della formazione reticolare ascendente.

Hebb (1949), nella prima formulazione della sua teoria, ha ipotizzato che, quando delle cellule nervose vengono eccitate simultaneamente, si costituiscano insiemi stimolantisi a vicenda, e che una serie di questi insiemi di cellule, agenti uno dopo l'altro, dia luogo a una «sequenza di fase». Queste sequenze sarebbero responsabili della direzione finalizzata e della persistenza del comportamento motivato. La m. è vista, quindi, come un costrutto ipotetico con attributi neurali quali l'attività perenne del sistema nervoso e la continuità dello stato motivazionale, in funzione di una certa persistenza di direzione del comportamento. Dopo il 1955, tuttavia, Hebb ha rivisto i propri concetti di m. e di emozione; egli ha distinto negli stimoli sensoriali due diverse funzioni: la *cue function*, funzione direttiva, e la *arousal function*, o funzione di vigilanza e di attivazione, in assenza della quale la prima non può esistere. *Arousal*, in questo senso, è sinonimo di *drive* generalizzato, per cui quest'ultimo diverrebbe identificabile fisiologicamente. Un forte livello di *arousal*, prodotto da una stimolazione intensa (dolore, tensione, ansia), è associato a una riduzione nel livello della funzione di guida: il disturbo emotivo, cioè, è associato con alti livelli di attivazione. La distinzione fra queste due funzioni è essenzialmente una distinzione fra gli aspetti cognitivo-motori del processo psicologico e la m.; mentre la funzione di guida dipende dalla discriminazione sensoriale e si esprime in prestazioni motorie, la funzione di vigilanza dipende dall'attivazione e non si riferisce alla trasmissione d'informazione al cervello, bensì alla mobilizzazione di energia.

Teorie del deficit e dell'autorealizzazione

Per molte teorie motivazionali la molla all'azione nell'uomo è data da uno stato di deficit o di tensione. Questa concezione di fondo si riporta solo in parte al modello omeostatico, che è un costrutto eminentemente fisiologico ed è da inquadrarsi piuttosto nelle più generali teorie dell'adattamento, inteso come relazione mutevole fra organismo ed ambiente, secondo le quali l'organismo è in uno stato di costante interazione dinamica con l'ambiente fisico e sociale. Comune a queste teorie è il presupposto che il comportamento si muova lungo una direzione che va dallo squilibrio all'equilibrio, dalla tensione alla riduzione di tensione, dal bisogno alla soddisfazione del bisogno, etc., vale a dire che la molla del comportamento sia una condizione negativa di deprivazione. Per Allport (1937), che ha ipotizzato un'«autonomia funzionale dei motivi», le m. non rientrano solo nel dominio delle pulsioni biologiche elementari. I motivi dell'uomo adulto sono derivati dai sistemi antecedenti ad essi, ma sono funzionalmente indipendenti, lontanissimi dalle pulsioni fisiologiche primarie. Maslow (1954) ha sostituito al concetto di deficit quello di «crescita motivazionale», che presuppone una gerarchia tra i bisogni, da quelli fisiologici a quello di autorealizzazione, attraverso i bisogni di sicurezza, amore, affettività, appartenenza e stima. Anche per Murray (1938) vi sono 20 bisogni, che conferiscono un carattere integrato alle condotte individuali, tutte finalizzate. Questi studiosi, così come Murphy (1947) e, soprattutto, McClelland e coll. (Atkinson, Clark, Weroff, Lowell, etc.) sottolineano soprattutto il processo globale e incrementabile di crescita dei motivi e il suo riflettersi emotivo attraverso gli stati di tensione, angoscia, crisi e ricerca di superamento. Secondo McClelland, in particolare, vi sarebbero m. di *achievement*, *power* e *affiliation*, che deriverebbero dall'esperienza realizzata, appresa nel corso dei processi di socializzazione e di acculturazione dell'uomo. Nell'espressione di questi motivi, proprio perché acquisiti, intervengono variabili di tipo culturale, familiare, etc. Viene riconosciuta, in tal modo, la possibilità di determinanti psicologici e sociali nei comportamenti umani, che impongono, di fatto, il superamento di una concezione esclusivamente omeostatica delle m.

Classificazione e determinanti delle motivazioni

Quasi tutte le teorie prevedono un'articolazione di più livelli motivazionali, anche se non con le stesse denominazioni. Le più diffuse sono quelle di m. *innate* (o *primarie*) e *apprese* (o *secondarie*). Le m. primarie sono quelle che mantengono l'individuo in vita e in buona salute, soddisfacendo i bisogni dell'organismo; le secondarie sono quelle che consentono all'individuo di adattarsi con soddisfazione all'ambiente di vita, o di modificarlo per ottenere maggiori gratificazioni. Alcune teorie presentano un'ulteriore distinzione fra le m. apprese: quelle secondarie permetterebbero, genericamente, l'adattamento sociale (affiliazione, dipendenza, approvazione), mentre quelle cosiddette terziarie porterebbero più specificamente alla realizzazione delle aspirazioni dell'individuo in rapporto ai modi di vita e alle aspettative di successo e di prestigio indotte da determinate organizzazioni sociali (Tolman, 1932).

La teoria omeostatica, secondo la quale l'organismo tende a una condizione di equilibrio che viene percepita come piacevole, per cui la carenza di determinate sostanze viene percepita come spiacevole e fa sorgere il bisogno specifico nell'organismo, attivando emozioni (che sono meno specifiche dei bisogni), ha portato a comprendere, in termini empiricamente fondati, le caratteristiche, sia strutturali che funzionali, soprattutto delle m. primarie. Nell'ambito della teoria omeostatica si è rivelata molto utile la distinzione delle m. in funzione del carattere regolatore o non regolatore dei singoli sistemi motivazionali, la maggior parte dei quali è articolata in molti sistemi relativamente indipendenti, che cooperano a beneficio dell'organismo, più che in funzione del loro oggetto-meta.

Motivazioni innate (o primarie)

Le più importanti forme di m. innate (o primarie) sono da vedersi nella regolazione della temperatura, della sete e della fame, per ognuna delle quali sono necessari dei recettori interni, in parte non ancora identificati, sensibili alle variazioni rispetto alle condizioni ottimali. Di solito, si verificano cambiamenti interni diretti a neutralizzare, per quanto possibile, il disturbo causato da uno squilibrio nelle condizioni ottimali per la sopravvivenza dell'individuo: se questo persiste o si accentua, entra in gioco la regolazione comportamentale, che determina comportamenti di compensazione.

Per gli animali omeotermi, la *regolazione della temperatura corporea*, che si avvale, quali meccanismi effettori, dell'attività muscolare, della secrezione di ormoni, come l'adrenalina e la tiroxina, dell'evaporazione dell'acqua (della saliva e del sudore), avviene tramite recettori centrali e, in parte, periferici. Benché questi ultimi possano avere un ruolo sussidiario nell'iniziare i riflessi termoregolatori, sono probabilmente importanti per suscitare adattamenti comportamentali, come la ricerca di un luogo più freddo o più caldo: per l'animale, infatti, sarebbe poco funzionale attendere che la temperatura dell'intero corpo fosse modificata prima di poter valutare l'utilità o meno dello spostamento. Con procedimenti di riscaldamento (Magoun *et al.*, 1938) o di raffreddamento (Freeman e Davis, 1959) artificiale di parti del cervello si è dimostrato che esistono termorecettori nell'area preottica anteriore dell'*ipotalamo*, il quale sembra controllare la perdita di calore per mezzo dei meccanismi autonomi della sudorazione e della salivazione e per mezzo della vasodilatazione periferica. Questo sistema inibisce anche meccanismi controllati dall'ipotalamo posteriore, come l'erezione dei peli, l'aumento del tono muscolare e il brivido, la liberazione di glicoso nel sangue (per mezzo di adrenalina e di glucagone), tutti meccanismi che tendono ad aumentare la temperatura dell'organismo (v. TERMOREGOLAZIONE). È stato anche dimo-

strato che la stimolazione artificiale dei meccanismi ipotalamici porta gli animali ad apprendere risposte compensative, anche se non necessarie nelle circostanze specifiche; un ratto con una sonda fredda infissa nell'ipotalamo, per es., può apprendere ad abbassare una leva per ricevere calore, anche se il resto del corpo è completamente caldo (Satinoff, 1964).

La *sete* e la *fame* mostrano chiaramente una certa dissociazione fra i recettori interni che inducono un *drive* e i recettori esterni che regolano, tramite collegamenti misti, la presenza di oggetti idonei a ridurre la pulsione. Sembra probabile che la disidratazione cellulare costituisca una condizione per l'eccitazione di strutture, nell'ipotalamo e in altre zone, la cui azione stimola la sete cosiddetta osmotica. Questa in effetti viene promossa da un aumento dell'osmolarità dei liquidi corporei, sia che esso risulti da una deficienza di acqua sia che abbia come causa un aumento primitivo della quantità di soluti. La sete può anche essere evocata da una diminuzione di volume dei liquidi intravascolari. L'eccitazione dei recettori centrali che segnalano una condizione di iperosmolarità o di quelli sensibili alle variazioni di volume dei liquidi intravascolari, suscita un aumento della secrezione di ormone antidiuretico (v. IPOFISI), ad opera di cellule poste nei nuclei sopraottici e paraventricolari dell'ipotalamo, per ridurre la perdita d'acqua dai reni, iniziando, inoltre, risposte comportamentali per soddisfare la richiesta d'acqua del corpo. Gli osmocettori centrali possono venire attivati da microiniezioni di soluzione ipertonica nell'ipotalamo anteriore (Andersson, 1963); il sistema del bere può essere stimolato elettricamente o chimicamente in una parte dell'ipotalamo laterale, dorsolateralmente al fornice (Mogenson e Stevenson, 1967) (v. SETE).

La *fame* può essere considerata un sistema motivazionale più complesso, benché sostanzialmente simile, di quello della *sete*. Il controllo motorio fondamentale dell'alimentazione è probabilmente organizzato a livello mesencefalico, ma questo sistema è inutile senza la direzione e la regolazione fornite dalle strutture diencefaliche e telencefaliche. Studi, sia di stimolazione che di lesione, hanno messo in evidenza l'importanza dell'area ipotalamica laterale nel controllo del comportamento alimentare, come pure di quello del bere (Grossman, 1960; 1962): animali che presentano lesioni in quest'area muoiono di fame se non vengono nutriti tramite una sonda gastrica per giorni o settimane. La stimolazione di quest'area costringe l'animale a mangiare e bere e, talvolta, suscita altri modelli istintivi di comportamento legati allo stimolo. Si è visto, altresì, che la stimolazione chimica con noradrenalina suscita solo il comportamento alimentare, mai quello del bere, nei ratti. Gli animali possono apprendere, in genere, risposte per soddisfare la fame, suscitata dalla stimolazione dell'ipotalamo laterale, con la stessa facilità con la quale le apprendono quando la fame è prodotta da privazione: ciò indica che la stimolazione risveglia l'intero modello motivazionale, piuttosto che la sola componente motoria. Il controllo del comportamento alimentare può venir ottenuto attraverso il nucleo ventromediale dell'ipotalamo, lesionando il quale si possono produrre iperfagia e obesità (Hetherington e Ranson, 1942). La stimolazione di quest'area fa cessare l'assunzione di cibo in animali anche affamati (Margules e Olds, 1962). Molti stimoli che riducono il comportamento alimentare e, quindi, soddisfano il sistema motivazionale della fame (come la distensione dello stomaco, le droghe anoressiche, etc.) aumentano l'attivazione delle cellule nel nucleo ventromediale dell'ipotalamo (Sharma *et al.*, 1961). Per spiegare determinate anomalie dei comportamenti alimentari umani, come la anoressia e l'iperfagia, occorre ammettere l'esistenza di fattori motivanti di tipo psicogeno: Schachter (1971) ha mostrato che, in generale, gli obesi, a differenza dei normonutriti, non rispondono all'indicatore della fame costituito dalle contrazioni gastriche, sono più sensibili alla quantità di cibo disponibile e alla sua appetibilità e non vengono inibiti da sensazioni di paura o di angoscia.

Esistono, poi, delle m. non direttamente implicate nella regolazione degli stati interni dell'organismo. Tra queste, v'è senz'altro quella *sessuale*, che per gli esseri umani, oltre ad assolvere alla funzione della conservazione della specie tramite la riproduzione, riveste anche molti altri significati e funzioni (piacere, colpa, ansia, amore, prostrazione, etc.). In molte specie, nelle femmine gli estrogeni, assieme al progesterone, agiscono sul sistema nervoso, rendendole sessualmente recettive: tale effetto si può indurre anche con iniezioni di estrogeni e progesterone in femmine ovariectomizzate. La dipendenza del comportamento recettivo dagli ormoni gonadici è minore nelle femmine dei Primati rispetto a quelle delle specie inferiori ed è pressoché scomparsa nelle femmine umane. La loro sensibilità sessuale dipende prevalentemente dagli ormoni sessuali, prodotti dalle ghiandole surrenali, e non dai livelli ciclicamente fluttuanti degli estrogeni e del progesterone.

Nel maschio umano adulto il livello di testosterone si mantiene relativamente costante, tramite un circuito di *feedback* negativo che comprende l'ipotalamo, l'ipofisi e i testicoli. La riduzione del livello di testosterone dovuta a castrazione diminuisce il comportamento sessuale, che può tuttavia essere rinnovato da iniezioni di testosterone. La castrazione, in generale, ha un effetto minore sul comportamento di un animale sessualmente esperto. I circuiti riflessi per il comportamento sessuale sono situati nei segmenti lombare e sacrale del midollo spinale. I dati di molti esperimenti inducono a ritenere che l'ipotalamo anteriore sia un'area focale per il comportamento sessuale, assieme ad aree più diffuse, disposte lungo la via del fascio mediale del prosencefalo. Si ritiene, inoltre, che, nell'attività sessuale, abbia un ruolo importante la *amigdala*: l'*input* sensoriale proveniente dall'attività sessuale, l'orgasmo e simili potrebbero costituirvi dei circuiti temporanei inibenti il sistema ipotalamico dell'eccitazione sessuale. La presenza di comportamenti e pratiche sessuali fin dai primi stadi dell'infanzia umana è stata ripetutamente documentata dopo che Freud richiamò l'attenzione sulla loro importanza ai fini dello sviluppo di interessi e abilità sessuali normali. Si è riscontrato, fra l'altro, che anche nei Primati la mancanza di contatto fisico nell'infanzia con i conspecifici altera i comportamenti sessuali, rendendo le femmine più aggressive e i maschi meno abili (Harlow, 1962). Diversamente da altri mammiferi, il cui comportamento sessuale è stimolato prevalentemente per via olfattiva da secrezioni vaginali (ferormoni [v.]), l'eccitazione sessuale umana non è mai stata messa direttamente in relazione con gli stimoli olfattivi (Doty *et al.*, 1975), ma piuttosto con la vista, il tatto, l'apprendimento e l'attività immaginativa. Come effetto del controllo cognitivo dell'eccitamento sessuale, gli esseri umani possono venire eccitati da ogni tipo di stimolo esterno, il quale diviene un incentivo sessuale in quanto associato ad atti propriamente sessuali (masturbazione, coito, etc.). Tali stimoli possono essere oggetti, parole, immagini, disegni o storie a carattere sessuale (Byrne e Byrne, 1977). La capacità tipicamente umana di creare e rispondere alla fantasie sembra avere un ruolo

importantissimo nella m. sessuale (Byrne, 1976) e permette di diminuire gli effetti della rimozione delle ghiandole sessuali e del loro mancato funzionamento in età avanzata.

I *comportamenti parentali* (costruzione del nido, incubazione delle uova, reperimento del cibo e difesa della prole), pur se con grandi variazioni interspecifiche nel tipo e nel grado di cura della prole, rientrano sicuramente tra quelli controllati da un sistema motivazionale non regolatore. Warden (1931) dimostrò che la forza della pulsione materna è maggiore di quella sessuale per i ratti femmine. I comportamenti parentali sono modulati negli uccelli e nei mammiferi da variazioni ormonali (Lehrman, 1961): il progesterone agisce sul nucleo preottico per produrre l'incubazione e sull'ipotalamo anteriore per eliminare il corteggiamento. Le iniezioni di estrogeni possono indurre comportamenti compulsivi di costruzione del nido, la cui vista stimola poi la secrezione di progesterone, che nella femmina provoca l'ovulazione. Le iniezioni di prolattina inducono il comportamento protettivo e quello di nutrire i piccoli, come pure l'allattamento dei mammiferi e la produzione di una secrezione lattisimile nel gozzo di certi uccelli, come il piccione.

L'attaccamento dei piccoli al genitore o a un suo surrogato (*imprinting*) e viceversa, è, in molte specie, un aspetto importante dell'allevamento. La tendenza al formarsi di un attaccamento verso la prole, il compagno e altri conspecifici pare essere molto diffusa, anche se i meccanismi fisiologici relativi non sono ancora stati individuati.

Tra le m. primarie vien fatta rientrare anche quella di esplorazione, in quanto per gli animali superiori, come i mammiferi, è indispensabile acquisire competenza circa il modo di agire sul mondo che li circonda, in forme indipendenti da schemi di comportamento innati: è questo il cosiddetto *motivo dell'efficienza* (*effectance*: White, 1959). In molte specie, la sazietà del comportamento esplorativo sembra coinvolgere l'ippocampo, mentre non vi è alcuna prova che ciò avvenga anche nell'uomo. Dopo una lobectomia temporale, le scimmie si impegnano in comportamenti esplorativi e manipolatori persistenti, e i ratti ippocampectomizzati continuano a esplorare il loro ambiente molto più a lungo di quanto è necessario a un ratto normale per assuefarsi (Flynn e Wasman, 1950). In generale, il motivo dell'efficienza si rivela più forte quando non sono fortemente risvegliati altri motivi (Davis *et al.*, 1967).

Anche i comportamenti di *fuga* e di *evitamento* sono da ritenersi attivati da sistemi motivazionali non regolatori, con alto valore adattivo per la specie. Il mesencefalo e il midollo spinale contengono dei circuiti per la fuga e l'attacco, che restano, tuttavia, relativamente insensibili se mancano certe facilitazioni a livello ipotalamico: infatti, animali domestici o addomesticati non reagiscono, quando vengono toccati, con un attacco violento, come invece, fanno gli animali «preparati ipotalamici» sembra probabile che le vie inibitorie discendano dal prosencefalo, attraverso l'area del setto e la parte mediale dell'ipotalamo anteriore (Roberts, 1962). Lesioni a questo livello causano un immediato, ma temporaneo, abbassamento della soglia della cosiddetta «rabbia», mentre le lesioni del nucleo ventromediale dell'ipotalamo provocano una riduzione lenta, ma più duratura, della soglia suddetta. Nei mammiferi, la stimolazione dell'ipotalamo mediale produce un attacco con artigli, difensivo e rumoroso, oppure una fuga; la stimolazione dell'ipotalamo laterale può portare a un cauto avvicinamento e a un comportamento aggressivo di tipo predatorio. La stimolazione ipotalamica nell'uomo causa reazioni e motivi vari: la stimolazione dell'amigdala induce, talvolta, ansia o aggressività. Gli ormoni hanno un certo ruolo anche nelle reazioni avversative agli stimoli: l'ormone adrenocorticotropo, e forse gli steroidi di cui esso induce la secrezione da parte della corteccia surrenale, influenzano la m. alla fuga o a evitare situazioni stressanti. La somministrazione terapeutica di questo ormone o di cortisone a soggetti umani può causare cambiamenti violenti di umore; l'effetto è quasi prevedibile e pare non essere in relazione con le caratteristiche di personalità dei pazienti.

Le ricerche avviate da Olds e Milner (1954) hanno dimostrato che la stimolazione elettrica di molte parti dei sistemi limbico ed extrapiramidale agisce come una ricompensa, cosicché gli animali eseguono risposte che avviano l'autostimolazione (Olds e Olds, 1963) (fig. 1). In genere, le forme più evidenti di autostimolazione si ottengono situando elettrodi nel fascio mediale del prosencefalo, nelle regioni ipotalamiche laterali e posteriori di tutti i mammiferi. È risultato molto difficile influenzare il ritmo di autostimolazione, se non in modo transitorio, procurando lesioni delle vie nervose che partono dalla sede dell'elettrodo; talora una lesione procurata in una struttura più anteriore può aumentare addirittura il ritmo di autostimolazione. Sono stati rilevati anche effetti additivi degli oggetti-meta e della stimolazione del cervello (Routtenberg e Lindy, 1965). L'autostimolazione, tuttavia, è sottoposta a un rapido ritmo di estinzione non appena viene interrotta, anche se può essere ristabilita con una stimolazione successiva di tipo gratuito o preliminare (Seward *et al.*, 1960) all'esecuzione di un compito.

V. anche: IPOTALAMO; LIMBICO SISTEMA.

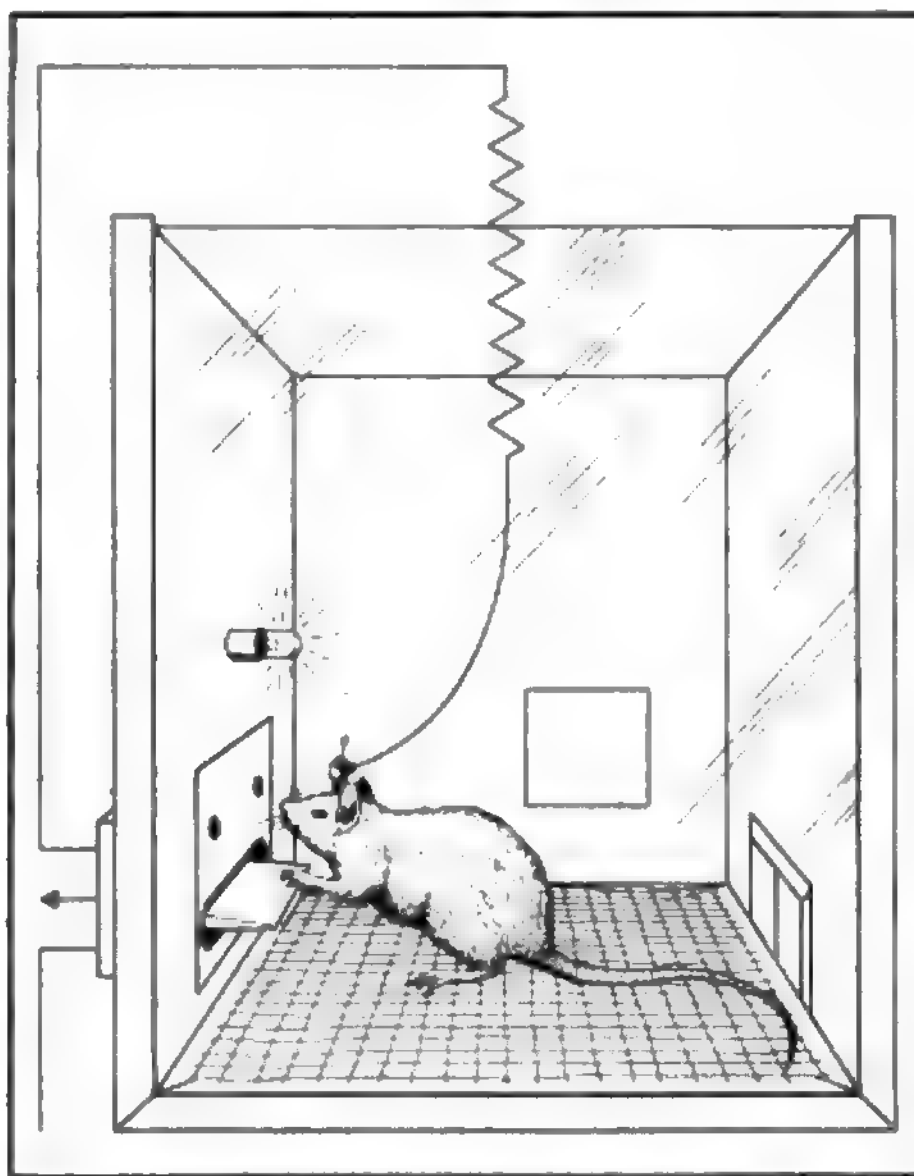



Fig. 1. Esperimento di autostimolazione: quando il ratto preme la leva, una corrente elettrica stimola l'ipotalamo; la risposta viene registrata attraverso un altro cavo di derivazione.

Motivazioni apprese (o secondarie)

Secondo Allport (1937), esiste un processo, detto di autonomia funzionale, per cui il comportamento viene guidato da motivi appresi (per condizionamento classico o strumentale), e non da bisogni fisiologici. Questa assunzione è condivisa da tutti gli studiosi che hanno considerato le m. secondarie; una maggiore diversificazione la si registra, invece, a proposito dell'origine di tali m., ovvero a proposito del modo in cui un'attività su base fisiologica viene stabilmente sollecitata da stimoli esterni inizialmente neutri (per es., la paura del colore di una parete di un box per i ratti: Miller, 1948) (fig. 2).

Dopo il tentativo di Murray (1938) di individuare i bisogni (o motivi) psicogeni (o appresi, stimati in 20), le varie scuole si sono concentrate, con poche eccezioni (Fromm, Maslow), sull'analisi teorica e sullo studio sperimentale di singoli bisogni o gruppi di bisogni, cercando di perfezionare tecniche per valutarne il livello o la forza in un determinato momento, e per manipolarne, a scopi sperimentali, il livello di *attivazione*. Stabilire quest'ultimo solleva quesiti circa l'efficacia della tecnica di misurazione impiegata (per es., quantità di cibo ingerita, tempo di attesa prima di mangiare, intensità di scarica elettrica tollerata per raggiungere l'incentivo, etc.) e riguardo alla rappresentatività (o attendibilità) delle operazioni di stimolazione impiegate per attivare il motivo.

Molto note sono le ricerche intraprese da McClelland e coll., a partire dalla fine degli anni '40, sul bisogno di successo (*need for achievement*: nAch), definito come la preoccupazione di competere su di uno standard di eccellenza. La tecnica di valutazione impiegata è stata prevalentemente di tipo proiettivo (valutazione di risposte alle tavole del T.A.T. [*Thematic Apperception Test*] di Murray [v. REATTIVI MENTALI]), sulla base del presupposto che l'attivazione di un forte motivo di successo comporti manifestazioni ideo-fantasmatiche coerenti con l'effettivo grado di nAch del soggetto. Gli esperimenti di McClelland *et al.* (1953) hanno mostrato che il nAch non diventa operativo immediatamente, ma solo quando soggetti con alto nAch percepiscono la situazione come valutativa. Atkinson (1964) ha individuato due tendenze nell'esecuzione orientata verso il successo: una per raggiungere il successo e l'altra per evitare il fallimento. Dei tre fattori che occorre prendere in considerazione, la forza della tendenza, o motivo, è una caratteristica differenziale degli individui, mentre l'aspettativa di successo (o di insuccesso) e il valore di incentivo del successo sono fattori situazionali. L'esecuzione rappresenta, quindi, la risultante delle due tendenze, il valore di ognuna delle quali è il prodotto dei tre fattori relativi.

Vi sono anche m. che trovano espressione nei rapporti interpersonali, come quelle di affiliazione (French, 1956), di dipendenza (Sears, 1963) e di approvazione (Crowne e Marlowe, 1964). Anche la paura e l'ansietà entrano, secondo altri studiosi, a far parte delle m., in due modi: come pulsioni o motivi i cui effetti possono essere visti in una varietà di comportamenti, o come generatori della forza o dell'energia nascosta che produce comportamenti spesso indicati come espressioni di altri motivi. Schachter (1959), per es., ha riportato i dati di esperimenti dai quali risulta che il comportamento affiliativo, almeno ad un certo livello, può essere un modo per fronteggiare la paura.

Mentre gli studiosi di formazione behaviorista hanno esaminato vari sistemi motivazionali relativamente indipendenti l'uno dall'altro, Allport (1937) e Maslow (1954) hanno ipotizzato un'organizzazione gerarchica di motivi (o bisogni), i più bassi dei quali (di tipo bio-fisiologico) dovrebbero essere necessariamente soddisfatti prima che si possano attivare quelli superiori, al vertice dei quali vi sarebbe, secondo Maslow, quello di autorealizzazione.

V. anche: APPRENDIMENTO (II, 590); COMPORTAMENTO (IV, 832); CONDIZIONAMENTO (IV, 848); NEUROPSICOLOGIA.

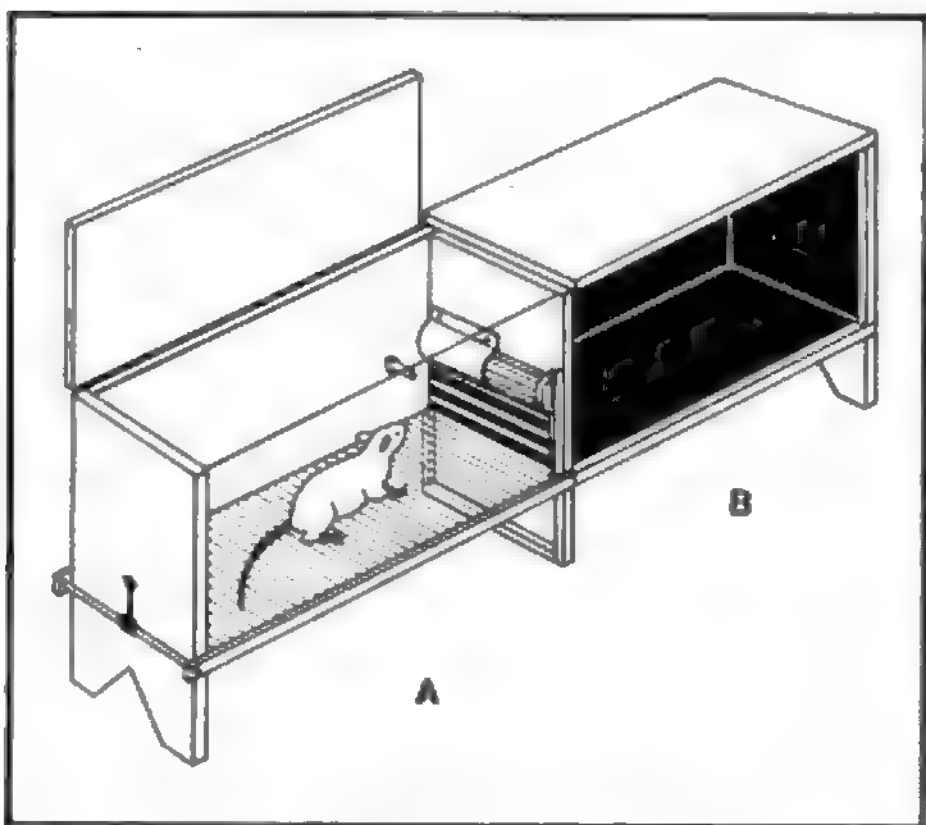



Fig. 2. L'apparecchiatura, utilizzata per studiare la paura, considerata come pulsione acquisita, è costituita da due scomparti, uno bianco, con il pavimento a griglia (A), e l'altro nero, con il pavimento solido e liscio (B). Quando viene sottoposto a una scarica elettrica in A, il ratto, impaurito e agitato, impara ad usare la ruota, che permette di raggiungere la sicurezza in B. Questo comportamento persiste a lungo anche dopo la scomparsa di scariche nello scomparto bianco.

Bibliografia

Allport G. W., *Am. J. Psychol.*, 1937, **50**, 141.
Andersson B., *Acta Physiol. Scand.*, 1963, **59**, 12.
Atkinson J. W., *An Introduction to Motivation*, 1964, Van Nostrand, Princeton.
Byrne D., *Sexual Imagery*, in Money J., Musaph H. eds., *Handbook of Sexology*, 1976, Excerpta Medica, Amsterdam.
Byrne D., Byrne L. A., *Exploring Human Sexuality*, 1977, Crowell, New York.
Cannon W. B., *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)*, 1918, **90**, 283.
Crowne D. P., Marlowe D., *The Approval Motive: Studies in Evaluative Dependence*, 1964, Wiley, New York.
Darwin C., *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*, 1859, Murray, London.
Darwin C., *The Expression of the Emotions in Man and Animals*, 1872, Murray, London.
Davis H., Gallagher R. L., Ladove R., *Science*, 1967, **156**, 1247.
Doty R. L., Ford M. *et al.*, *Science*, 1975, **190**, 1316.
Flynn J. P., Wasman M., *Science*, 1950, **131**, 1607.
Freeman W. J., Davis D. D., *Am. J. Physiol.*, 1959, **197**, 145.
French E. G., *J. Abnorm. Social. Psychol.*, 1956, **53**, 96.
Freud S., *Zur Psychopathologie des Alltagslebens*, *Monat. Psychiat. Neurol.*, 1901, **10**, 1-32; 95-143 (trad. ital., 1962, Astrolabio, Roma).
Freud S., *Vorlesungen zur Einführung in die Psychoanalyse*, 1915-17, Heller, Wien (trad. ital., 1976, Boringhieri, Torino, vol. 8, 191-612).
Grossman S. P., *Science*, 1960, **132**, 301.
Grossman S. P., *Am. J. Physiol.*, 1962, **202**, 872.
Harlow H. F., *Am. Psychologist*, 1962, **17**, 1.
Hebb D. D., *The Organization of Behavior*, 1949, Wiley, New York.
Hebb D. D., *Psychol. Rev.*, 1955, **62**, 243.
Hetherington A. W., Ranson S. W., *Endocrinology*, 1942, **31**, 30.
James W., *The Principles of Psychology*, 1890, Holt, New York.
Jones M. R. ed., *Nebraska Symposium on Motivation*, III, 1955, Nebraska Univ. Press, Lincoln.

Lehrman D. S., *Gonadal Hormones and Parental Behavior*, in Young W. C. ed., *Sex and Internal Secretions*, 1961, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 1268.
Lindsley D. B., *Emotion*, in Stevens S. S. ed., *Handbook of Experimental Psychology*, 1951, Wiley, New York.
Magoun H. W., Harrison F. *et al.*, *J. Neurophysiol.*, 1938, **1**, 101.
Malmo R. B., *Psychol. Rev.*, 1957, **64**, 276.
Margules D. L., Olds J., *Science*, 1962, **135**, 374.
Maslow A. H., *Motivation and Personality*, 1954, Harper & Row, New York.
McClelland D. C., Atkinson J. W. *et al.*, *The Achievement Motive*, 1953, Appleton, New York.
McDougall W., *An Introduction to Social Psychology*, 1908, Luce, Boston.
Miller N. E., *J. Exp. Psychol.*, 1948, **38**, 89.
Mogenson G. J., Stevenson J. A., *Exp. Neurol.*, 1967, **17**, 119.
Murphy G., *Personality: A Biosocial Approach to Origins and Structure*, 1947, Harper, New York.
Murray H. A., *Explorations in Personality*, 1938, Oxford Univ. Press, New York.
Olds J., Milner P., *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1954, **47**, 419.
Olds M. E., Olds J., *J. Comp. Neurol.*, 1963, **120**, 259.
Roberts W. W., *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1962, **55**, 191.
Routtenberg A., Lindy J., *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1965, **60**, 158.
Satinoff E., *Am. J. Physiol.*, 1964, **206**, 1389.
Schachter S., *The Psychology of Affiliation*, 1959, Stanford Univ. Press, Stanford.
Schachter S., *Emotion, Obesity and Crime*, 1971, Academic Press, New York.
Sears D. P., *Dependency Motivation*, in Jones M. R. ed., *Nebraska Symposium on Motivation, 1963*, 1963, Univ. Nebraska Press, Lincoln (Neb.), p. 35.
Seward J. P., Uyeda A. A., Olds J., *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1960, **53**, 224.
Sharma K. N., Anand B. K. *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 1961, **201**, 593.
Tolman E. C., *Purposive Behavior in Animals and Man*, 1932, Appleton, New York.
Warden C. J., *Animal Motivation*, 1931, Columbia Univ. Press, New York.
White R. W., *Psychol. Rev.*, 1959, **66**, 297.
Woodworth R. S., *Dynamic Psychology*, 1918, Columbia Univ. Press, New York.
Young P. T., *Motivation and Emotion*, 1961, Wiley, New York.

RENZO CANESTRARI E CARLO CIPOLLI

MOTORIO SISTEMA

F. *système moteur*. - I. *motor system*. - T. *motorisches System*. - S. *aparato motor*.

QUADRO SISTEMATICO

Per la morfologia, la fisiologia e gli aspetti semeiologici e patologici relativi alle singole formazioni che costituiscono il sistema motorio si rimanda alle voci sottoelencate e ai relativi quadri sistematici:

Nelle seguenti voci si riassumono i dispositivi morfologici e funzionali e gli aspetti clinici che sono peculiari del sistema motorio inteso in senso stretto:

SOMMARIO GENERALE

FISIOLOGIA

SOMMARIO

Introduzione e definizione di sistema motorio

Sherrington ha scritto (1906) che «ogni comportamento animale trova la sua espressione nel movimento, sia esso appena percettibile come quello destinato a muovere le labbra per pronunciare una sillaba oppure quello vigoroso che permette l'abbattimento di una foresta». Il movimento scaturisce da una coordinata attivazione di gruppi muscolari i quali ricevono lo stimolo dagli impulsi nervosi generati dai motoneuroni. Il concetto di motoneurone come punto nodale delle attività motorie riflesse e volontarie, come «via finale comune» del movimento, è ancora attuale a più di mezzo secolo dalla sua formulazione e si presta come punto di partenza per la trattazione della funzione motoria.

La visione moderna del sistema motorio, costruita, sia sui dati della sperimentazione neurofisiologica, sia sulle osservazioni cliniche e comportamentali, prende in considerazione la funzione specifica e le interazioni di tutte le strutture nervose connesse direttamente o indirettamente con i motoneuroni, e il cui ruolo è appunto quello di promuoverne e coordinarne l'attività di scarica in modo che una successione di eventi biochimici ed elettrici coordinati nello spazio e nel tempo si traduce in un movimento, con tutte le sue connotazioni di finalismo, di volontarietà, di espressività, di intelligenza. Secondo questa visione, l'artificiosa distinzione tra funzioni motorie e sensitive del S.N.C. non ha più ragione di esistere in quanto la caratteristica funzionale peculiare delle strutture nervose correlate con il movimento è quella di operare un'integrazione, a vari livelli, di messaggi sensoriali e di comandi motori; per cui, volendo dare una definizione operativa di *s. m.* si può parlare di *insieme coordinato di strutture nervose che, operando sulle afferenze sensoriali di varia natura, hanno accesso alla via finale comune neuromuscolare e possono evocare in essa una risposta motoria integrata.*

Molte delle strutture implicate nella programmazione e nell'esecuzione dei movimenti sono oggetto di analisi in altre voci; in questa sede, la loro funzione verrà ricapitolata, in maniera integrata, alla luce delle più recenti acquisizioni di neurofisiologia sperimentale e clinica della funzione motoria.

Aderendo ad una visione evolutiva del s. m., ci sembra opportuno iniziare la trattazione partendo dall'esame dell'organizzazione morfofunzionale della *via finale comune*, la quale presenta caratteristiche simili in tutti i vertebrati, e proseguire descrivendo le altre strutture

motorie secondo un ordine che ricalca la loro comparsa nella filogenesi e ripercorre le tappe seguite dallo sviluppo dell'integrazione motoria a livello *spinale, troncoencefalico* e *corticale* fino a possedere una visione d'insieme del s. m. operante nei mammiferi superiori e nell'uomo.

La via finale comune: motoneuroni e unità motorie

Nelle corna anteriori della sostanza grigia midollare dei vertebrati si trova una popolazione di grosse cellule nervose, i *motoneuroni*, il cui assone si dirige all'esterno del S.N.C. e prende contatto con il tessuto muscolare scheletrico. La disposizione anatomica nel corno anteriore dei motoneuroni destinati ai vari muscoli è particolare e risulta utile per interpretare, su basi puramente anatomiche, il significato funzionale di alcune componenti sopraspinali del s. m. afferenti ai diversi gruppi di motoneuroni. Come è mostrato in fig. 1, i motoneuroni destinati ai muscoli distali degli arti occupano la porzione più laterale del corno anteriore mentre quelli destinati ai muscoli prossimali ne occupano la parte intermedia; infine, i motoneuroni che innervano la muscolatura assiale del corpo si trovano nella parte più mediale del grigio midollare.

L'importanza del rapporto esistente tra motoneuroni e fibre muscolari fu chiaramente compresa da Lidell e Sherrington (1925), i quali formularono il concetto di unità motoria come elemento di base del movimento. Ogni unità motoria consiste di un motoneurone, del suo assone e delle fibre muscolari scheletriche innervate dalle collaterali emesse dall'assone. I motoneuroni hanno, in comune con tutte le cellule nervose, la proprietà di generare un potenziale d'azione a livello del segmento iniziale del loro assone in seguito a depolarizzazioni parcellari della loro membrana dendritica e somatica a livello delle sinapsi che su di essa convergono da molteplici

Fig. 1. Sezione trasversa di un segmento di midollo spinale cervicale che mostra come la disposizione dei motoneuroni (MN) e degli interneuroni (IN) nel corno anteriore sia ordinata in senso mediolaterale in rapporto ai gruppi muscolari innervati. I gruppi muscolari sono stati schematicamente ripartiti in tre gruppi con significato funzionale diverso: assiali del tronco; prossimali degli arti e dei cingoli; distali degli arti e della mano.

strutture spinali e sovraspinali. In base a differenze osservate nella risposta dei motoneuroni a stimoli di origine riflessa, è stato possibile individuare due popolazioni di cellule con caratteristiche di scarica profondamente diverse, che riflettono differenze, sia nel meccanismo di attivazione sinaptica, sia nelle proprietà di membrana (cfr. Granit, 1970). Si distinguono, infatti, motoneuroni di *tipo tonico*, e motoneuroni di *tipo fasico*. I primi, hanno dimensioni più piccole, un assone più sottile, e quindi conducono a bassa velocità (60-80 m/sec) i potenziali di azione e presentano una scarica sostenuta nel tempo in seguito a stimolazione delle loro afferenze; l'eccitabilità allo stimolo elettrico o sinaptico dei motoneuroni *tonici* è relativamente elevata anche se la loro massima frequenza di scarica rimane piuttosto bassa. I motoneuroni di *tipo fasico*, hanno un diametro cellulare e assonico più grande, alta velocità di conduzione (100-120 m/sec) e scarica più breve, ma più nutrita, correlata di solito con l'inizio di uno stimolo e che rapidamente si adatta al perdurare della stimolazione; la loro eccitabilità è minore occorrendo correnti depolarizzanti più intense per attivarne il meccanismo di scarica.

La differente suscettibilità dei motoneuroni agli impulsi afferenti eccitatori, derivante dalle diverse caratteristiche di eccitabilità di membrana, è una proprietà importante nel meccanismo del *reclutamento* dei motoneuroni che innervano la muscolatura scheletrica, e costituisce uno dei mezzi a disposizione del s. m. per regolare sia la *forza* che la *velocità* di un movimento. A questo proposito Henneman (1965) ha proposto quello che va sotto il nome di *principio della dimensione* (*size principle*), secondo il quale esiste una relazione diretta tra l'intensità di uno stimolo e la dimensione dei motoneuroni che vengono reclutati per primi. I piccoli motoneuroni tonici, con bassa soglia di eccitazione, vengono reclutati per primi, i grandi motoneuroni fasici, a più alta soglia e grande velocità di conduzione, sono gli ultimi ad essere attivati. Verrà discussa in seguito l'estensione di questo principio al reclutamento delle unità motorie e la sua importanza nella graduazione della forza e della velocità di un movimento.

Per quanto riguarda la componente muscolare dell'unità motoria (si vedano al riguardo, anche le voci MUSCOLARE TESSUTO; MUSCOLO), anch'essa non presenta caratteristiche omogenee; le fibre muscolari hanno, infatti, proprietà morfologiche, biochimiche, metaboliche e funzionali diverse, determinate, almeno in parte, dalle proprietà funzionali dei motoneuroni che le innervano. I motoneuroni tonici innervano plotoni relativamente piccoli di fibre muscolari di piccolo diametro, le quali hanno una velocità di contrazione bassa, sviluppano una tensione moderata quando vengono tetanizzate e presentano un'alta resistenza alla fatica essendo provviste di un notevole apporto sanguigno e di un metabolismo prevalentemente ossidativo. Le unità motorie cosiddette *rapide*, composte da motoneuroni fasici, presentano, invece, un più alto numero di fibre muscolari di grande diametro, con tempi di contrazione brevi e produzione di tensione tetanica elevata; sono poco resistenti alla fatica essendo provviste di un metabolismo prevalentemente anaerobico. Accanto a queste differenze morfofunzionali macroscopiche tra le fibre muscolari *lente* e *rapide*, ne esistono altre, a livello subcellulare, emerse da studi recenti di istochimica e di ultrastruttura. Ad es. la velocità con cui il Ca^{2+} viene assunto dal reticolo sarcoplasmatico è molto maggiore nelle fibre rapide che in quelle lente, e ciò si riflette in una maggiore velocità di rilassamento in questo tipo di fibre; inoltre, lo spessore della linea Z, che sembra essere

un criterio ultrastrutturale differenziale molto importante, è significativamente maggiore nelle fibre lente rispetto a quelle rapide. Naturalmente, oltre a questi due tipi principali di unità motorie sono state descritte, in vari muscoli, unità motorie con proprietà intermedie, sia dal punto di vista funzionale che da quello ultrastrutturale. È interessante notare come le proprietà tipiche di una fibra muscolare lenta o rapida dipendano strettamente dal tipo di motoneurone con cui essa è in rapporto. Denervando un muscolo composto prevalentemente da fibre lente e facendolo reinnervare da un nervo diretto invece ad un muscolo composto da fibre rapide, si è visto che le caratteristiche morfologiche, biochimiche e funzionali delle fibre reinnervate viravano verso quelle del tipo opposto (Luff, 1975; Romanul e Van Der Meulen, 1967). Lo stesso risultato è stato ottenuto mediante la stimolazione elettrica diretta del muscolo denervato appartenente ad un certo tipo (lento o rapido) con una successione artificiale di impulsi elettrici simile a quella che fisiologicamente giunge dai motoneuroni che innervano un muscolo di tipo opposto (Lømo e coll., 1974). Si può quindi concludere che il concetto di unità motoria proposto da Sherrington come entità puramente funzionale, contraddistingue, in effetti, un'entità neurobiologica in cui la componente nervosa e quella muscolare sono collegate da stretti rapporti trofici e metabolici, oltre che funzionali (fig. 2).

Un muscolo contiene un numero variabile di unità motorie, la cui identificazione è possibile, *in vivo*, con metodi elettrofisiologici. La metodica più usata è la registrazione, mediante elettrodi posti in superficie o inseriti in profondità nel muscolo, dei potenziali bioelettrici generati dalle fibre muscolari attivate durante la contrazione (v. ELETTROMIOGRAFIA, V, 1053). Assumendo di poter registrare l'elettromiogramma di una sola unità motoria, esso appare come una serie di oscillazioni di ampiezza relativamente costante, della durata di 4-6 msec, che si susseguono con una frequenza variabile da 2 a 100 Hz in relazione con l'intensità della contrazione muscolare a cui quell'unità motoria partecipa. Ogni oscillazione risulta dalla sommazione dei potenziali d'azione delle singole fibre muscolari, i quali, a causa di piccole variazioni di velocità di conduzione, o di lunghezza nelle collaterali dell'assone motore, si presentano leggermente sfasati nel tempo, causando, in tal modo, l'aumento di durata della singola onda elettromiografica. Va considerato, comunque, che la distanza delle fibre muscolari attive dall'elettrodo esplorante è un fattore molto importante in quanto i potenziali d'azione vengono rapidamente shuntati lungo vie a bassa resistenza costituite dai liquidi interstiziali e dai vasi sanguigni muscolari. Di solito, con un elettrodo singolo del tipo bipolare concentrico si registra l'attività, notevolmente attenuata e alquanto distorta, di una frazione soltanto delle fibre muscolari che compongono l'unità motoria. Il numero di fibre monitorate aumenta se si usano elettrodi multipolari in grado di esplorare una sezione trasversa di muscolo abbastanza estesa. In condizioni normali, non è semplice isolare l'attività di una singola unità motoria, in quanto, nel volume conduttore in cui è immerso l'elettrodo, esistono fibre muscolari appartenenti a diverse unità motorie, ciascuna con una sua frequenza di scarica. Il tracciato che ne risulta viene detto *interferenziale* e da esso si possono estrarre, con adeguati procedimenti di elaborazione elettronica, sia i contributi delle singole unità motorie, sia quelle variazioni nello spettro di frequenza che caratterizzano determinate condizioni di attivazione del muscolo. È possibile calcolare il numero di unità motorie che compongono un

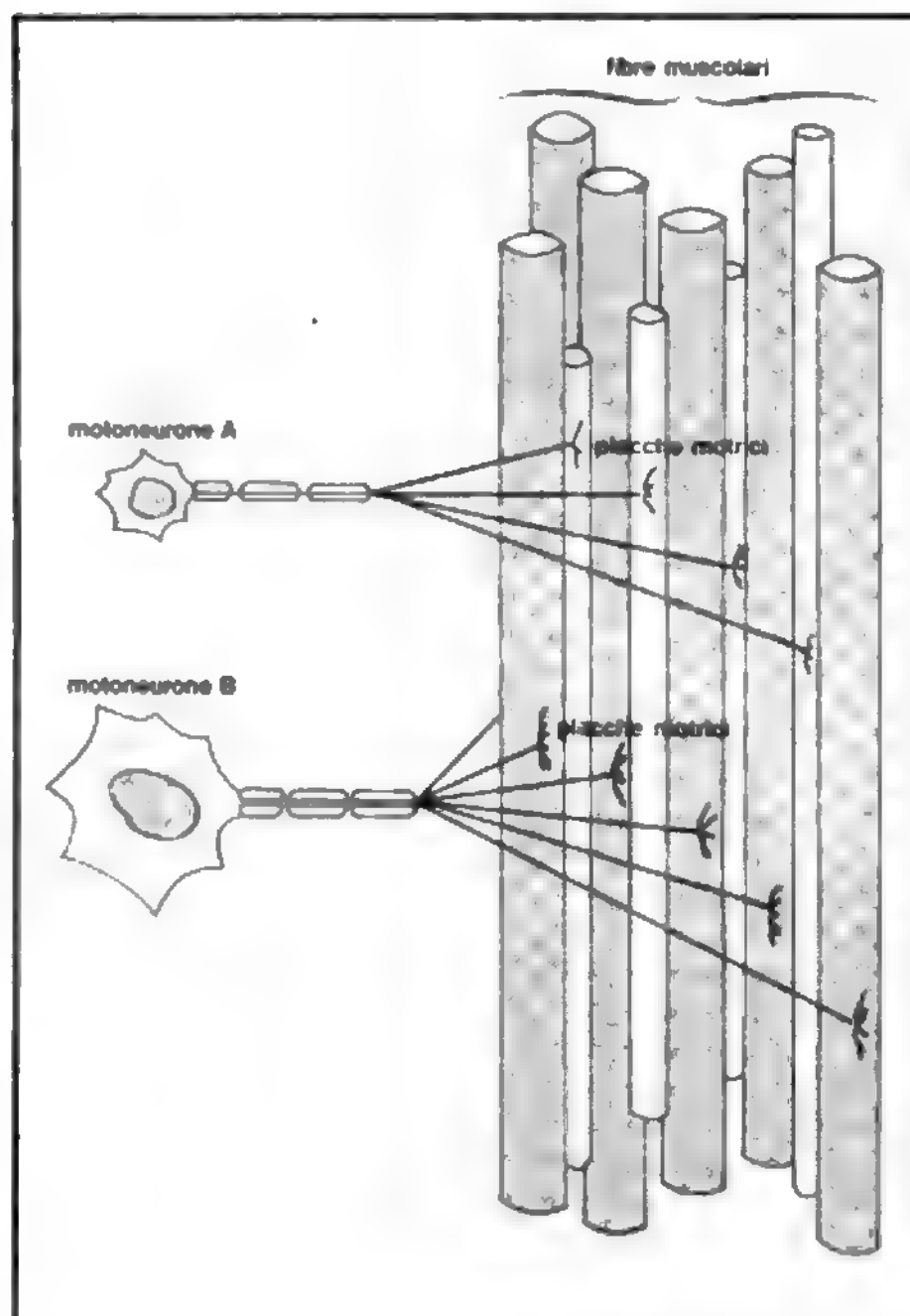



Fig. 2. Rappresentazione schematica della disposizione nel muscolo di due unità motorie appartenenti al tipo tonico (A) e al tipo fasico (B). Si noti la maggior dimensione del motoneurone fasico e delle fibre muscolari da esso innervate.

muscolo mediante la registrazione degli incrementi della risposta elettromiografica in seguito a stimolazione con intensità gradualmente crescenti del nervo motore. Assumendo che ogni incremento nella risposta sia dovuto al reclutamento di una nuova unità motoria, il numero delle unità si ottiene dividendo l'ampiezza del potenziale elettromiografico evocato da uno stimolo massimale per l'ampiezza media degli incrementi. Pur non essendo scevro da critiche, questo metodo ha trovato applicazioni nella diagnosi delle malattie neuromuscolari, ad es. nella differenziazione tra lesioni miogene in cui è ridotto il numero delle fibre in ciascuna unità, ma non il numero di unità motorie, e lesioni neurogene, in cui è diminuito il numero di unità motorie. Recentemente, ad opera di Edstroem e Kugelberg (1968) è stato introdotto un metodo istochimico per la determinazione del numero e della localizzazione nel muscolo delle fibre componenti un'unità motoria. Il procedimento consiste nella stimolazione ripetitiva di un singolo assone motore in modo da produrre la fatica nelle fibre muscolari da esso innervate: fatica che, specie nelle fibre lente, si associa ad una marcata deplezione di glicogeno, che può essere evidenziata con opportuni metodi istochimici permettendo l'identificazione delle fibre «affaticate» in sezioni seriate del muscolo. Pur non potendosi applicare nell'uomo, questo metodo ha permesso di chiarire la disposizione generale delle unità motorie nell'ambito di un muscolo. Le fibre

che compongono un'unità motoria sono distribuite sul 10-30% ca. della superficie di sezione di un muscolo, per cui le fibre appartenenti a diverse unità motorie (nel gatto ca. 40-50) occupano la stessa zona di muscolo, essendo la densità di fibre maggiore al centro che non alla periferia dell'area occupata da un'unità motoria. Che una disposizione analoga, delle unità motorie nel muscolo e delle fibre nell'ambito di un'unità, sia valida anche per l'uomo lo si è dimostrato mediante la registrazione dei potenziali elettromiografici, usando elettrodi multipli capaci di esplorare estese aree trasversali di muscolo. Dall'analisi dell'ampiezza dei potenziali registrati a varie distanze dalla superficie muscolare si è visto che le unità motorie di un muscolo di un arto umano occupano, ciascuna, un territorio muscolare di ca. 5-10 mm di diametro e che questo territorio può ospitare fino a 15-30 unità motorie, le cui fibre sono, quindi, completamente mescolate (fig. 2). Dal punto di vista meccanico, questa commistione delle unità motorie, oltre ad evitare contrazioni asimmetriche o zonali nel muscolo, assicura una uniforme distribuzione, sul tendine del muscolo, delle tensioni prodotte da ciascuna unità motoria reclutata, operando, in tal modo, un'integrazione meccanica dei contributi delle unità lente e rapide, essenziale per l'uniformità del movimento (cfr. Buchtal e Schmalbruch, 1980).

Due sono le modalità con cui il s. m. impiega le unità motorie per graduare la forza di contrazione di un muscolo: l'aumento di frequenza con cui viene attivata una stessa unità motoria fino alla tetanizzazione completa (che comporta un aumento di tensione fino a 10 volte) e/o il reclutamento di nuove unità motorie. Sembra che l'entità della forza richiesta ad un muscolo determini, entro certi limiti, quale dei due meccanismi sia preferito. A bassi livelli di forza la graduazione avviene mediante il reclutamento o il dereclutamento di nuove unità motorie le quali scaricano a frequenze relativamente basse (inferiori ad 8-10 impulsi/sec). Per contrazioni vigorose o massimali, specie se compiute velocemente, l'aumento di frequenza fino a 100-120 impulsi/sec è il meccanismo prescelto per lo sviluppo della tensione. Per contrazioni di intensità intermedia viene sfruttato l'aumento di frequenza da 8 a 30 impulsi/sec delle unità già reclutate all'inizio del movimento. Naturalmente, la velocità con cui la forza muscolare deve svilupparsi condiziona il contributo dei due meccanismi: più velocemente deve essere sviluppata la tensione, più è evidente il contributo delle unità motorie fasiche con scarica ad alta frequenza; il contrario avviene per contrazioni che si sviluppano lentamente. Il «principio della dimensione» di Henneman, enunciato a proposito dei motoneuroni può, entro certi limiti, essere esteso anche alle unità motorie. Ne risulta un quadro di attivazione ordinata delle unità in relazione alle esigenze del movimento: un movimento di media intensità e di lunga durata verrà effettuato mediante il reclutamento prevalente di unità motorie lente, composte da piccoli motoneuroni di tipo tonico e da fibre con metabolismo ossidativo, molto resistenti alla fatica. Durante un movimento intenso di breve durata, o nella fase iniziale di un movimento debole, quando devono essere vinte le resistenze dovute all'inerzia del sistema, saranno, invece, reclutate le unità rapide, composte da grandi motoneuroni fasici e fibre muscolari ad alta velocità di contrazione, relativamente slegate dal metabolismo ossidativo e facilmente affaticabili. Come già si è accennato, tra queste due situazioni estreme esiste tutta una gradazione nelle proprietà sia dei motoneuroni che delle fibre muscolari. Queste proprietà determineranno la risposta di un'unità motoria ad un particolare gruppo di afferenze eccitatorie. Tuttavia, altri fattori, estrinseci all'unità motoria, come la densità e la distribuzione delle afferenze sui motoneuroni e la loro efficacia sinaptica determinata dallo stato funzionale esistente in quel momento nel circuito segmentale spinale a cui appartiene il motoneurone, possono influenzarne la risposta, e introdurre variazioni nella legge del reclutamento in funzione delle dimensioni, modificandola in obbedienza alle mutevoli esigenze del movimento.

All'analisi dei principali meccanismi operanti a livello del midollo spinale durante la funzione motoria è dedicato il capitolo successivo.

L'organizzazione spinale del movimento. L'interneurone spinale

Nel midollo spinale esistono circuiti neurali capaci di attivare i motoneuroni integrando segnali provenienti dalla periferia cutanea, muscolare e articolare, come pure da altri segmenti del midollo spinale o da strutture sopraspinali. La trattazione sistematica dei riflessi spinali in particolare, e dell'organizzazione del midollo spinale in genere, è svolta in altre voci (v. MIDOLLO SPINALE; RIFLESSI SPINALI); in questo capitolo verranno ripresi alcuni aspetti della fisiologia spinale pertinenti alle funzioni motorie; in particolare, verrà esaminato il ruolo svolto dai circuiti interneuronali spinali nel processo di integrazione dei segnali diretti alla via finale comune motoneuronale.

Una prima, potente sorgente di eccitazione per i motoneuroni α è rappresentata dalle *fibre Ia* ad altissima velocità di conduzione, provenienti dai *recettori primari dei fusi neuromuscolari* sensibili alle variazioni di lunghezza del muscolo. I segnali prodotti dallo stiramento di un muscolo giungono monosinapticamente ai motoneuroni dello stesso muscolo (omonimi) e dei muscoli sinergici (eteronimi agonisti), provocando la contrazione riflessa del muscolo stirato e dei suoi agonisti. Questo riflesso venne scoperto da Sherrington, e denominato «da stiramento» o «miotatico» (gr. *tatikós* 'in tensione') perché lo stimolo parte da un muscolo e sullo stesso muscolo ritorna la risposta. Il suo significato nell'economia del s. m. è notevole perché rappresenta l'elemento di base per le funzioni motorie posturali e costituisce, come vedremo, un dispositivo di estrema importanza per la corretta esecuzione dei movimenti volontari. Un ruolo particolare viene svolto nel riflesso miotatico dai *motoneuroni* γ, i quali, innervando le *fibre muscolari intrafusali,* sono in grado di modificare la risposta dei propriocettori fusali e quindi di modulare gli impulsi afferenti lungo la via Ia. Questi piccoli motoneuroni, pur ricevendo afferenze segmentali, soprattutto provenienti da recettori cutanei ed articolari sono, prevalentemente, sotto il controllo di sistemi discendenti troncoencefalici e corticali e rappresentano un punto nodale nel meccanismo di collegamento tra l'attivazione volontaria e riflessa della via finale comune. Discuteremo più avanti le implicazioni funzionali del controllo esercitato dai centri sopraspinali sui γ-motoneuroni nell'esecuzione di un movimento volontario.

Accanto agli effetti eccitatori monosinaptici sui motoneuroni omonimi ed eteronimi agonisti, le fibre Ia hanno azione inibente, mediante reti interneuronali, sui motoneuroni antagonisti. Questa logica nella distribuzione delle afferenze, espressa dalle *leggi dell'innervazione reciproca,* è presente in molti circuiti nervosi, in particolare quando essi hanno accesso alla via finale comune, e rappresenta un elemento fondamentale per la coordinazione motoria. Mediante registrazione con microelettrodi posti all'interno dei motoneuroni, è stato possibile accertare

che le fibre Ia stabiliscono un maggior numero di contatti sinaptici con l'albero dendritico dei motoneuroni tonici che innervano fibre di tipo lento, per cui essi vengono più facilmente reclutati durante il riflesso miotatico. Ciò dimostra che il «principio della dimensione» di Henneman è, almeno per la via afferente Ia, ancora valido.

Un'altra sorgente di eccitazione per i motoneuroni è costituita dalle *fibre afferenti di gruppo II*, provenienti dai *recettori secondari dei fusi neuromuscolari*. Sulla funzione e sulle connessioni centrali di questo gruppo di afferenze a bassa velocità di conduzione, provenienti dai recettori fusali, che rispondono ad allungamenti statici del muscolo, esistono ancora molte incertezze. Secondo alcuni AA. (Lloyd, 1960), esse si distribuirebbero al versante flessorio dei motoneuroni, eccitandolo, indipendentemente dal tipo di muscolo da cui provengono: costituirebbero, in tal modo, un'eccezione notevole alla legge dell'innervazione reciproca. Secondo più recenti vedute, esse costituirebbero una sorgente di eccitazione per i motoneuroni durante l'attivazione tonica del riflesso da stiramento, essendo attivate prevalentemente dalla componente statica dello stimolo ed esercitando effetti più sensibili sui motoneuroni tonici anziché su quelli fasici (Westbury, 1972).

Un altro gruppo di propriocettori muscolari è rappresentato dai *corpi muscolotendinei del Golgi*, dai quali originano *fibre Ib* ad alta velocità di conduzione che inibiscono disinapticamente i motoneuroni omonimi. I recettori del Golgi sono attivati da aumenti della tensione muscolare e sono responsabili del fenomeno dell'*inibizione autogena*, che rappresenterebbe un meccanismo a *feedback* (retroazione) capace di regolare la scarica di un motoneurone e quindi di mantenere costante la tensione sviluppata dal muscolo. Anche per le afferenze Ib è valida la legge dell'innervazione reciproca, per cui, attraverso reti interneuronali, si ha una facilitazione polisinaptica dei motoneuroni antagonisti.

Esiste, poi, una serie di riflessi, a partenza da recettori cutanei ed articolari, da cui i segnali si portano ai motoneuroni attraverso catene più o meno articolate di interneuroni, attivandoli secondo schemi diversi che configurano i vari tipi di riflessi, come quello di *flessione*, di *prensione*, di *piazzamento*, etc.

Da questa sommaria descrizione delle vie riflesse operanti a livello segmentale spinale in grado di attivare coordinatamente gruppi di motoneuroni specifici, si può notare come tutte le azioni riflesse, tranne quella diretta eccitatoria lungo la via Ia, siano mediate da *interneuroni*. Si deve principalmente a Lundberg (si veda in proposito la sua rassegna del 1975) e alla sua scuola l'aver posto l'accento sull'importanza degli interneuroni spinali quali elementi integratori e coordinatori delle varie afferenze ai motoneuroni e come punto nodale della convergenza di influenze segmentali e sopraspinali. È stato, infatti, dimostrato che gli interneuroni operanti negli archi riflessi spinali ricevono impulsi da più vie afferenti segmentali spinali e da tutti i sistemi discendenti troncoencefalicospinali e corticospinali. La diffusa convergenza di varie afferenze sull'interneurone, e la loro diversa efficacia sinaptica, permettono, non solo una fine modulazione della trasmissione nervosa al motoneurone lungo la via riflessa, ma anche una sua completa interruzione o un cambiamento di segno. Esiste, cioè, da parte dei sistemi di controllo motorio che convergono sugli interneuroni, la possibilità di aprire o chiudere una via riflessa, e questo conferisce indubbiamente un maggior numero di gradi di libertà all'intero s. m. La fig. 3 mostra un esempio di circuito spinale in cui un tipo di interneurone, quello intercalato sulla via riflessa Ib, a partenza dai recettori del Golgi, il quale inibisce i motoneuroni omonimi, riceve impulsi convergenti, sia da sistemi afferenti segmentali, provenienti da recettori cutanei a bassa soglia e da recettori articolari, sia da sistemi sopraspinali quali il rubrospinale e il corticospinale. È chiaro come, in un circuito siffatto, l'azione dei recettori del Golgi e l'intero meccanismo dell'inibizione autogena sono condizionati dal traffico di impulsi presente negli altri canali convergenti sull'interneurone. Lundberg, commentando questi risultati, ne ha proposto un'interessante implicazione funzionale. Se un arto che sta compiendo un movimento volontario di esplorazione incontra un ostacolo, la salva di impulsi afferenti dai recettori cutanei ed articolari, convergendo sull'interneurone della via Ib ne potenzia gli effetti inibitori sul motoneurone α. Il risultato finale consiste in una adeguata diminuzione riflessa della tensione muscolare in modo da non forzare l'ostacolo rendendo più delicato ed uniforme il movimento di esplorazione. Analogamente, la convergenza di azioni eccitatorie corticospinali sugli interneuroni che mediano i riflessi provenienti da afferenze cutanee potrebbe avere un significato funzionale nel meccanismo della prensione, presente nei Primati, e nell'uomo. Gli impulsi a partenza dai recettori di pressione della mano, stimolati dall'oggetto afferrato, potrebbero rinforzare il movimento di flessione del pollice e dell'indice convergendo sugli stessi interneuroni su cui giunge il comando corticale. Questi esempi indicano, tra l'altro, una diffusa facilitazione da parte dei sistemi sopraspinali sui meccanismi riflessi spinali. La facilitazione, anziché raggiungere direttamente la via finale comune, si esercita sulle reti interneuronali dove può miscelarsi con gli effetti provenienti da altre sorgenti, e solo dopo questa integrazione perviene al motoneurone. La mancanza improvvisa e totale delle azioni facilitanti sopraspinali provoca l'arresto transitorio dei riflessi spinali, quale si osserva nel quadro ben noto dello shock spinale (v. MIDOLLO SPINALE), in cui la ricomparsa delle funzioni riflesse e la loro progressiva esagerazione dipendono, almeno in parte, da un rimaneggiamento delle connessioni sinaptiche a livello delle reti interneuronali segmentali. Invece, la lesione parziale delle vie corticospinali, ad es. del fascio piramidale, crea uno squilibrio nel circuito interneuronale spinale che può rendere conto della *scomparsa di alcuni riflessi*, come l'*addominale* e il *cremaste-*

Fig. 3. Schema di un circuito motore spinale in cui l'interneurone, in questo caso quello inibitorio della via Ib, appare come l'elemento nodale di convergenza di diverse afferenze segmentali spinali e sopraspinali. Per la spiegazione v. testo. (*Da Lundberg, 1975, modificata*).

rico nell'*uomo*, e il *riflesso di piazzamento* nei *carnivori*, come pure della *comparsa di riflessi anomali*, quale il *segno di Babinski* (V. BABINSKI, SEGNO DI). In questo riflesso, il venir meno della facilitazione piramidale sugli interneuroni della via riflessa flessoria che mediano la flessione ventrale dell'alluce in seguito a stimolazioni tattili della pianta del piede, e contemporaneamente inibiscono i motoneuroni antagonisti, provoca un profondo cambiamento della risposta allo stesso stimolo, trasformando un riflesso di appoggio, adatto all'esplorazione del piano di sostegno e alla deambulazione, in un riflesso di retrazione, più stereotipato, con una connotazione tipicamente spinale, del tutto simile ad una risposta nocicettiva.

V. anche: MIDOLLO SPINALE.

L'organizzazione troncoencefalica del movimento. I sistemi motori «mediale» e «laterale»

Il tronco dell'encefalo comprende numerose strutture nervose connesse con l'attività motoria, sia volontaria che riflessa. Alcune di esse, come il complesso nucleare vestibolare e la formazione reticolare, svolgono funzioni complesse e non esclusivamente motorie (V. VESTIBOLARE APPARATO; RETICOLARE FORMAZIONE). In questo capitolo verranno trattati unitariamente i contributi dei vari centri, dislocati nel midollo allungato, nel ponte e nel mesencefalo, alla funzione motoria.

Come abbiamo illustrato precedentemente (v. col. 2031; v. anche fig. 1), è possibile riconoscere una distribuzione somatotopicamente ordinata nel corno anteriore del grigio spinale, sia dei motoneuroni che degli interneuroni connessi con i circuiti motori. Con esperimenti di lesione selettiva delle fibre dirette ai segmenti midollari spinali e provenienti da strutture troncoencefaliche, si è visto che esse terminano esclusivamente nella zona intermedia del corno anteriore dove sono contenuti gli elementi internunciali (Kuypers, 1963). Queste terminazioni seguono una distribuzione particolare (fig. 4) che si ritrova in diverse specie animali e che permette una suddivisione dei sistemi discendenti a partenza troncoencefalica in due sottosezioni con organizzazione e significato funzionale notevolmente diversi. Una componente cosiddetta *ventromediale* occupa, nel tronco dell'encefalo, una posizione ventrale e mediale e invia fibre che discendono nella porzione ventrale, ventrolaterale e mediale del funicolo laterale del midollo spinale: esse terminano nel segmento midollare spinale, nella parte ventromediale della zona occupata dagli interneuroni che si collegano con i motoneuroni dei muscoli prossimali degli arti (cingoli scapolare e pelvico) e dei muscoli assiali del tronco. Le strutture che contribuiscono inviando fibre a questa componente sono essenzialmente: i *nuclei vestibolari*, il *nucleo interstiziale di Cajal* e i *nuclei mediali* della *formazione reticolare pontina* e *bulbare*. La componente *laterale*, invece, ha una dislocazione più laterale nel tronco dell'encefalo, le sue fibre discendono nel funicolo laterale del midollo spinale e terminano nella parte dorsolaterale della zona internunciale del segmento spinale i cui neuroni hanno accesso ai motoneuroni della muscolatura distale degli arti, prevalentemente per il versante flessorio. La componente *laterale* dei s. m. troncoencefalici è costituita, essenzialmente, dalla parte *magno-* e *parvicellulare* del *nucleo rosso* (quest'ultima, a differenza della prima, molto sviluppata nei Primati, e nell'uomo) e da alcuni *nuclei* della *formazione reticolare laterale pontina* e *mesencefalica*.

Esiste quindi, da parte dei sistemi troncoencefalici la possibilità di un controllo globale della muscolatura scheletrica, che viene esercitato tramite gli interneuroni

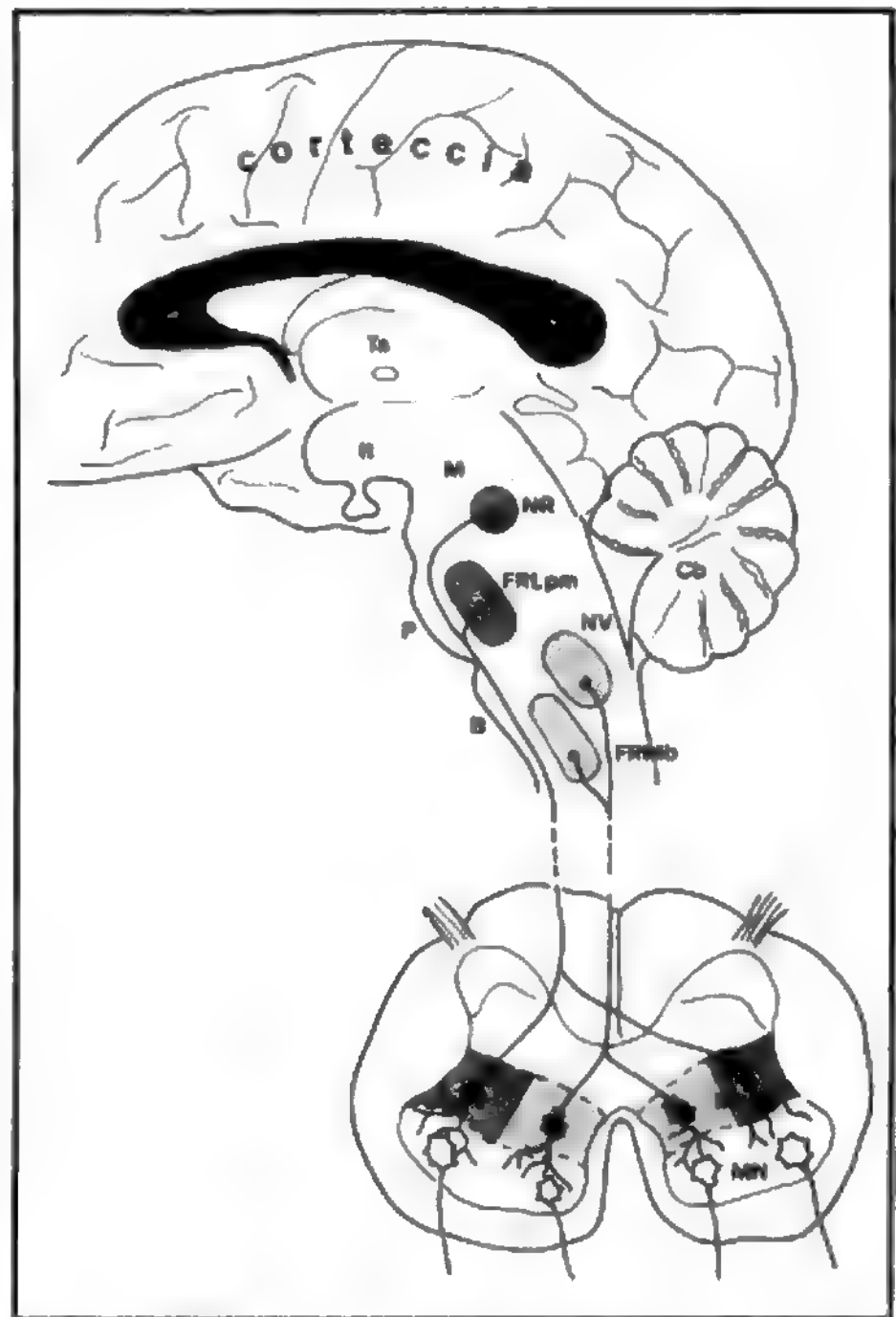



Fig. 4. Rappresentazione schematica dei sistemi motori sottocorticali e delle loro connessioni con la periferia spinale. Il sistema sottocorticale «laterale», originantesi principalmente dalla formazione reticolare laterale pontomesencefalica (FRLpm) e dalla porzione parvicellulare del nucleo rosso (NR), manda fibre agli interneuroni (IN) della porzione laterale della parte intermedia del grigio midollare spinale, controllando in tal modo i motoneuroni (MN) per la muscolatura distale degli arti. Il sistema sottocorticale «mediale» prende invece origine dal complesso nucleare vestibolare (NV) e dalla formazione reticolare mediale bulbare (FRMb). Esso manda fibre agli interneuroni per i motoneuroni mediali che controllano la muscolatura assiale del tronco. P) Ponte; B) bulbo; M) mesencefalo; Cb) cervelletto; Ta) talamo; It) ipotalamo; CC) corpo calloso.

spinali, della cui funzione integrativa nel movimento già si è discusso nel capitolo precedente. La neurofisiologia e la neurologia sperimentale hanno permesso di analizzare il contributo dei due s. m. troncoencefalici alla strutturazione del movimento mediante lesione selettiva di uno dei due sistemi e identificazione dei deficit motori risultanti dalla lesione in animali svegli, liberi di muoversi e tenuti in osservazione per lungo tempo. Applicando questa metodica sperimentale su scimmie *Rhesus*, Lawrence e Kuypers (1968 a; b) hanno stabilito una soddisfacente correlazione tra i deficit motori risultanti dalle lesioni selettive dei sistemi sottocorticali mediale e laterale e il tipo di controllo motorio ipotizzato sulla base delle connessioni anatomiche descritte prima. L'interruzione del sistema *mediale* provoca disturbi nella postura del tronco, che assume una posizione di flessione, chiaro segno della deficienza della componente vestibolospinale e della sua azione tonica facilitante sul versante estensorio della

muscolatura assiale. È presente, inoltre, un notevole impedimento a compiere movimenti dei segmenti prossimali degli arti, del tronco e della testa. Nonostante il profondo deficit della motilità prossimale, in questi animali rimane pressoché intatta la capacità di mobilizzare separatamente i segmenti distali degli arti, di flettere ed estendere la mano per afferrare pezzetti di cibo e per effettuare movimenti di manipolazione anche molto fini.

Viceversa, in seguito a lesione selettiva del sistema sottocorticale *laterale* si produce una drastica riduzione della motilità dei segmenti distali degli arti con impedimento delle attività manipolatorie. Il deficit appare ancora più marcato se alla lesione del sistema laterale è associata quella dei sistemi *corticospinali* che, come vedremo, controllano le stesse popolazioni di interneuroni controllate dal sistema laterale, avendo inoltre accesso diretto, nei Primati e nell'uomo, ai motoneuroni flessori che innervano la muscolatura della mano. La parziale sovrapposizione del controllo motorio corticale e sottocorticale laterale sulla muscolatura distale degli arti assume un particolare significato, sia da un punto di vista concettuale — perché fa apprezzare l'elemento evolutivo nel controllo della motilità volontaria —, sia da un punto di vista applicativo, perché molti fenomeni di compenso dei deficit motori dopo lesione dei sistemi corticospinali possono essere spiegati con la presenza di un altro sistema la cui «competenza di controllo motorio» può, in caso di lesione, perfezionarsi ed estendersi mediante la riorganizzazione delle connessioni nervose a livello degli interneuroni spinali su cui entrambi i sistemi convergono.

In conclusione: si può affermare che i s. m. troncoencefalici occupano una posizione intermedia nell'organizzazione dei movimenti e servono per raccordare la componente spinale con quella corticale del controllo motorio.

Nei Mammiferi, il sistema *mediale* costituisce la componente motoria di base, mediante la quale il cervello può controllare i movimenti. Il controllo riguarda, in particolare, il mantenimento della postura ed è esercitato essenzialmente dall'apparato vestibolare, forse la componente più antica del s. m. Mediante questo sistema sono possibili movimenti coordinati degli arti e del tronco, e il suo contributo è essenziale per la deambulazione.

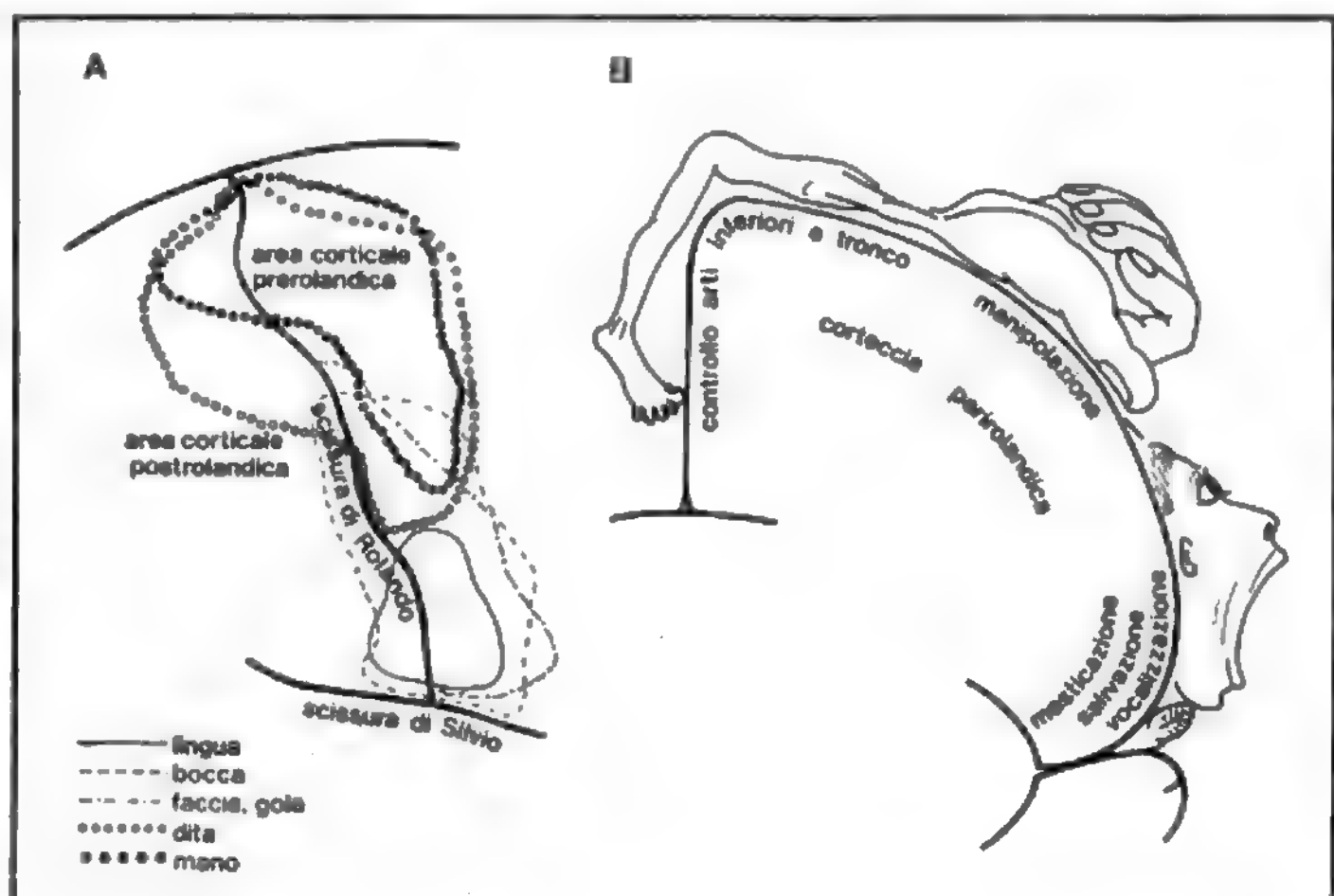
Il sistema *laterale* si sovrappone al primo ed estende le possibilità motorie dell'animale permettendo il frazionamento della motilità degli arti e, conferendo alle estremità distali una relativa indipendenza dalle esigenze posturali, ne permette l'uso nelle varie attività di prensione e di esplorazione manuale. L'ultima componente motoria a comparire è quella corticospinale che rinforza e perfeziona il controllo motorio delle estremità degli arti, della muscolatura oculare, di quella del capo e della faccia. Nei Primati, e nell'uomo, questo sistema si arricchisce della componente diretta *corticomotoneuronale* da cui dipende la capacità di mobilizzare indipendentemente le dita della mano per esercitare prese di precisione e per sfruttare completamente, mediante l'esplorazione tattile, le afferenze sensoriali somestesiche, di notevole importanza nelle attività manipolatorie. Nel capitolo seguente verranno discussi più diffusamente gli aspetti essenziali di questa parte del s. m.

V. anche: TRONCO ENCEFALICO.

L'organizzazione corticale del movimento

A partire dai Mammiferi, compare nel S.N.C. la corteccia cerebrale. La collocazione in questa struttura di funzioni motorie era stata preconizzata da Hughlings Jackson, sulla base di osservazioni cliniche nel campo delle epilessie, dieci anni prima dei classici esperimenti di Fritsch e Hitzig (1870), in cui la stimolazione elettrica di aree corticali nel cane si dimostrò in grado di evocare movimenti nella parte controlaterale del corpo. Da allora sono stati fatti notevoli progressi nello studio delle funzioni motorie corticali. In questo capitolo verranno trattati gli aspetti, della funzione corticale, più intimamente connessi con la motilità volontaria e verranno esaminati i rapporti con le altre componenti del s. m. Per i dettagli dell'anatomia, della fisiologia e della patologia della corteccia cerebrale si rimanda a quanto esposto in altre voci (v. CERVELLO; EXTRAPIRAMIDALE SISTEMA; PIRAMIDALE SISTEMA).

L'area di corteccia cerebrale la cui stimolazione elettrica produce reazioni motorie in gruppi muscolari distinti comprende vaste zone del lobo parietale e frontale al davanti e al di dietro della scissura di Rolando (fig. 5).

Fig. 5. Rappresentazione semischematica delle aree motorie della corteccia perirolandica nell'uomo. In *A*, le aree embricate rappresentano zone di corteccia da cui è possibile evocare risposte motorie, mediante stimolazione elettrica, in altrettanti distretti corporei contrassegnati dai diversi simboli ed elencati in calce alla figura. In *B*, è mostrata, in sezione frontale, la corteccia perirolandica di destra su cui è adagiato il classico *homunculus motorius*. Le dimensioni dei vari distretti corporei sono proporzionali alla rappresentazione corticale dei movimenti e riflettono l'entità del controllo motorio esercitato dalla corteccia su quel distretto. (*A: da Penfield e Boldrey; B: da Penfield e Rasmussen, modificate*).

Queste zone appaiono organizzate somatotopicamente, in quanto la stimolazione applicata ad una zona particolare dell'area motrice produce movimenti in una parte del corpo, mentre la stimolazione di zone circostanti evoca movimenti in parti adiacenti del corpo. L'estensione dell'area corticale in grado di promuovere un dato movimento varia con la complessità dello sviluppo funzionale del segmento corporeo interessato. Infatti, i movimenti della mano, del piede, della faccia, nei Primati e nell'uomo, sono controllati da grandi aree di corteccia motrice, mentre quelli della muscolatura assiale hanno a disposizione aree corticali relativamente più piccole. La complessità della rappresentazione corticale del movimento ha seguito lo sviluppo filogenetico delle attività motorie nelle varie specie; la comparsa nei Mammiferi superiori e nell'uomo di un comportamento motorio volto all'esplorazione e alla manipolazione ha infatti richiesto lo sviluppo di circuiti neuronali sempre più complessi e articolati.

Lo studio elettrofisiologico delle connessioni tra i neuroni della corteccia perirolandica e le stazioni motorie sottocorticali ha rivoluzionato molti dei concetti classici sulla funzione motoria corticale e ha offerto dati di fatto per dirimere molte perplessità derivanti dall'inquadramento, spesso troppo rigido e dogmatico, di strutture e relative funzioni. Allo stato attuale delle nostre conoscenze, si va delineando una visione unitaria del controllo motorio corticale in cui l'elemento di partenza (neurone corticale) e l'elemento di arrivo (motoneurone) sono collegati da circuiti neuronali diversamente articolati, il cui scopo è quello di trasmettere il comando motorio elaborato dalla corteccia alla via finale comune, coordinandolo, di volta in volta, con lo stato funzionale esistente a livello delle altre strutture coinvolte nell'esecuzione dei movimenti. I neuroni delle aree motorie perirolandiche frontoparietali formano diversi gruppi funzionalmente distinti, identificabili dalle loro caratteristiche elettrofisiologiche e dalle loro connessioni con i centri sottocorticali. Si deve principalmente a Phillips e alla sua scuola (Phillips e Porter, 1977) la descrizione sistematica delle proprietà e il raggruppamento secondo criteri anatomofunzionali, delle proiezioni corticali originantesi dalla zona perirolandica.

Una prima popolazione di neuroni corticali, definiti da Phillips *neuroni di origine del fascio piramidale*, è caratterizzata dal fatto di inviare gli assoni nelle piramidi bulbari formando il *fascio* o *tratto piramidale*, che rappresenta, a partire dai carnivori, il più cospicuo sistema di connessione tra la corteccia e le varie componenti della periferia motoria. Si ritiene che, nell'uomo, il 60% delle fibre del tratto piramidale origini dall'area 4 (secondo la classificazione delle aree corticali proposta da Brodmann) antistante alla scissura di Rolando. Le restanti fibre del tratto piramidale originano da cellule dislocate, in parte anteriormente all'area 4, in parte posteriormente, nell'area della corteccia sensitiva primaria (aree 1, 2 e 3) della circonvoluzione parietale ascendente. Per quanto concerne la terminazione delle fibre del tratto piramidale, mediante esperimenti di stimolazione elettrica delle piramidi bulbari e registrazione della scarica antidromica nei neuroni di origine nella corteccia, si sono individuati contingenti di fibre piramidali di varia provenienza corticale che terminano direttamente, o inviano collaterali, a varie strutture nervose del tronco dell'encefalo e del midollo spinale. Le aree corticali di origine delle varie componenti del sistema piramidale e le strutture con cui esse si connettono sono riassunte schematicamente nella fig. 6. Un contingente di fibre (fig. 6, *A*), denominato *corticomotoneuronale*, ad alta velocità di conduzione, proveniente dai grandi neuroni piramidali dell'area 4, termina, nei Primati e nell'uomo, sui motoneuroni flessori della porzione laterale del corno anteriore, destinati ai muscoli della mano, come pure sui motoneuroni del tronco dell'encefalo, destinati ai muscoli della faccia e della laringe. La consistenza della componente corticomotoneuronale è in stretto rapporto con l'evoluzione filogenetica del movimento, in particolare con la comparsa delle attività di manipolazione, di singolarizzazione delle dita, di vocalizzazione e di fonazione tipiche dei Mammiferi superiori.

Fig. 6. Ricostruzione semischematica delle aree perirolandiche dell'emisfero di destra che danno origine alle fibre del fascio piramidale e delle loro proiezioni alle varie strutture motorie e sensitive del tronco dell'encefalo e nel midollo spinale. sgR) Sostanza gelatinosa di Rolando; nps) *nucleus proprius* spinale; IN) zona del grigio midollare occupata dagli interneuroni; MN) area dei motoneuroni dei muscoli flessori distali degli arti; nspT) nucleo spinale del trigemino; nGB) nuclei di Goll e Burdach; nF) nucleo del faciale; FRL) formazione reticolare laterale; FRM) formazione reticolare mediale pontomesencefalica; bc) *brachium coniunctivum*; bp) *brachium pontis*; cr) corpo restiforme; nmT) nucleo motore del trigemino; nsT) nucleo sensitivo principale del trigemino; ci) collicolo inferiore; cs) collicolo superiore.

Un'altra popolazione di cellule situata anteriormente all'area 4 (fig. 6, *A*) manda gli assoni lungo il tratto piramidale alla *formazione reticolare laterale*, al *nucleo rosso* e, direttamente, agli interneuroni della zona intermedia della sostanza grigia spinale, influenzando in tal modo i motoneuroni spinali controlaterali. Ancora più anteriormente, nella zona dell'area 6 (fig. 6, *B*), si trova una popolazione di cellule piramidali che invia gli assoni *bilateralmente alla formazione reticolare mediale del bulbo*. Appare evidente come queste popolazioni di neuroni corticali si colleghino, attraverso il fascio piramidale, alle strutture che già abbiamo visto far parte dei s. m. sottocorticali mediale e laterale. Il controllo corticale della motilità dei segmenti prossimali degli arti e della muscolatura assiale, come pure la coordinazione delle attività posturali di base su cui si impianta un movimento fine di

manipolazione vengono assicurati, almeno in parte, da queste connessioni mediate dal fascio piramidale. La componente corticospinale del fascio piramidale, che termina sugli interneuroni della parte intermedia del midollo spinale, è l'unica ad avere un ruolo importante nell'esecuzione dei movimenti volontari nei Mammiferi inferiori, collaborando con la componente laterale dei s. m. sottocorticali alla mobilizzazione dei segmenti distali degli arti.

Un dato di rilievo, emerso da indagini elettrofisiologiche (Kuypers e Türk, 1964; Gordon e Miller, 1969), consiste nella dimostrazione che le cellule della zona di corteccia retrostante alla scissura di Rolando (fig. 6, *C* e *D*) inviano i loro assoni, lungo il fascio piramidale, a neuroni facenti parte di stazioni della sensibilità, quali *i nuclei di Goll e di Burdach*, il *nucleus proprius del corno posteriore del midollo spinale* e il *nucleo spinale del trigemino*. Da questi dati appare chiaro che il concetto classico di «sistema piramidale» come s. m. puro non può più essere sostenuto. L'esistenza di fibre piramidali che si connettono con stazioni della sensibilità somatica riveste particolare importanza nel meccanismo di controllo delle afferenze provenienti dai vari distretti corporei durante l'esecuzione di un movimento e costituisce il substrato anatomico per quelle ipotesi, sul ruolo del *feedback* interno nel controllo motorio, che verranno discusse più avanti.

Tralasciando i dettagli sulla microfisiologia delle cellule corticali di origine del tratto piramidale e sugli interessanti rapporti che le varie componenti hanno tra loro, è opportuno soffermarci su alcuni aspetti dell'organizzazione funzionale della componente *corticomotoneuronale*, che rappresenta l'elemento più evoluto della corteccia motrice e di più alto significato nell'uomo. Lidell e Phillips (1950), usando stimolazioni elettriche focali di intensità graduabile, hanno potuto stabilire, nella corteccia motrice del babbuino, sia il segno che l'efficacia delle connessioni monosinaptiche delle cellule piramidali con i motoneuroni spinali. Il dato principale emerso dalle loro ricerche, che ripercorrevano in chiave moderna le classiche esperienze di Fritsch e Hitzig, è la dimostrazione di aree o *campi corticali* la cui stimolazione evoca movimenti di singoli gruppi muscolari delle estremità. Si è visto, inoltre, che esiste una soglia di *eccitabilità diversa allo stimolo elettrico* tra i vari campi corticali che controllano i motoneuroni dei muscoli della mano, del piede o della faccia. I motoneuroni dei muscoli impegnati nelle attività motorie volontarie più raffinate presentano una «accessibilità preferenziale» allo stimolo elettrico, che si traduce in una più pronta risposta dei motoneuroni al comando corticale. Questo dato sperimentale può spiegare il frequente riscontro, nella patologia neurologica, di un più precoce interessamento della muscolatura della mano e della faccia durante l'insorgenza di un attacco convulsivo generalizzato, e giustifica l'intuizione di Hughlings Jackson dell'organizzazione focale del movimento, scaturita, appunto, dalle osservazioni sulla dinamica degli attacchi epilettici nell'uomo.

Ulteriori ricerche della stessa scuola di Oxford e di altri AA. (Asanuma e coll., 1968) hanno dimostrato che, all'interno dei campi corticali, esistono gruppi di neuroni piramidali, denominati *colonie*, che convergono su un unico motoneurone spinale. Il rapporto tra colonie corticali e unità motorie periferiche acquista particolare significato per l'esecuzione dei movimenti volontari più fini. Mediante microstimolazioni estremamente localizzate si è dimostrata, anche per la corteccia motrice, un'*organizzazione colonnare* simile a quella descritta per le aree corticali sensoriali (Mountcastle, 1957). Ogni colonna è disposta perpendicolarmente alla superficie della corteccia ed è costituita da una serie di neuroni corticali connessi verticalmente tra loro che proiettano su un motoneurone spinale. L'unità funzionale elementare corticomotoneuronale, sovrapponibile alla *colonia* corticale descritta da Phillips, sarebbe costituita da un insieme di *colonne* cellulari comunicanti mediante sistemi di fibre orizzontali. Le connessioni orizzontali intracorticali permettono complessi fenomeni di inibizione laterale per cui, quando una colonia centrale viene eccitata, le colonie circostanti sono inibite. Grazie a questo meccanismo, nonostante le colonie corticali si presentino notevolmente embricate, si può avere l'attivazione selettiva di un gruppo ristretto di motoneuroni controllati da poche colonie corticali, conferendo al movimento una finezza altrimenti impensabile. Alla minuta organizzazione corticale del sistema corticomotoneuronale si associano peculiari proprietà delle sinapsi formate dalle fibre piramidali con i motoneuroni.

Landgreen e coll. (1962) hanno dimostrato che, in seguito alla scarica ripetitiva dei neuroni di origine delle fibre corticomotoneuronali, si ha l'insorgenza, sui motoneuroni bersaglio, di potenziali sinaptici eccitatori di ampiezza progressivamente crescente. Il potenziamento degli effetti sinaptici in seguito ad una scarica ripetitiva di impulsi lungo le fibre piramidali di maggior calibro è una proprietà notevole del sistema corticomotoneuronale, particolarmente adatta per portare rapidamente un motoneurone alla soglia di scarica. Il metodo della registrazione intracellulare dai motoneuroni spinali ha permesso di evidenziare, accanto agli effetti eccitatori indotti dalla stimolazione del fascio piramidale, anche effetti inibitori. La componente inibitoria del controllo motorio corticale è distribuita diversamente nei vari gruppi muscolari. Essa è praticamente assente nei motoneuroni flessori dei muscoli intrinseci della mano; compare nei motoneuroni dei muscoli distali del braccio sotto forma di potenziali sinaptici inibitori che seguono, con una latenza di 1,5-2 msec, la facilitazione monosinaptica indotta dallo stimolo piramidale. Nei gruppi muscolari prossimali, invece, la componente inibitoria è bene evidente, con il massimo di efficacia sui motoneuroni che innervano i muscoli estensori degli arti.

Come si è accennato in precedenza, l'attivazione dei motoneuroni γ fusimotori può determinare, mediante il circuito riflesso a partenza dai recettori fusali, l'attivazione dei motoneuroni α, e innescare un movimento. Si è molto discusso sul ruolo del circuito motoneuroni γ-recettori fusali nell'inizio dei movimenti volontari. Merton (1953) propose un modello secondo cui il controllo motorio, corticale e sottocorticale, per i movimenti lenti e gli aggiustamenti posturali veniva eseguito mediante l'attivazione primaria dei γ-motoneuroni, che, agendo sull'apparato periferico del riflesso miotatico, sono in posizione strategica per attivare coordinatamente gruppi di motoneuroni α. Quest'ipotesi è stata tuttavia confutata da numerose evidenze sperimentali, tra cui la dimostrazione, ad opera di Taub e Bermann (1963), della possibilità, da parte di scimmie deafferentate, e quindi private del riflesso miotatico, di compiere movimenti appresi e di apprenderne di nuovi. Attualmente si ritiene che il sistema fusimotorio γ partecipi, come meccanismo sussidiario di appoggio ai motoneuroni α, all'esecuzione dei movimenti volontari. Esso opererebbe come un servomeccanismo che assicura la compensazione della forza richiesta da un movimento quando si presenta un ostacolo improvviso durante la sua esecuzione, ovviando, in tal modo, alla necessità che il reclutamento supplementare di motoneuroni

occorrente per vincere l'ostacolo debba essere riprogrammato dalla corteccia motoria. È, tuttavia, necessario che, durante la contrazione ed il relativo accorciamento di un muscolo, la sensibilità dei fusi neuromuscolari non diminuisca; ciò è possibile solo grazie a una contemporanea attivazione, da parte dei centri, dei γ-motoneuroni i quali, adeguando la lunghezza del fuso a quella del muscolo, ne innalzano la sensibilità e assicurano la presenza del traffico di informazioni propriocettive lungo la via Ia. Gli esperimenti di stimolazione elettrica della corteccia motoria hanno dimostrato un controllo, in parte monosinaptico, sui γ-motoneuroni, il quale ricalca, nelle sue linee essenziali, le caratteristiche descritte precedentemente per i motoneuroni α. La coattivazione alfa-gamma è stata dimostrata anche nell'uomo da Vallbo (1970) registrando da singole fibre afferenti fusali del nervo mediano, in soggetti svegli, durante l'esecuzione di un movimento volontario. Le fibre Ia risultavano attivate all'inizio del movimento, immediatamente dopo l'insorgenza dell'attività elettromiografica, e la loro frequenza di scarica appariva correlata con la forza esercitata nella contrazione.

Esiste un'altra popolazione di neuroni corticali con funzioni motorie, la quale è stata suddivisa molto opportunamente, da Phillips e Porter (1977), in due sottogruppi anatomicamente e funzionalmente distinti. I *neuroni parapiramidali*, che occupano le stesse aree di corteccia frontoparietale dove si trovano i neuroni di origine del fascio piramidale, ma i cui assoni, e le loro collaterali, abbandonano la capsula interna, il peduncolo cerebrale, o i fasci discendenti a livello pontino, senza mai raggiungere le piramidi bulbari. Queste fibre terminano a livello mesencefalico e pontino, e possono proseguire fino al bulbo mantenendosi sempre dorsali rispetto alle fibre che formano il tratto piramidale. Esse costituiscono parte delle proiezioni *corticostriate, corticotalamiche, corticorubre* e *corticoreticolari*.

L'altro sottogruppo è costituito dai *neuroni extrapiramidali*, i quali occupano aree di corteccia al di fuori (donde l'*extra-*) dell'area di origine del tratto piramidale. Da queste cellule originano cospicue proiezioni dirette ai *nuclei della base*, in particolare al corpo striato, e ai *nuclei pontini*.

Il panorama dei movimenti controllati da queste aree corticali è molto vasto, comprendendo sia l'attivazione fasica dei gruppi muscolari dei segmenti prossimali degli arti, sia l'attivazione tonica dei grossi gruppi muscolari assiali del tronco interessati all'acquisizione e al mantenimento della postura. L'organizzazione anatomica e gli aspetti neurofisiologici delle proiezioni corticali «extrapiramidali» non sono stati indagati altrettanto dettagliatamente quanto le proiezioni corticospinali e corticomotoneuronali di cui si è detto sopra. Ciò è imputabile, sia alla complessità delle connessioni, alcune delle quali sono ancora ignote, sia all'obiettiva impossibilità di distinguere, con esperimenti di lesione e di microstimolazione, tra gli effetti originati a livello corticale e quelli originati a livello delle varie stazioni sottocorticali su cui queste aree proiettano (v. anche: EXTRAPIRAMIDALE SISTEMA).

Appare evidente, da questo inquadramento dei sistemi motori corticali, che la classica, rigida distinzione tra sistema piramidale e sistema extrapiramidale viene abbandonata, pur permanendo come parte della terminologia anatomica. La visione unitaria proposta da Phillips e da altri AA. ci sembra abbia il pregio di conservare l'aspetto evolutivo del s. m. e di presentarlo in un contesto funzionale coerente, in cui la complementarietà delle parti, la gerarchia delle funzioni, la sovrapposizione dei controlli motori convergenti sulla via finale comune possono essere chiaramente valutati.

Il ruolo del cervelletto nel controllo del sistema motore

A completamento della rassegna dell'organizzazione del s. m. è opportuno accennare al ruolo esercitato dal cervelletto nel controllo dei movimenti. Per i dettagli sull'anatomia, la fisiologia e la patologia di quest'organo si veda la voce CERVELLETTO.

Comparso nei Pesci, primi tra i Vertebrati ad avere esigenze motorie sofisticate, il cervelletto ha subito uno sviluppo parallelo all'evoluzione del s. m. nella scala filogenetica. In quanto dotato di una struttura corticale, esso presenta caratteristiche particolari che gli consentono di svolgere un ruolo primario nell'integrazione sensitivomotoria. L'omogeneità strutturale della corteccia cerebellare nelle sue varie porzioni e la sua immutabilità nel corso dell'evoluzione suggeriscono che le capacità di assicurare un controllo motorio sempre più complesso si siano sviluppate su uno schema funzionale rimasto pressoché immutato nel corso della sua evoluzione.

Un elemento importante per comprendere le modalità di controllo motorio cerebellare ci è offerto dall'anatomia delle connessioni di questo organo con il resto del S.N.C. Secondo la classificazione proposta da Larsell (1947) il cervelletto dei Vertebrati superiori può essere scomposto in tre porzioni principali, ciascuna connessa con distretti motori distinti su cui viene esercitata l'azione di controllo. Una parte filogeneticamente più antica è costituita dal lobulo flocculo-nodulare. Le sue connessioni e il relativo controllo motorio riguardano essenzialmente l'apparato vestibolare: la sua importanza funzionale, tranne forse per il controllo dei riflessi vestibolo-oculari, è assai ridotta nei Mammiferi superiori e nell'uomo. Si distingue poi una porzione mediana o paleocerebellare che comprende il verme cerebellare e il nucleo fastigiale, a cui giungono afferenze di varia natura da tutta la periferia spinale, dai nuclei vestibolari e da apparati recettoriali specifici come l'uditivo e il visivo. La corteccia vermiana elabora queste afferenze e i segnali di controllo ritornano, attraverso le vie efferenti dal cervelletto, alle varie strutture motorie troncoencefaliche e spinali responsabili del movimento durante il quale gli impulsi afferenti erano stati generati. La parte laterale, filogeneticamente più recente, comprende gli emisferi cerebellari e una parte della porzione intermedia con i nuclei dentato e interposito. Essa è connessa con i distretti motori superiori, in particolare con le aree motorie corticali, ed esercita il controllo sui movimenti volontari. Attraverso collaterali dei sistemi corticospinali giungono alla corteccia neocerebellare informazioni, sotto forma di sequenze di impulsi nervosi, concernenti l'ordine motorio. Mediante un complesso processo di comparazione con schemi motori appresi in precedenza, l'ordine motorio viene analizzato e, se necessario, corretto. La correzione cerebellare ritorna, attraverso un circuito che comprende i nuclei ventroposteriori del talamo, alla corteccia sensitivo-motoria dove è in grado di influenzare la programmazione e l'esecuzione del movimento ancor prima che il comando motorio abbia raggiunto i motoneuroni. Esiste una sostanziale differenza tra le funzioni di controllo svolte dal paleo- e dal neocerebello. Si ipotizza infatti per il paleocerebello l'esistenza di un sistema di *feedback* in cui i segnali prodotti dal movimento al suo inizio raggiungono la corteccia vermiana dove vengono elaborati e usati per guidare il movimento stesso durante la sua prosecuzione (Eccles, 1969). Nel caso del neocerebello il controllo dei

movimenti volontari si baserebbe invece su un sistema a *feedforward* (anticipatorio) in cui la corteccia neocerebellare non riceve dalla periferia motoria afferenze concernenti l'esito del movimento, ma è in grado di confrontare l'«engramma motorio» elaborato dalle aree motorie corticali con le informazioni su schemi motori immagazzinate nelle proprie reti nervose. Si suppone infatti che la corteccia neocerebellare possieda sia capacità di memoria che proprietà plastiche, in quanto è stato dimostrato che il processo di controllo dei movimenti è suscettibile di ottimizzazione mediante fenomeni di apprendimento (Ito, 1978).

Come si è detto in precedenza, si ritiene che il meccanismo usato dalla corteccia cerebellare per elaborare i dati sul movimento sia lo stesso per le tre porzioni in cui viene diviso morfofunzionalmente l'organo; il significato e, in parte, le modalità con cui il controllo viene portato ai vari distretti motori dipendono essenzialmente dalla diversa organizzazione delle connessioni reciproche. Appare giustificata a questo proposito l'analogia stabilita tra il cervelletto e un computer il quale, sfruttando lo stesso meccanismo di calcolo, è in grado di controllare simultaneamente diverse strutture periferiche con le quali si trova interfacciato. Si può così comprendere come gli effetti delle lesioni cerebellari sulla motilità siano diversi a seconda della porzione colpita. Particolarmente evidente è l'alterazione dei movimenti volontari in seguito a lesioni neocerebellari: la dismetria, il tremore e l'incapacità di coordinare le varie sequenze motorie sono, in assenza di disturbi della sensibilità, i sintomi che meglio illustrano l'importante ruolo svolto dal cervelletto nel controllo motorio.

Il ruolo delle afferenze nel controllo motorio

Le varie componenti del s. m. prese in rassegna necessitano, per operare efficacemente, di informazioni su ciò che avviene alla periferia motoria e sull'esito del movimento. Nei mammiferi più evoluti le modalità sensoriali preminenti che guidano il comportamento motorio sono la vista e il tatto, e non è un caso che le afferenze visive e quelle tattili siano crociate: in particolare, quelle somestesiche terminano in aree di corteccia adiacenti alle aree dalle quali parte il controllo motorio per l'emisoma corrispondente.

Il problema del ruolo delle afferenze nel controllo motorio, fu affrontato sperimentalmente da Mott e Sherrington nel 1895. Nel loro esperimento, un arto anteriore di una scimmia veniva completamente deafferentato; si osservava che l'animale non usava più l'arto leso per compiere movimenti volontari, comportandosi come se esso fosse paretico. La conclusione fu, ovviamente, che le afferenze tattili, cinestesiche e propriocettive sono essenziali per l'esecuzione di un movimento. Tuttavia, ripetendo l'esperimento dopo aver immobilizzato l'arto sano, o deafferentando entrambi gli arti (Taub e Bermann, 1963), si è dimostrato che l'animale, nel giro di poche settimane, riprende a muovere l'arto leso. Pur non essendo più recuperata la capacità di controllare la componente fine del movimento (ad es., la fase finale di un movimento di afferramento, quando la mano deve posizionarsi su un oggetto), l'animale è in grado di usare correttamente l'arto deafferentato per camminare e arrampicarsi. Addestrato, può usarlo per afferrare il cibo posto al di fuori della gabbia. Un aspetto interessante di questi esperimenti è che gli animali possono usare l'arto deafferentato anche in assenza della guida visiva: si dimostra, in tal modo, una notevole indipendenza dei centri motori dalle afferenze periferiche per quanto riguarda la programmazione e l'esecuzione di movimenti. Sorge, a questo punto, il quesito di come possa un animale guidare un arto nell'esecuzione di un movimento senza l'ausilio della visione e senza ricevere informazioni dall'arto interessato. A tutti gli effetti, l'animale non dovrebbe sapere dove si trova il suo arto, se si sia mosso o se si stia movendo. Il problema fu affrontato negli anni '50, indipendentemente, da Sperry negli U.S.A. e da Von Holst e Mittelstedt in Germania, i quali formularono una teoria generale in cui si postulava l'esistenza di circuiti neuronali che, connettendo a vari livelli l'uscita motoria con l'entrata sensoriale formano un sistema di *retroazione interna*, distinto da quello della *retroazione esterna*, che dipende, invece, dalla risposta motoria. La scarica degli impulsi corticali che contiene il comando motorio, prima ancora di raggiungere la via finale comune, interessa varie strutture del S.N.C. Alcune, come si è già visto, appartengono ai grandi sistemi afferenti della sensibilità somestesica, come i nuclei ventrolaterali talamici, i nuclei di Goll e Burdach, i neuroni sensitivi del *nucleus proprius* delle corna posteriori del midollo spinale. Altre, come il cervelletto e i nuclei della base, pur non essendo stazioni sensoriali propriamente dette, possono riverberare la loro attività, attraverso i nuclei talamici, alle stesse aree della corteccia sensitivo-motoria. Recentemente, Oscarsson (1970) ha proposto di includere nel sistema dei circuiti di retroazione interna anche quello formato dalle vie ascendenti al lobo anteriore del cervelletto, dagli interneuroni intercalati nel riflesso flessorio. Questo circuito, descritto in fig. 7, avrebbe la funzione di inviare una copia dell'efferenza motoria, rimodellata sulla base dell'attività esistente nel segmento spinale, al cervelletto, donde, dopo l'elaborazione da parte della corteccia cerebellare, i segnali potrebbero ritornare alla corteccia sensitivo-motoria.

La *copia dell'efferenza motoria*, o *scarica corollaria*, come è stata definita da Sperry, raggiunge i centri sottocorticali e ritorna alla corteccia sensitivo-motoria rimodellata e integrata con l'attività esistente nelle varie sta-

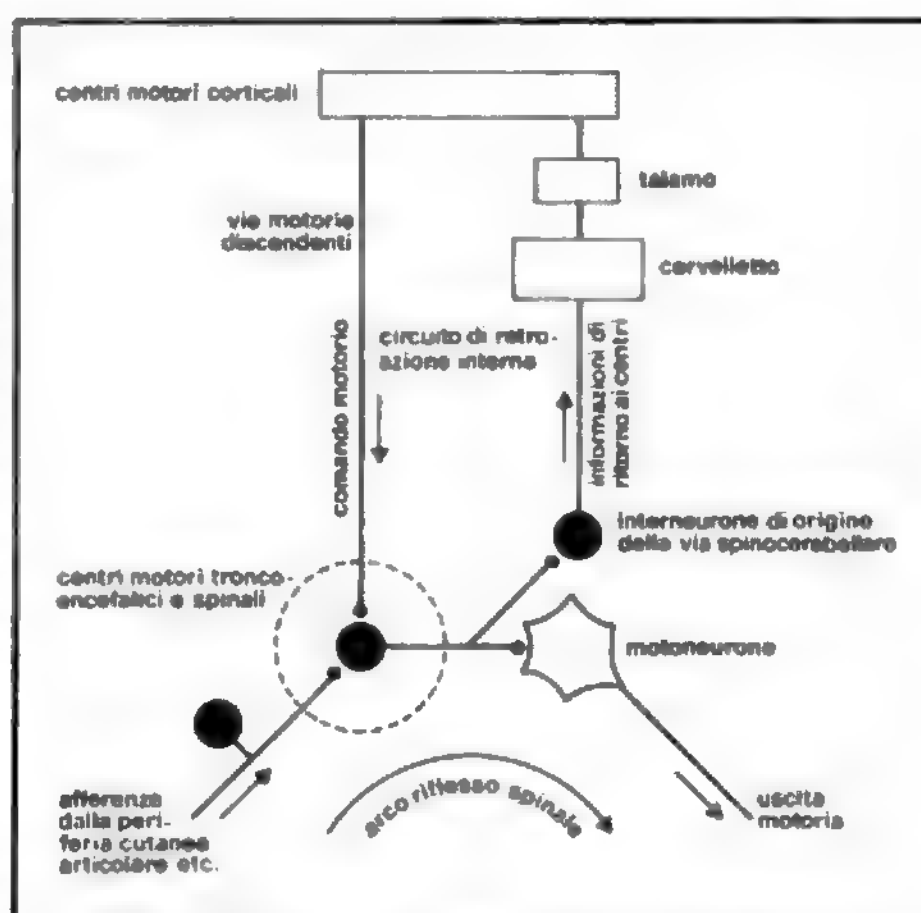



Fig. 7. Diagramma di un possibile circuito di retroazione interna operante nel s. m. Per la spiegazione v. testo. (*Da Oscarsson, modificata*).

zioni sottocorticali. I segnali afferenti ed efferenti possono, quindi, confrontarsi continuamente, e modificarsi a vicenda, ai vari livelli, rendendo possibili aggiustamenti del programma motorio durante la sua esecuzione senza dover attendere la risposta dalla periferia. Molti movimenti volontari che implicano velocità e destrezza di esecuzione (ad es., suonare il piano o dattilografare) possono essere eseguiti grazie all'esistenza dei circuiti di retroazione interna e verrebbero notevolmente rallentati se alla loro esecuzione presiedesse soltanto il sistema di retroazione esterna, dipendente dalla risposta motoria. Higgins e Angel (1970) hanno dimostrato che la correzione degli errori compiuti da un soggetto durante i movimenti di inseguimento manuale di una traccia mobile, inizia senza l'ausilio di un *feedback* esterno. Infatti, il tempo di correzione dell'errore è inferiore al tempo calcolato per l'arrivo ai centri motori di segnali propriocettivi dall'arto, come se il soggetto comparasse internamente il comando motorio con un valore di riferimento che rappresenta il comando «giusto» e «adatto» in quella situazione di comportamento motorio.

Un altro aspetto della funzione dei circuiti di retroazione interna riguarda più propriamente l'integrazione sensitivo-motoria, ed è alla base della costanza della percezione durante il movimento. Un esperimento di psicofisiologia, facilmente eseguibile nell'uomo, può chiarire meglio il concetto: se si muove passivamente il globo oculare in un soggetto, egli percepisce uno spostamento del contenuto del campo visivo in direzione opposta al movimento dell'occhio; la stessa cosa succede se si ordina al soggetto di muovere l'occhio in una direzione impedendone meccanicamente il movimento o paralizzando temporaneamente i muscoli extraoculari. Al contrario, durante i movimenti volontari del globo oculare in assenza di impedimenti, non si ha alcun disturbo della percezione visiva, e il soggetto non avverte nessuna sensazione di movimento del campo visivo. Teuber (1966), commentando questi fenomeni postula «l'esistenza, durante un movimento volontario (ad es., degli occhi), di un duplice processo nervoso: una scarica efferente agli effettori del movimento (muscoli extraoculari), e contemporaneamente una scarica centrale (la *scarica corollaria*) diretta ai sistemi sensoriali approriati (ad es., sistema visivo), che, per così dire, li avverte dell'imminente cambiamento della situazione percettiva». La «copia dell'efferenza» pervenuta alle strutture sensoriali si può confrontare con gli impulsi che da esse provengono durante il movimento, la cosiddetta *reafferenza*. Secondo Von Holst, i due *patterns* di attività neurale si cancellano a vicenda, impedendo ogni illusione di movimento della periferia visiva e assicurando la costanza della percezione durante il movimento oculare. Per altre modalità sensoriali, come quella tattile, anziché un annullamento, viene postulata una sommazione tra la «copia efferente» del movimento delle dita esploranti l'oggetto e la «reafferenza» dovuta agli impulsi originati dai recettori tattili. Anche in questo caso, l'interazione tra le due componenti ha come scopo la miglior percezione delle qualità della superficie stazionaria di un oggetto da parte dell'arto esplorante.

Quindi, l'esistenza di un sistema di circuiti di retroazione interna, oltre a costituire un substrato anatomofisiologico per alcuni aspetti dell'integrazione sensitivomotoria, rappresenta un'importante caratteristica evolutiva del sistema motore. Articolati a vari livelli, e interessanti strutture diverse, questi circuiti rappresentano altrettanti «posti di controllo» che l'ordine motorio deve superare prima di divenire operativo.

Viene spontaneo chiedersi quale sia l'importanza relativa dei due sistemi di retroazione, interna ed esterna, nel guidare il s. m. Allo stato attuale non si può affermare che il sistema di *feedback* esterno non abbia alcuna funzione nella guida dei movimenti volontari e che le afferenze periferiche alla corteccia motrice siano delle «ridondanze fisiologiche». La persistenza della funzione motoria dopo interruzione del circuito di *feedback* esterno, dimostrata dagli esperimenti di Taub e Bermann (1963), rivela, come osserva giustamente Porter (1973), «più la potenza dei fenomeni di compenso di cui è capace il sistema nervoso che non le sfumature del ruolo normalmente svolto dal *feedback* esterno nella funzione motoria». Si è cercato di assegnare al sistema di retroazione interna un ruolo preminente nella guida dei movimenti «più volontari», mentre il circuito di retroazione esterna assisterebbe i movimenti «riflessi o passivi»; ma anche questa distinzione non soddisfa la maggior parte degli studiosi del s. m. (Evarts *et al.*, 1971). L'impiego di test quantitativi molto accurati ha dimostrato deficit motori in animali deafferentati, che, qualitativamente, mostrano un comportamento motorio pressoché normale. Lewis e coll. (1971) hanno studiato, con l'uso di anestetici locali, l'influenza dell'interruzione temporanea del circuito di retroazione esterna proveniente da un arto sulla scarica dei neuroni corticali associati all'inizio di un movimento volontario in scimmie non anestetizzate. L'iniezione di anestetico locale, pur non alterando significativamente l'esecuzione del movimento appreso, induceva un aumento e un'anticipazione notevole della scarica dei neuroni corticali correlati con il movimento stesso. Questi dati lasciano, quindi, intravedere un ruolo inibitorio sui neuroni corticali da parte delle afferenze cutanee, articolari e propriocettive provenienti dalla periferia.

D'altra parte, lo stretto controllo corticale sui γ-motoneuroni dei fusi neuromuscolari sottintende un ruolo delle afferenze propriocettive, che vengono attivate durante la contrazione muscolare e che possono giungere, attraverso il nucleo ventrale posteriore del talamo, all'area 3a, immediatamente adiacente all'area motrice (Landgreen e Silfvenius, 1969).

Molto probabilmente, le competenze del sistema di retroazione interna ed esterna si fondono nella guida del s. m. in maniera armonica ed inscindibile, come armonica ed inscindibile è la partecipazione di tutte le componenti corticali e sottocorticali alla programmazione ed all'esecuzione del movimento.

Bibliografia

Asanuma H., Stoney S. D., Abzug C., *J. Neurophysiol.*, 1968, **31**, 670.
Buchtal F., Schmalbruch H., *Physiol. Rev.*, 1980, **60**, 90.
Edstroem L., Kugelberg, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1968, **31**, 424.
Evarts E. V., Bizzi E. *et al.*, *Neurosci. Res. Program Bull.*, 1971, **9**, 7.
Fritsch G., Hitzig E., *Arch. Anat. Physiol. Wiss. Med.*, 1870, **37**, 300.
Gordon G., Miller R., *Q. J. Exp. Physiol.*, 1969, **54**, 85.
Granit R., *The Basis of Motor Control*, 1970, Academic Press, London.
Henneman E., Somjen G., Carpenter D. O., *J. Neurophysiol.*, 1965, **28**, 599.
Higgins J. R., Angel R. W., *J. Exp. Physiol.*, 1970, **84**, 412.
Kuypers H. G. J. M., *Int. J. Neurol.*, 1963, **4**, 78.
Kuypers H. G. J. M., Tuerk J. D., *J. Anat.*, 1964, **98**, 143.
Landgreen S., Phillips C. G., Porter R., *J. Physiol.*, 1962, **161**, 91.
Landgreen S., Silfvenius H., *J. Physiol. (Lond.)*, 1969, **200**, 353.
Lawrence D. G., Kuypers H. G. J. M., *Brain*, 1968a, **91**, 1.
Lawrence D. G., Kuypers H. G. J. M., *Brain*, 1968b, **91**, 15.
Lewis M. McD., Porter R., Horn M., *Brain Res.*, 1971, **32**, 467.

Lidell E. G. T., Sherrington C. S., *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)*, 1925, **97**, 488.
Lidell E. G. T., Phillips C. G., *Brain*, 1950, **73**, 125.
Lloyd D. P. C., *Spinal Mechanisms Involved in Somatic Activities*, in *Handbook of Physiology — Neurophysiology*, II, 1960, American Physiological Society, Washington, p. 929.
Lømo T., Westgaard R. H., Dahe H. A., *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)*, 1974, **187**, 99.
Luff A. R., *J. Physiol. (Lond.)*, 1975, **248**, 83.
Lundberg A., *Control of Spinal Mechanisms from the Brain, The Nervous System — The Basic Neurosciences*, 1, 1975, Raven, New York, p. 253.
Merton P. A., *Speculations on the Servo-Control of Movement*, in *CIBA Found. Sympos. on the Spinal Cord*, 1953, Churchill, London, p. 247.
Mott F. W., Sherrington C. S., *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)*, 1895, **57**, 481.
Mountcastle V. B., *J. Neurophysiol.*, 1957, **20**, 408.
Oscarsson O., *Functional Organization of Spinocerebellar Paths*, in *Handbook of Sensory Physiology — Somatosensory System*, II, 1970, Springer, Berlin, p. 121.
Phillips C. G., Porter R., *Corticospinal Neurones. Their Role in Movement*, 1977, Academic Press, New York.
Porter R., *Functions of the Mammalian Cerebral Cortex in Movement*, in Kerkut G. A., Phillis J. W. eds., *Progress in Neurobiology*, 1, 1973, Pergamon, New York, p. 1.
Romanul F. C. A., Van Der Meulen J. P., *Arch Neurol.*, 1967, **17**, 387.
Sherrington C. S., *The Integrative Action of the Nervous System*, 1906, Scribners, New York.
Sperry R. W., *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1950, **43**, 482.
Taub E., Bermann A. J., *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1963, **56**, 1012.
Teuber H. L., *Alterations of Perception after Brain Injury*, in Eccles J. C. ed., *Brain and Conscious Experience*, 1966, Springer, New York, p. 182.
Vallbo A. B., *Acta Physiol. Scand.*, 1970, **80**, 552.
Von Holst E., Mittelstaedt H., *Naturwissenschaften*, 1950, **37**, 464.
Westbury D. R., *J. Physiol. (Lond.)*, 1972, **226**, 37.

BRUNELLO GHELARDUCCI

FONDAMENTI DI FISIOPATOLOGIA

SOMMARIO

Differenziazione a livello comportamentale dei vari tipi di disturbi motori

La presente trattazione si riferisce quasi esclusivamente ai settori muscolari somatici scheletrici; per altri settori che presentano aspetti del tutto particolari, come la motilità oculare o gli sfinteri vescicale e anale si rimanda ad altre voci (v. OCULOMOZIONE; INCONTINENZA URINARIA; VESCICA URINARIA; INCONTINENZA FECALE).

La prima fondamentale distinzione riguarda l'aspetto negativo (deficitario) o positivo (insorgenza di movimenti eccessivi, afinalistici, estranei alla volontà del soggetto) con cui il disturbo motorio può esprimersi: di qui la grossa contrapposizione, anzitutto, fra fenomeni *paralitici* da un lato, e fenomeni di ipermotilità, di intensità e significato diversi, dalle ipercinesie semplici alle crisi epilettiche dall'altro (v. EPILESSIA). Per paralisi si intende l'incapacità a compiere movimenti dovuta a interruzione della conduzione lungo i motoneuroni centrali o periferici (v. PARALISI E PARESI).

Fenomeni deficitari della motilità possono presentarsi però anche con caratteristiche molto diverse dalla paralisi; può essere compromesso l'avvio dei movimenti, che si esplicano solo dopo molti tentativi o in circostanze particolari, oppure può essere ridotta la contrazione volontaria isotonica (o di traslazione posturale) mentre quella isometrica è relativamente conservata. Questo tipo di disturbi fu indicato col termine di *acinesia* (v.) e venne osservato spesso in associazione con esaltamento del tono muscolare a tipo plastico e tendenza a sincronismo dell'attività riflessa delle unità motorie (tremori a riposo).

Un altro tipo di compromissione degli atti motori venne riconosciuto in rapporto a difetti di formulazione dello schema motorio e definito col termine di *aprassia* (v.).

Infine, altri deficit motori si configurano con comparsa accessuale e si ricollegano a disturbi parziali dei processi ipnici (cataplessia) o addirittura sconfinano in crisi particolari di tipo epilettico (crisi acinetiche parossistiche).

Altrettanto vasta ed eterogenea è la gamma dei disturbi positivi, oltre a quelli accessuali di tipo epilettico. Sotto il termine di *ipercinesie* (v. IPERCINESIA E IPOCINESIA) si indicano movimenti involontari afinalistici che si verificano al di fuori della volontà del soggetto per esaltamento basale cronico di contrazioni automatiche; essi sono indipendenti da quelle scariche che si sviluppano parossisticamente nel sistema nervoso come *focus* irritativo e che contraddistinguono invece i fenomeni epilettici. Accanto alle ipercinesie di tipo coreico o atetosico, si sono riconosciuti i tic, le mioclonie spinali e le miochimie che interessano solo porzioni di muscoli. Mentre tutte queste ipercinesie interessano determinati muscoli, esistono forme meno localizzate come la «sindrome delle gambe senza riposo», e soprattutto l'*acatisia* (v.).

Un ultimo fondamentale gruppo di disturbi motori corrisponde piuttosto a un'imprecisione degli atti volontari, a una incongruità rispetto al bersaglio da raggiungere, in modo che i movimenti appaiono in parte deficitari, in parte eccessivi, verificandosi fuori tempo per ritardi o per abnorme persistenza. Essi sono stati classificati come incoordinazione o *atassia* (v.). I tremori possono rientrare in questo gruppo quando si presentano nel mantenimento di una posizione e, più specificamente, quando insorgono durante il movimento volontario. Disturbi atassici possono comparire anche al di fuori di lesioni del sistema motorio, come conseguenza di alterazioni della sensibilità profonda (atassia tabetica).

Esporremo ora i principi generali di interpretazione fisiopatogenetica dei vari disturbi a carattere cronico, mentre per quella concernente i disturbi epilettici e narcolettici si rimanda alle rispettive voci (v. EPILESSIA; NARCOLESSIA).

Interpretazioni fisiopatogenetiche

Sede della lesione e sede di origine dei disturbi: criteri anatomoclinici e principi di neurofisiologia dei sistemi complessi

Il metodo anatomoclinico, sviluppatosi in neurologia particolarmente con Charcot, cominciò a trasferirsi dal livello empirico nosografico a quello fisiopatogenetico con l'inserimento del criterio funzionale gerarchico (Jackson) e successivamente con quello clinico-dinamico (K. Wilson), confermato e precisato su basi neurofarmacologiche nel principio dello scompenso di sistemi controbilanciati (tab. I; v. anche: EXTRAPIRAMIDALE SISTEMA).

Nel caso di *disturbi motori positivi* si deve nettamente differenziare la sede della lesione dalla sede di origine dell'ipercinesia: si deve anche individuare la sede di avvio del movimento abnorme nonché la sede responsabile della sua espressione finale, della distribuzione somatotopica e della sequenza temporale.

TAB. I.

Lesione primitiva				Ripercussioni verticali Fenomeni secondari per				Ripercussioni trasversali					
										Fenomeni che succedono al sintomo primario per			
						Compensazione						Compensazione	
Funzione	Sistema	Livello	Sintomo negativo	Diaschisi e interferenze transinaptiche	Liberazione e ipersensibilità tardiva da denervazione	automatica	intenzionale	Nel sistema	Sistemi diretti	Diaschisi	Eccesso di controllo amplificatore (McGeer)	automatica	intenzionale
attività posturale	extrapiramidale	corticale	acinesia d'avvio	—	ipertonia mista prevalentemente spastica	attività della corteccia associativa	—						
		striatale	acinesia d'avvio	—	*rigor* extrapiramidale, atetosi ed emiballismo	attività inserita nel sistema cerebello-piramidale	—	piramidale			ipercinesie coreiche		movimenti supplementari
		mesencefalico	—	assente	rigidità decerebrata	—	—						
coordinazione della motilità volontaria	cerebellare		atassia primaria					piramidale	paresi (cerebellare)				più vigile controllo della motilità volontaria
								extrapiramidale	ipotonia		accessi di rigidità decerebrata		
sensibilità muscolare	sensitivo	periferico spinale talamico corticale	anestesia	— — — —	— — iperpatia —	— — — —	— — — —	piramidale	atassia locomotoria idem idem idem	ipocinesia idem idem idem	pseudoatetosi	—	controllo visivo (segno di Romberg)
motilità volontaria	piramidale	corticale	paralisi	flaccidità	tono normale o aumentato, iperreflessia, Babinski	sistema extrapiramidale e centri motori corticali accessori; sincinesie e movimenti globali	sfruttamento dell'attività sincinetica ed automatica					vie piramidali dirette dell'emisfero non leso	rieducazione motoria
		midollare	paralisi	flaccidità	accentuazione dell'attività riflessa motatica (Babinski)	automatismi riflessi spinali	—						

Nel caso di deficit (paralisi) di *livello centrale* si associano al fatto deficitario, relativo alla motilità volontaria, fenomeni positivi relativi ad altri aspetti della motilità (automatica, sincinetica, riflessa), di modo che per questi di nuovo si impongono le differenziazioni fisiopatogenetiche suddette.

Più semplice può apparire, invece, il caso della *paralisi da lesione del sistema nervoso periferico*, dove sede della lesione e sede di origine del disturbo motore sembrano identificarsi. In tal caso si interrompe la trasmissione e la conduzione degli impulsi nella via finale comune ed è ovvio che qualsiasi attività motoria viene ad essere irrimediabilmente perduta. Se consideriamo, appunto, il neurone di moto periferico (o secondo motoneurone o motoneurone inferiore) la conseguenza sarà la *paralisi* (periferica) contraddistinta da deficit motorio che interesserà non soltanto l'attività volontaria, ma anche tutti gli altri tipi di attività motoria automatica e riflessa (paralisi flaccida). La necessità di differenziazione e valutazione discriminatoria si riferirà in questo caso alla natura, sede, estensione, intensità e durata della lesione. Eppure anche nella paralisi periferica intervengono meccanismi legati a fenomeni di subordinazione, integrazione e ripercussione di vario ordine; a risentirne sarà la muscolatura scheletrica nella sua eccitabilità idiotessutale (comparsa di recettori colinergici extragiunzionali) e nel suo stesso trofismo (atrofia da denervazione).

La gamma dei meccanismi di ordine autoregolatore e compensatore si allarga ancor più se invece di lesioni di ordine anatomo-strutturale consideriamo alterazioni di ordine funzionale, e cioè concernenti il livello neurotrasmettitoriale e l'omeostasi sinaptica.

Sovvertimento dell'organizzazione motoria (fig. 8)

Aprassie. – Un disturbo riconducibile alla compromissione dei *meccanismi di avvio* a partire dalla corteccia cerebrale associativa è rappresentato dai difetti di tipo *prassico*. È stato detto che nell'aprassia l'integrazione tra modelli di ordine gnosico e formule cinetiche è comunque alterata per cui il soggetto è incapace di utilizzare i sistemi programmatici motori per azioni intenzionali. Certamente l'aprassico non è capace di «apprendere» il gesto o di deciderlo in funzione delle circostanze. Si sa che l'aprassia si verifica per lesioni dell'emisfero cerebrale dominante, sia a livello del centro semiovale che della corteccia (P. Faglioni).

Disturbi psicomotori. – Sull'altro versante della compromissione dei processi di avvio motorio a partire dal «cervello emotivo» si sa che lesioni interessanti il lobo limbico possono determinare sia dei blocchi dell'iniziativa psicomotoria (arresti motori di tipo apatico, qualche forma di catatonia) sia degli stati di eccitamento psicomotorio: questi ultimi possono rivelarsi con irrequietezza, ricchezza di gesti automatici e tendenza all'impulsività.

Disturbi della programmazione posturale e del suo inserimento con i meccanismi di avvio. – Molto meglio indagata è la fisiopatologia a livello dei *sistemi di programmazione*. Schematizzando quanto si trova analizzato nelle singole voci, alle quali si rimanda, possiamo ricordare come a livello dei *gangli della base* non soltanto si regoli l'elaborazione e distribuzione somatotopica degli impulsi avviati dal cervello emotivo e dal cervello cognitivo (*kinesis*), ma insieme anche si moduli il tono muscolare e la stessa desincronizzazione degli impulsi che dai sistemi di programmazione arrivano ai sistemi esecutivi, e cioè, in ultima analisi, alle unità motorie. Non può più essere accettato integralmente, sul piano fisiopatogenetico, il vecchio schema didattico secondo cui una lesione distruttiva del sistema nigro-pallidale realizza una sindrome acinetico-ipertonica rigida con tremore a riposo, mentre lesioni distruttive del nucleo caudato, e/o del

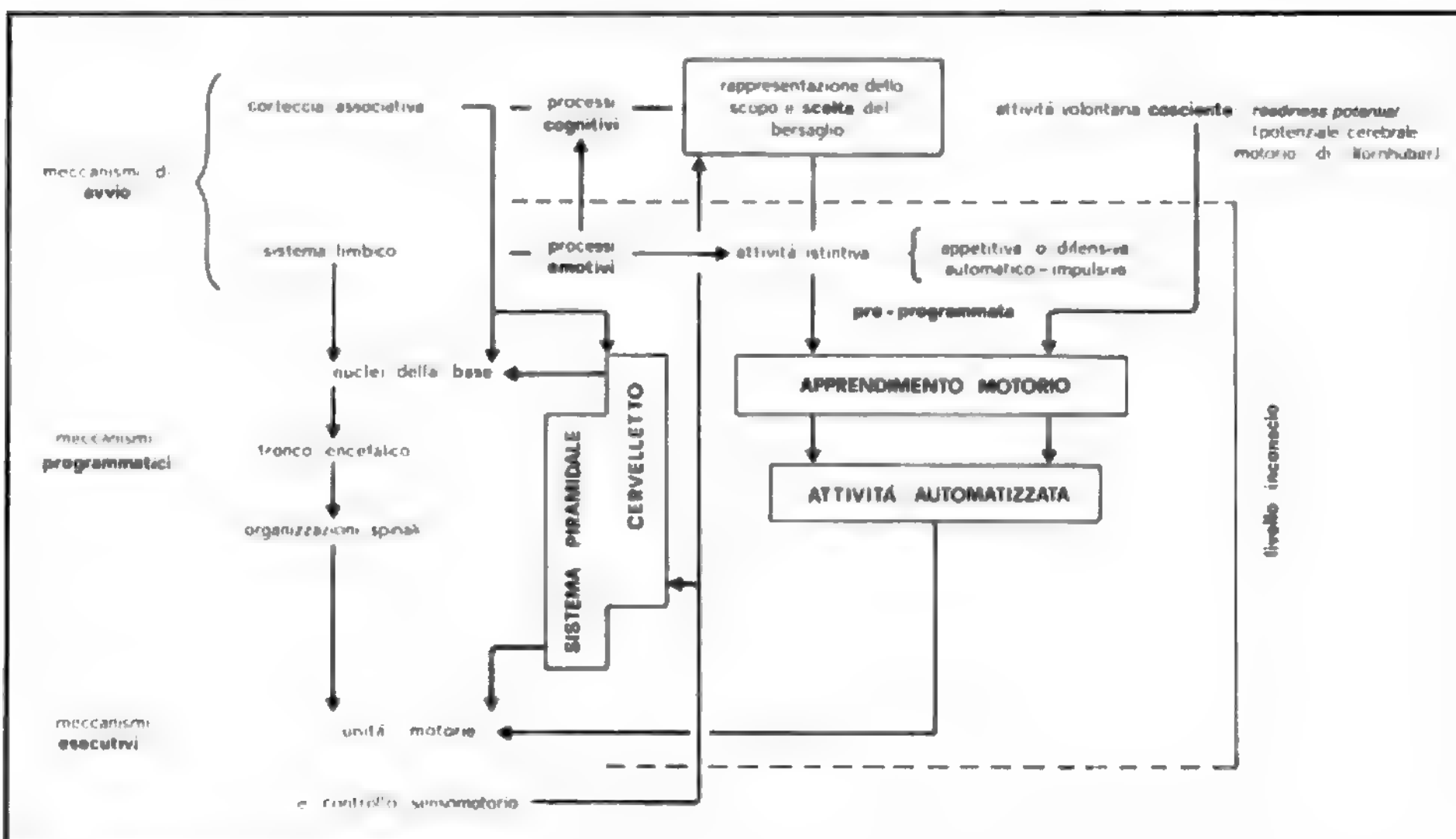



Fig. 8. Meccanismi dell'organizzazione motoria.

corpo subtalamico di Luys realizzano piuttosto varie forme di ipercinesie extrapiramidali. Quello che in effetti si sa è che la sostanza nera, proiettando al nucleo caudato, al *putamen* e al pallido, si inserisce in un circuito di controllo a controreazione con effetto finale di facilitazione sugli impulsi motori a partenza sia limbica che corticoassociativa; la sua lesione determina tendenza all'immobilità e lentezza del movimento. Se la lesione interessa anche la parte dorsomediale del peduncolo cerebrale e l'adiacente via rubro-segmento spinale si assiste controlateralmente alla comparsa di tremore alternante. D'altro canto, la degenerazione dei tratti nigrostriatali altera l'equilibrio dello striato e del pallido rispetto al talamo ventrolaterale, e questo a sua volta non è più capace di esercitare quell'azione frenante che normalmente esercita sul tono muscolare attraverso la corteccia frontale, le vie che vanno alla formazione reticolare mesencefalica e le vie vestibolari e spinali che controllano la rotazione della testa e del corpo. Quanto di questa ipertonia si esplichi con esaltamento dell'attività del sistema fusimotore, quanto dipenda da più diretta iperattività *alfa*, e così pure quali siano i rapporti tra la tipica ipertonia plastica extrapiramidale e la rigidità decerebrata, è stato oggetto di approfonditi studi, sia clinici — in particolare da parte di Adams — sia sperimentali anche nell'uomo da parte soprattutto di Hagbarth e di Burke (Desmedt, 1973; Granit e Pompeiano, 1979; v. anche EXTRAPIRAMIDALE SISTEMA).

Per quanto riguarda la genesi delle *ipercinesie* si è sottolineato che il circuito (1) extrapiramidale corticale — (2) caudato — (3) talamo (sistema intralaminare, anteriore al nucleo ventrolaterale) — (4) piramidale-corticale appare dotato di una azione regolatrice di tipo inibitorio sull'attività motoria delle fibre corticifughe (fascio piramidale), per cui la lesione di questo sistema e di proiezioni afferenti dal corpo di Luys e dal *putamen* possono determinare la comparsa di varie ipercinesie e discinesie. L'atetosi è stata spiegata da Denny-Brown come una alternanza di reazioni di afferramento o di allontanamento (o «evitamento») che hanno nella sede del *putamen* la loro stazione di controllo.

D'altro canto nella coreoatetosi parossistica in cui le crisi sono scatenate da tentativi di movimento si ritiene che si verifichi un blocco transitorio del controllo cortico-striato-corticale.

Disturbi della programmazione sinergica. – L'altro grande sistema di programmazione motoria, implicato specialmente nell'acquisizione di movimenti fini e altamente specializzati rapidi, anche di tipo ballistico, è quello *cerebellare* con tutte le sue connessioni sia corticoassociative che extrapiramidali e motoriopiramidali.

L'*archicerebellum*, contraddistinto da importanti connessioni reciproche con i nuclei vestibolari, concorre al mantenimento dell'equilibrio; la sua lesione determina atassia della marcia, vertigine e nistagmo.

Il *palaeocerebellum*, che riceve i fasci spinocerebellari e proietta caudalmente al midollo spinale, principalmente attraverso il nucleo vestibolare laterale, interviene nella regolazione del tono e della postura. La sua lesione determina essenzialmente atassia del tronco e della marcia.

Il *neocerebellum* rappresenta sia un servomeccanismo di controllo delle prestazioni motorie che un importante sistema di automatizzazione degli atti motori appresi. La sua lesione determina asinergia, dismetria, tremore statico o posturale, tremore intenzionale, ipotonia, atassia della marcia e caduta dal lato della lesione, nistagmo.

V. anche: CERVELLETTO.

Deficit dell'inserimento e distribuzione dei meccanismi esecutivi. – Ai limiti fra i sistemi motori di programmazione e quelli esecutivi si pone il sistema motorio *piramidale* (v. PIRAMIDALE SISTEMA) che raccoglie e distribuisce gli stimoli di avvio (apprendimento), o quelli già programmati, verso la via finale comune periferica. La via piramidale è composta sia del tratto piramidale che di vie extrapiramidali, le quali ultime regolano il tono muscolare attraverso il sistema inibitorio reticolospinale. La via piramidale, da un lato trasmette gli impulsi avviati dal cervello emotivo o da quello cognitivo attraverso i centri di programmazione sottocorticali, e permette il succedersi di cambiamenti posturali capaci di configurare diverse sequenze di atti; così i comandi centrali si possono inserire nelle varie regolazioni riflesse del tono muscolare. D'altro canto, nel caso di atti automatizzati, i comandi piramidali possono reclutare direttamente le unità motorie realizzando dei movimenti di tipo ballistico (Desmedt).

La lesione della via piramidale determina la *paralisi*, ma a differenza di quanto si verifica nella lesione periferica, in questo caso interferiscono numerosi processi collaterali (tab. I) i quali favoriscono esaltamenti di determinate attività riflesse miotatiche col conseguente quadro della *ipertonia spastica*.

Accanto ai riflessi osteotendinei possono venire esaltate anche molte sincinesie, mentre i riflessi cutanei polisinaptici subiscono modificazioni molto caratteristiche, ma eterogenee (inversioni o assenza) a seconda della loro sede.

In rapporto alla localizzazione e al grado di completezza della lesione si avranno caratteristiche diverse di distribuzione somatotopica della paralisi e di prevalenza dell'ipertonia. Nell'emiplegia da lesione della capsula interna l'ipertonia spastica si configura col quadro precisato da Wernicke e Mann. Nelle lesioni spinali trasverse, con progressivo aggravamento della lesione, si passa da un quadro di paraplegia in estensione a quello di paraplegia in flessione.

Fisiopatogenesi a livello neurochimico-biomolecolare

Il sistema nervoso necessita, per il suo funzionamento, oltre che della integrità della rete strutturale, anche di una sufficiente produzione e regolata emissione di neurotrasmettitori (omeostasi sinaptica), nonché di una ben modulata eccitabilità delle strutture bersaglio. È evidente, pertanto, che disturbi della sua funzione possono verificarsi, non solo per lesioni di ordine anatomico, ma anche per compromissione della funzione del ciclo dei neurotrasmettitori, del *turnover* dei recettori e dell'efficienza dei processi di attivazione postsinaptica metabotropica e ionotropica (Pinelli).

Conoscenze importanti si sono raggiunte nel settore dei sistemi dopaminergici, tanto da consentire un modello di riferimento per l'esplorazione fisiopatogenetica anche di altri sistemi. Portando la questione all'esemplificazione estrema si può qui ricordare che il deficit del sistema dopaminergico nigrostriatale, ripercuotendosi sul sistema colinergico e GABAergico striatonigrico, comporta un blocco degli impulsi di avvio cinetico e può favorire la liberazione dei meccanismi tonici antigravitari. Questo si verifica come effetto iniziale di lesioni acute irreversibili e tale si mantiene quando il deficit tenda ad avere carattere progressivo se le reazioni neurobiologiche di senso opposto sono pure compromesse (lesioni plurisistemiche e ripercussioni transinaptiche). Invece, nel caso di blocchi funzionali reversibili (spontanei o farmacologici), si possono verificare, alla lunga, in certe condizioni, sintomatologie di senso opposto, specie nel caso di pazienti in età giovanile. È stato infatti dimostrato che, nel caso dei

neuroni dopaminergici, la cessazione dell'attività porta a una attivazione della tirosina-idrossilasi e quindi a un incremento della liberazione del neurotrasmettitore ancora maggiore che nel caso di mantenimento dell'attività. Per di più, e ciò vale anche nel caso di lesioni strettamente circoscritte al sistema dopaminergico, si possono pure creare situazioni di ipereccitabilità del sistema postsinaptico (o sistema bersaglio); di conseguenza, nel corso del tempo, possono rivelarsi sintomi di tipo opposto (e cioè iperdopaminergico) quando, essendo la lesione parziale o incompleta, si liberi ancora dopamina, oppure quando si introducano dosi anche subterapeutiche di dopamina esogena. Ciò spiega le ipercinesie comparenti nel corso della cura del morbo di Parkinson con L-DOPA e le sindromi coreiche croniche conseguenti a trattamenti prolungati di psicosi schizofreniche o maniacali con farmaci bloccanti i recettori dopaminergici (Pinelli). Naturalmente, per l'interpretazione della sintomatologia va anche tenuto conto di quale sia lo specifico sistema dopaminergico compromesso. Quando il deficit si verifichi a livello del sistema dopaminergico mesocorticale, Marsden ritiene che possa verificarsi uno stato di acatisia; i casi in cui coesistono sindrome acinetico-ipertonica e acatisia (Pinelli) si possono così spiegare con un deficit dopaminergico, contemporaneo, dei sistemi nigrostriatale e mesocorticale.

Un altro capitolo che ha attirato recentemente l'attenzione dei neurochimici e dei neurofarmacologi è quello delle *atassie cerebellari*. In questo caso si sono indagate soprattutto la taurina, il GABA e la stessa acetilcolina. Secondo Barbeau un deficit di quest'ultima potrebbe essere il risultato di una compromissione che interessa l'ossidazione del piruvato e la conseguente formazione dell'acetilcoenzima A (Livingstone e coll.).

Meccanismi di recupero motorio

I meccanismi di plasticità neuronale (Cotman) formano l'oggetto di una delle branche più promettenti della moderna neurologia. L'approccio anatomoclinico classico ne resta capovolto: quello che dobbiamo studiare non è tanto la localizzazione della lesione quanto l'entità del tessuto nervoso risparmiato. Tra i processi finora meglio indagati ricordiamo le regressioni delle lesioni transinaptiche, l'attivazione di sinapsi latenti, i processi di supersensibilità da denervazione, la progressiva riduzione di sistemi inibitori risparmiati e infine le varie modalità di gemmazione di nuove terminazioni sinaptiche sui neuroni rimasti denervati.

Bibliografia

Per la bibliografia, v. sotto: coll. 2066 e 2067.

PAOLO PINELLI

SEMEIOTICA GENERALE

SOMMARIO

Esame motorio del paziente in coma

Una prima distinzione fondamentale riguardante le tecniche di esame della motilità va fatta tra il paziente *vigile* e il paziente *in coma*. In quest'ultimo caso la motilità, anche riflessa, è gravemente compromessa, e ovviamente è precluso il ricorso ad ogni sorta di collaborazione del paziente. Vari tipi di ipertonia sono differenziabili in rapporto anche alla diversa estensione rostrocaudale delle alterazioni encefaliche (v. COMA, IV, 802). Di particolare rilievo è il problema del riconoscimento di una lesione circoscritta del s. m. la cui sintomatologia sia complicata da un risentimento encefalico più diffuso per fatti di diaschisi scatenati da una lesione acuta e grave, come l'emorragia cerebrale, o per contemporanee alterazioni metaboliche generali.

Una semeiotica dell'emiplegia, in queste condizioni, è resa possibile soprattutto dal fatto che in comi anche profondi sono preservate alcune reazioni motorie che nei casi senza lesione focale si rivelano simmetricamente sui due lati del corpo. Su ciò si fonda appunto la *manovra di Pierre Marie* atta a determinare la comparsa di contrazioni facciali bilaterali attraverso la compressione digitale simmetrica di punti trigeminali: nel caso di lesione della via piramidale a livello cerebrale, la risposta mancherà nell'emifaccia controlaterale. Si eseguono, di solito, anche le prove di pinzettamento dei muscoli trapezi capaci di evocare, oltre ai riflessi pupillari, risposte degli arti le quali pure potranno mancare dal lato controlaterale alla lesione. Infine le prove di ballottamento e di abbandono degli arti sollevati contemporaneamente a un identico livello, si prestano a svelare un altro fenomeno: una asimmetria legata al fatto che una flaccidità più grave di quella comportata dal coma si presenta dal lato controlaterale alla lesione piramidale cerebrale. Fondamentale per un'estensione dell'indagine a livello troncoencefalico resta la stimolazione vestibolare (con la *tecnica di Veits*) per indagare le reazioni riflesse oculomotorie, mentre le manovre di rotazione del collo secondo Magnus e Kleyin consentono di evidenziare, specie nei bambini, stati di rigidità decerebrata.

Nella regressione dal coma profondo possono rivelarsi diverse sindromi tetraplegiche. Quando coesiste ancora blocco delle varie funzioni psichiche per persistente soppressione dell'attività corticale si parla di decorticazione o *sindrome apallica*; una successiva parziale ripresa porta al cosiddetto *coma vigile* o *mutismo acinetico* al quale può seguire la sindrome di automatismo di Kluver-Bucy e infine la sindrome confusionale-amnestica di Korsakoff.

D'altro canto, in alcuni casi di lesione del tronco encefalico può realizzarsi una tetraplegia con paralisi degli ultimi nervi cranici e coscienza conservata, per cui il paziente può comunicare solo attraverso movimenti oculari sul piano verticale e movimenti di chiusura e apertura delle palpebre: tale sindrome è stata indicata col termine di *locked in* o «da chiavistello».

Tutt'altra sintomatologia motoria può comparire nei comi leggeri causati da una ipofunzione biemisferica coinvolgente anche i gangli della base: ci riferiamo ai riflessi di prensione forzata della mano e ai riflessi di suzione. Tali *comportamenti motori di tipo arcaico* possono comparire nel corso delle demenze, anche al di fuori di disturbi della coscienza, e vengono talora indicati come *sindrome di liberazione frontale*.

Osservazione del paziente a riposo

L'osservazione del paziente a riposo, salvo che per certe forme ipercinetiche ed epilettiche, è insufficiente per l'esatto e completo rilievo dei disturbi motori. L'osservazione va di regola estesa all'attività volontaria del paziente, spontanea o conseguente a invito o comando, e

all'attività motoria provocata artificialmente con determinati stimoli atti ad eccitare le afferenze riflesse o le fibre motorie del nervo (v. ELETTROMIOGRAFIA).

Movimenti spontanei involontari a riposo
L'esame delle ipercinesie può essere perfezionato e completato dal rilievo grafico degli spostamenti prodotti nei vari segmenti degli arti (*actogrammi*): si possono, così, meglio misurare in alcune sedi la durata, le sequenze temporali e l'ampiezza delle ipercinesie. I dati, sia clinici che strumentali, possono essere così valutati in maniera semiquantitativa nelle scale di misura dei movimenti involontari (Volterra).

Analisi biomeccaniche
Nel rilievo di tutti gli altri tipi di movimento è importante tenere conto delle variabili analizzate in biomeccanica: lunghezza del muscolo, ampiezza di esecuzione dello spostamento del segmento articolare, velocità angolare, forza, tensione, *stiffness* («rigidità»).

Esame del tono muscolare
Quanto ora detto vale anzitutto, per il *tono muscolare*, per la valutazione cioè degli effetti degli spostamenti passivi di un arto, coi quali, a paziente psichicamente rilassato, avendo escluso fenomeni di anchilosi e situazioni algogene, possiamo saggiare appunto i *riflessi tonici dei muscoli*. In prima approssimazione essi possono essere rilevati col metodo clinico diretto in quanto l'esaminatore cerca di apprezzare la resistenza che incontra nello spostamento che egli stesso imprime agli arti del paziente; per vincere questa resistenza egli deve aumentare la contrazione dei propri muscoli coi quali fa procedere lo spostamento dei segmenti articolari: il valore della propria tensione muscolare, che egli avverte soggettivamente (McCloskey), equivale alla forza di senso opposto che si sviluppa nei muscoli del paziente. Certamente alla base di questi valori di resistenza stanno per una certa parte l'inerzia di tutti i tessuti osteomioarticolari (desumibile dall'indice di Broman) e le componenti fisiomeccaniche idiomuscolari: elasticità delle fibre muscolari e proprietà viscoso-elastiche del connettivo muscolare (desumibili dai parametri dei miogrammi). L'indice di Broman (i_B) corrisponde al volume del segmento di arto in esame (misurabile in base allo spostamento di un volume d'acqua contenuto in adatto recipiente nel quale l'arto viene immesso) moltiplicato per il quadrato della circonferenza, per la lunghezza del segmento stesso, per 10^{-6}. Le componenti fisiomeccaniche idiomuscolari (o tono idiomuscolare) sono desumibili dal miogramma della singola scossa muscolare e soprattutto dalla sua durata. Da questo dipende la frequenza di stimolazione capace di indurre una fusione delle scosse e cioè una contrazione continua o tetano; tale frequenza tetanica (ft) sarà tanto più bassa quanto più grande sarà il tono idiomuscolare. Di qui un indice del tono idiomuscolare espresso da $10^3/i_B \cdot ft$ (Pinelli e Ghisoni). Va però rilevato che, al di fuori di alterazioni intrinseche del muscolo a tipo pseudocontratturale, i cambiamenti di resistenza che si incontrano con la mobilizzazione passiva sono soprattutto determinati dalla attività muscolare contrattile delle unità motorie evocata dalla stimolazione dei recettori fusali muscolari, la sensibilità dei quali è regolata dal sistema fusimotore (v. sopra: *fisiologia*). Questa componente attiva, che è in funzione della frequenza di scarica e del numero di unità motorie reclutate, può essere rilevata solo attraverso l'elettromiografia (v.).

Valutazione dell'attività volontaria
Oltre che il tono muscolare, anche la forza contrattile estrinsecabile durante sforzi volontari del paziente, per lo meno con riferimento alla contrazione isometrica, può essere rilevata dal clinico con la tecnica della propria contrazione contrapposta a quella del paziente (v. NEUROLOGICO ESAME). D'altro canto, l'elettromiografia può documentare le caratteristiche di reclutamento delle unità motorie in queste condizioni e i fenomeni di affaticamento. Ma non vi è dubbio che una più esatta e continua analisi dei vari parametri si può ottenere associando le registrazioni meccaniche (per mezzo di trasduttori) del miogramma, misurando meccanicamente le forze estrinsecate e le velocità angolari degli spostamenti.

Riflessi osteotendinei e cutanei
Il ricorso alla stimolazione meccanica dei tendini col martelletto ci consente di aggiungere all'esame suddetto dei riflessi muscolari tonici (mobilizzazione passiva), quello dei *riflessi muscolari fasici*: modificazioni particolarmente significative si riscontrano nel caso dell'ipertonia spastica. In questo settore l'elettromiografia (v.) può permettere utili approfondimenti con la ricerca, non solo del riflesso tendineo (T), ma anche di quello di Hoffmann (H) e del ciclo di eccitabilità riflessa, mentre lo studio del tempo silente e degli effetti Jendrassik può fornire dati importanti per la valutazione dei disturbi extrapiramidali e cerebellari. D'altro canto, le stimolazioni cutanee ci consentono di saggiare i riflessi polisinaptici dei vari livelli somatici. Particolare interesse riveste lo studio elettromiografico del *riflesso di ammiccamento*: esso consente di rilevare sia risposte monosinaptiche che polisinaptiche, omo- e controlaterali; la misura dei tempi di latenza consente di riconoscere processi di demielinizzazione a livello del tronco encefalico; la ripetizione seriale della prova senza interferenza di altri stimoli permette di studiare i processi di *habituation* che sono compromessi nelle malattie extrapiramidali.

Coordinazione motoria
L'esame della motilità non può tuttavia esaurirsi in un'analisi, per quanto approfondita, di singoli movimenti elementari e delle regolazioni riflesse di base. Bisogna prendere in considerazione il complesso di movimenti che caratterizza un *atto* motorio: a questo livello una specifica coordinazione tra muscoli agonisti, sinergisti ed antagonisti permette di realizzare quelle perfette variazioni posturali che consentono lo spostamento nello spazio con sequenze temporali regolabili e armonizzate, proprie sia di movimenti intenzionali (tipici sono i *test indice-naso* e *calcagno-ginocchio*) che di movimenti automatici come la deambulazione (v. CERVELLETTO, III, 1628; NEUROLOGICO ESAME). La loro analisi può richiedere indagini cinematografiche oltre che elettromiografiche.

Apprendimento motorio e resistenza alla fatica
La rapidità di esecuzione dei movimenti come risposta appropriata a uno stimolo, la capacità di passare a compiti successivi, la capacità di apprendimento motorio e automatizzazione, nonché le caratteristiche individuali di elaborazione centrale della preparazione all'azione possono essere indagate con tecniche derivate dalla psicofisiologia e dall'elettroencefalografia dei potenziali evocati.

Prova seriale di Bjerner
Col rilievo dei tempi di reazione di scelta noi possiamo indagare alcune caratteristiche dell'apprendimento moto-

rio, dai lenti tentativi iniziali alla progressiva automatizzazione delle reazioni.

Con lo studio delle reazioni in serie (*prova di Bjerner*) si possono studiare anche la durata della reazione stessa e gli intervalli entro i quali il soggetto è capace di passare a reazioni successive, nel corso di 12 min. Su tutte queste variabili influiscono vari fattori psicofisiologici come lo stato di vigilanza e l'ansia. Tale prova è stata applicata allo studio dei disturbi extrapiramidali (figg. 9 e 10) e della ripercussione dell'emotività sull'eccitabilità motoria (Pinelli). Le indagini elettromiografiche consentono un ulteriore approfondimento di analisi dei reperti così ottenuti (Hallett; Pinelli).

Potenziali corticali cerebrali

L'*onda lenta di aspettativa* (C.N.V.) di Grey Walter può fornire dati importanti sui processi di preparazione alla reazione motoria che si verificano dopo il segnale di avvertimento.

D'altro canto, col sistema di *delay line* e le tecniche di *averaging* si possono registrare i potenziali cerebrali delle aree motorie a intervalli precisi di tempo precedenti le risposte motorie: è questo il *potenziale cerebrale motorio di Kornhuber*. Il cosiddetto potenziale di «preparazione» si sviluppa nella superficie corticale ca. 80 msec prima dell'inizio della risposta elettromiografica e termina con una brusca negatività verificantesi ca. 90 msec prima dell'azione. La fase di preparazione include gli aspetti di pianificazione e programmazione motoria, l'attivazione della corteccia associativa e di complessi circuiti ad anello coinvolgenti gli emisferi cerebellari ed i gangli della base prima che gli impulsi si generino nelle cellule di Betz dell'area motoria.

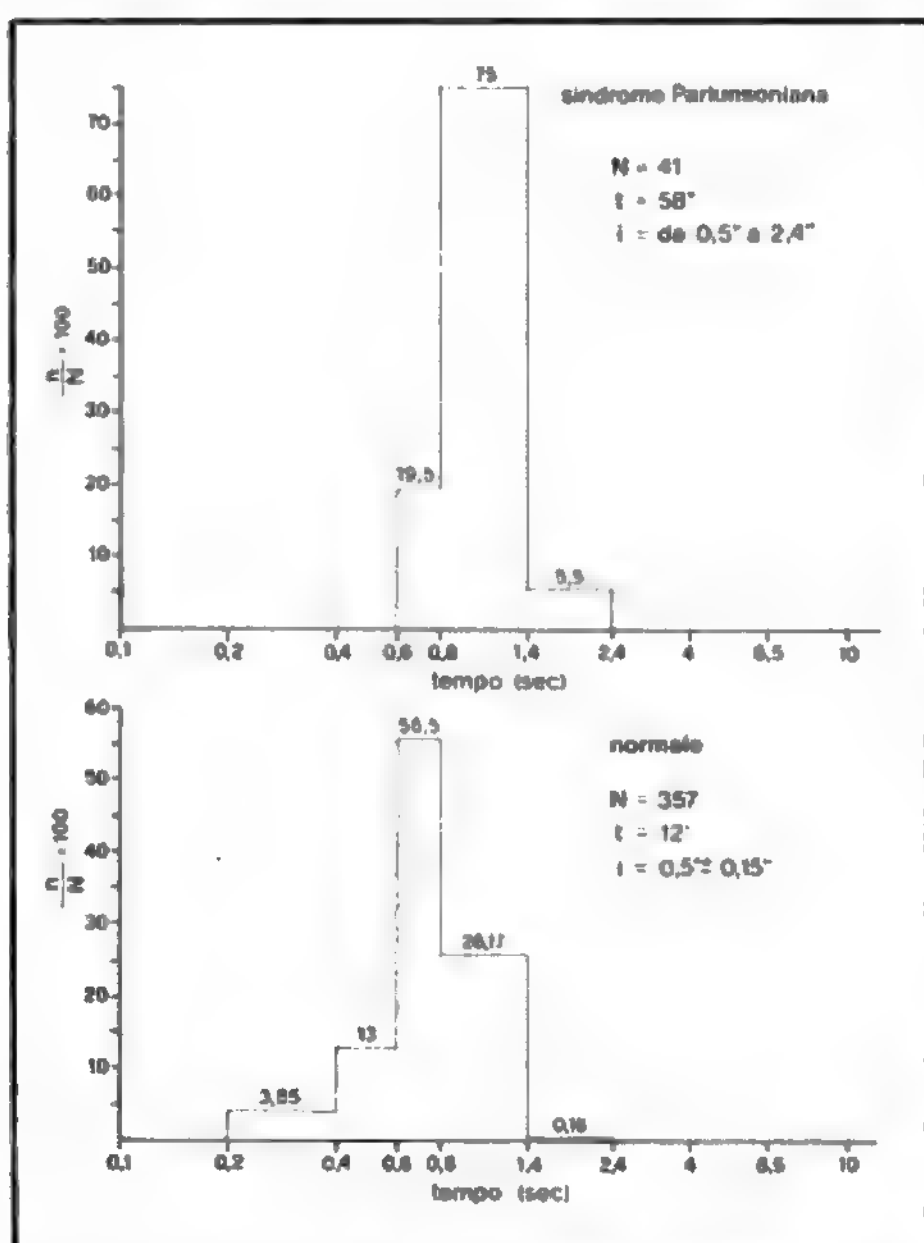



Fig. 9. Analisi seriale dei tempi di reazione: distribuzione percentuale dei valori con due tipi di stimoli acustici (secondo Bjerner) in un paziente di 48 anni con modesta sindrome acinetica, marcata ipertonia plastica e tremore (*in alto*) e in soggetto normale di 47 anni (*in basso*). n) Numero di reazioni osservate ai vari tempi; N) numero totale di reazioni; t) tempo complessivo della prova; i) intervallo di passaggio alla reazione successiva.

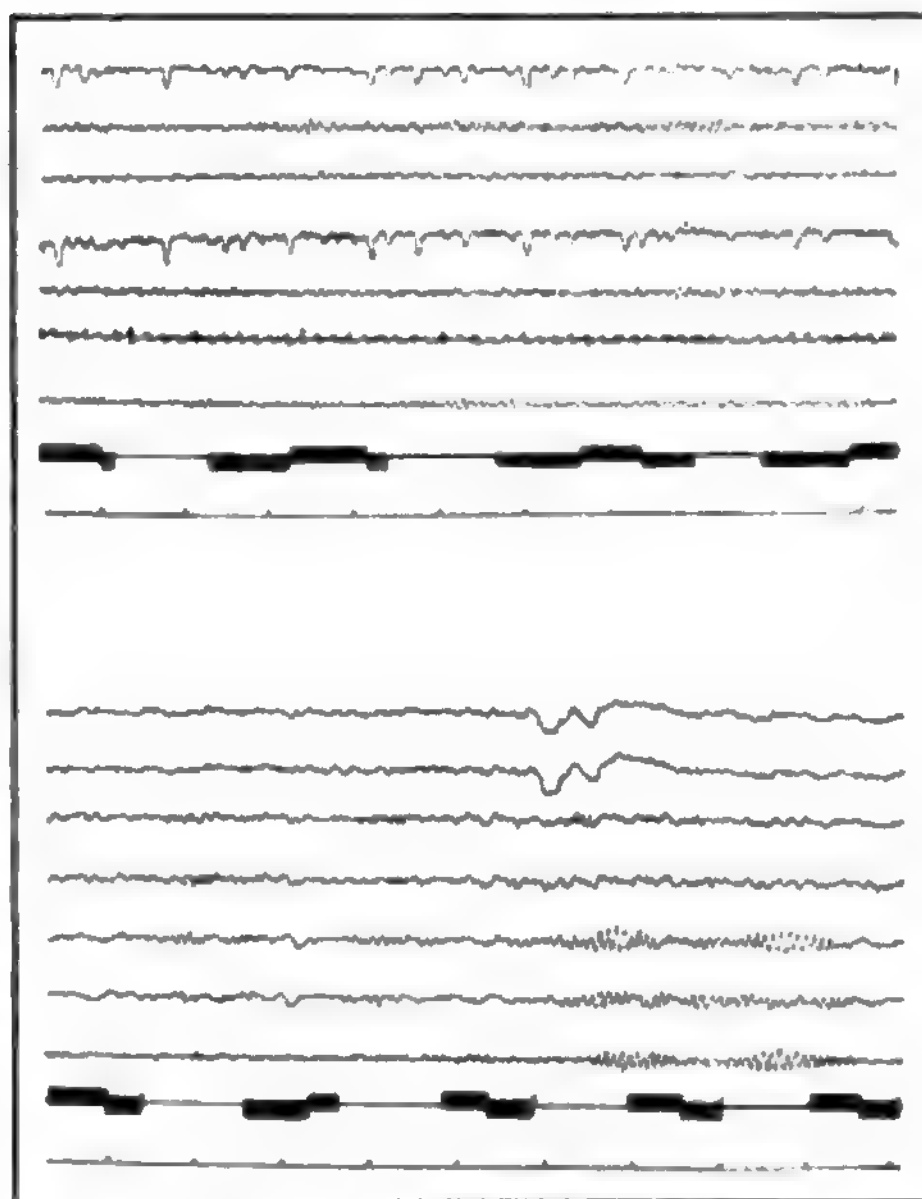



Fig. 10. EEG dei due casi illustrati nella fig. 9. *In alto*: soggetto con sindrome parkinsoniana (primi 15 sec della prova). EEG: derivazioni bipolari secondo G. Walter, la 7ª derivazione essendo la bioccipitale. Stimoli acustici e reazioni *in neretto*; scala dei tempi in secondi. *In basso*: soggetto normale, a 12 min della prova. EEG: unipolare a riferimento auricolare, la 7ª derivazione essendo la biauricolare. Stimoli acustici e reazioni *in neretto*; scala dei tempi in secondi.

La formulazione ideocinetica

Per quanto riguarda, infine, le prove più adatte per il rilievo e la differenziazione dei vari tipi di *aprassie* si tratta di riuscire a impegnare il paziente, usando i canali di informazione in lui conservati, a eseguire determinate operazioni gestuali e costruttive con varie modalità: a confronto, per imitazione, per copiatura o nel contesto della soluzione di un problema.

Bibliografia

Bisiach E., *Neuropsicologia clinica*, 1977, Angeli, Milano, p. 67.
Cotman C. N., *Neuronal Plasticity*, 1978, Raven, New York.
Desmedt J. E., *New Developments in EMG and Clinical Neurophysiology*, vol. 3, 1973, Karger, Basel.
Desmedt J. E., *Motor Unit Types, Recruitment Patterns and Plasticity with Usage in Health and Disease*, 1980, Karger, Basel.
Granit R., Pompeiano O., *Reflex Control of Posture and Movement*, in *Progress in Brain Research*, vol. 50, 1979, Elsevier, Amsterdam.
Hallett M., Koshbin, *Brain*, 1980, **103**, 301.
Kornhuber H. H., in Schmidt, Worden eds., *The Neurosciences: 3rd Study Program*, 1974, MIT Press, Cambridge, Mass., p. 267.

Lance W. J., *Neurologia e neurofisiologia clinica*, 1973, Pensiero Scientifico, Roma.
Livingstone J. R., Mastaglia L. F., Pennington R. J. T., *J. Neurol. Sci.*, 1980, **48**, 123.
McCloskey D. I., *Physiol. Rev.*, 1978, **58**, 763.
McGeer P. L., Eccles J. C., McGeer E. G., *Molecular Neurobiology of the Mammalian Brain*, 1978, Plenum, New York.
Pinelli P., *Le discinesie da LDopa e la discinesia tardiva*, in *Atti V Congr. di aggiornamento Soc. Ital. Neurol.*, 1980, Crippa & Berger, Milano, p. 105.
Pinelli P., *Effects of Depression on Psychomotility*, in *Proc. II Congr. on Neurophysiology of Psychopathological States*, 1981, Raven, New York.
Pinelli P., *Eur. Neurol.*, 1981, **19**.
Pinelli P., Ghisoni T., *Boll. Soc. Nerv. Chir. Pavia*, 1955, **69**, 917.
Storm Van Leeuwen W., Lopes da Silva F. H., Kamp A., *Handbook of EEG and Clinical Neurophysiology*, vol. 8, part A, 1975, Elsevier, Amsterdam, pp. 86; 160.
Walter G. W., *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.*, 1967, suppl. 25, 258.
Volterra V., *Riv. Sper. Freniatr.*, 1979, **103**, 3.

PAOLO PINELLI

MOYAMOYA SINDROME

La sindrome *moyamoya* è caratterizzata dalla progressiva riduzione di calibro delle afferenze endocraniche delle arterie cerebrali, soprattutto dei distretti carotidei, che può arrivare sino all'occlusione completa delle arterie e che può estendersi sino alla biforcazione della carotide comune; la progressiva riduzione del lume delle arterie si accompagna allo sviluppo di circoli collaterali di tipo arteriolocapillare tra i rami meningei e i rami superficiali della carotide esterna e i rami terminali delle arterie cerebrali corticali; un aspetto caratteristico di questa malattia è l'ipertrofia dei rami talamo-striati della cerebrale media e delle arterie coroidee con proliferazione di una fitta rete capillare che angiograficamente si presenta come una nube di fumo; da questo particolare aspetto la malattia deriva la sua denominazione (giapponese *moyamoya* 'nebbioso', 'nebuloso').

La malattia è stata originariamente descritta nella razza giapponese ma è stata osservata successivamente anche in altri gruppi etnici.

Il disturbo colpisce di preferenza i ragazzi e i giovani adulti, ma, occasionalmente, può essere riscontrato anche nelle persone anziane.

La sua etiopatogenesi è, in pratica, ancora sconosciuta: l'ipotesi più accreditata è che si tratti di una patologia flogistica; mancano, tuttavia, prove definitive a sostegno di tale ipotesi.

A questo proposito, sembra utile segnalare che aspetti angiografici simili a quelli descritti nella s. *m.* sono stati riscontrati anche in occlusioni arteriose di natura arteriosclerotica nelle persone anziane.

Quadri simili sono stati descritti in pazienti con occlusioni nelle arterie carotidi causate da tumori, terapie radianti o meningiti tubercolari. Non è pertanto azzardato pensare che diverse condizioni patogenetiche possano condurre a un identico quadro morfologico.

La sintomatologia clinica della malattia è caratterizzata dalla comparsa di attacchi ischemici, di solito transitori, che possono localizzarsi in diverse aree funzionali del cervello e quindi dar luogo a segni clinici con deficit motori, sensitivi o sensoriali.

L'attacco ischemico transitorio è il sintomo clinico più comune nell'adolescente; nei giovani, l'esordio clinico più comune è la comparsa di ematomi intracerebrali o di emorragie subaracnoidee sostenute e facilitate dalla ricca vascolarizzazione anastomotica formata da piccoli vasi ectasici con alterazioni strutturali delle pareti. L'ematoma intracerebrale e l'emorragia subaracnoidea sono anche la causa più comune di morte in questi pazienti anche se il decorso della malattia può protrarsi per molti anni.

L'accertamento diagnostico fondamentale è l'angiografia, che dimostra la presenza della stenosi od occlusione delle arterie carotidi e la presenza di caratteristici circoli anastomotici sia sui rami profondi che a livello di quelli superficiali corticali.

Più recentemente sono stati descritti nella s. *m.* alcuni aspetti evidenziati con la tomografia assiale computerizzata, caratterizzati dalla presenza di aree disseminate di diminuita densità, espressione del danno parenchimale, da scarsa e incompleta visualizzazione dei rami della cerebrale media e della cerebrale anteriore, a livello del poligono di Willis, e dalla presenza di aree curvilinee di aumentata densità localizzate nei nuclei della base, presumibile espressione della ricca vascolarizzazione anastomotica già descritta angiograficamente in dette aree.

L'aspetto tomodensitometrico può quindi suggerire la presenza di una condizione patologica del tipo s. *m.*; l'accertamento diagnostico fondamentale è tuttavia, ancor oggi, l'angiografia cerebrale.

La malattia, come già detto, ha un decorso progressivo anche se protratto a lungo nel tempo. Non esiste una terapia specifica, e quindi il trattamento è esclusivamente sintomatico.

Bibliografia

Bradac G. B., Oberson R., *Angiography in Cerebro-Arterial Occlusive Diseases*, 1979, Springer, Berlin.
Takahashi M., Miyauchi T., Kowada M., *Radiology*, 1980, **134**, 671.
Taveras J. M., Wood E. H., *Diagnostic Neuroradiology*, 1964, Williams & Wilkins, Baltimore.

LUIGI BOZZAO

MUCILLAGINOSE SOSTANZE

F. *substances mucilagineuses.* - I. *mucilaginous substances.* - T. *Schleimstoffe.* - S. *substancias mucilaginosas.*

Sono sostanze di complessa composizione chimica che, trattate con acqua, danno soluzioni colloidali di elevata densità. Comprendono mucillagini propriamente dette (specialmente droghe che ne contengono in elevate quantità, quali: altea, malva, salep, semi di lino, etc.), gomme (gomma arabica e gomma adragante), amidi, cellulose, pectine e gelatine.

Tranne le gelatine (v. GELATINA), che sono di origine animale e che appartengono ai protidi, le sostanze mucillaginose sono tutte rappresentate da polisaccaridi, di composizione chimica molto complessa, costituiti da aldosi — pentosi ed esosi — e da acidi uronici (*mucillagini, pectine, gomme vegetali*); da monosi esterificati con un acido inorganico (*agar-agar*); da un solo tipo di monoso (esosani derivati del glicoso: *celluloso, lichenina, amido*). Per maggiori particolari in proposito V.: AGAR-AGAR; AMIDO; GLICIDI; GOMME; PECTINE.

Le *mucillagini* sono prodotti di trasformazione della membrana delle cellule vegetali. Sono molto diffuse nel regno vegetale e si trovano in molte Malvacee, Rosacee, Liliacee, Crucifere, Scrofulariacee, etc. Si dividono in parecchi gruppi, secondo la natura dei prodotti che esse danno per idrolisi: mucillagini semplici (cellulosiche, pectosiche, callosiche) e mucillagini miste (callopectosiche e cellulopectosiche). Per idrolisi danno luogo a pentosi (arabinoso, xiloso) e ad esosi (galattoso e glicoso).

Trattate con acqua, rigonfiano lentamente, dando soluzioni colloidali di elevata viscosità e di scarso o nullo potere di diffusione.

Le gomme (v.), che sono pure prodotti di trasforma-

zione delle membrane delle cellule vegetali, si trovano specialmente in piante appartenenti alle famiglie delle Leguminose, Rosacee, Rutacee, etc. Tanto le gomme che le mucillagini riprecipitano dalle soluzioni colloidali per aggiunta di alcol o di un elettrolito.

L'azione farmacologica delle s. m. si esplica specialmente sulle mucose con effetto *emolliente, protettivo* e *antiflogistico*. A queste proprietà si aggiunge quella di ottundere la sensibilità gustativa, per cui i sapori amaro, dolce, salato e acido sono assai meno avvertiti se le sostanze sapide sono sciolte in liquidi mucillaginosi. Importanti proprietà sono pure quelle di ritardare l'assorbimento dell'acqua, e delle sostanze disciolteví, da parte della parete intestinale, e di proteggere le mucose dagli stimoli chimici, e in parte, anche, da quelli meccanici.

Infatti le mucillagini non sono digerite e, rimanendo qualche tempo nell'intestino, formano un rivestimento protettivo sulla superficie della mucosa enterica ottundendone la sensibilità, e quindi la reattività agli stimoli chimici e meccanici provenienti dal contenuto intestinale: in queste condizioni, viene diminuita l'ipercinesi intestinale e l'assorbimento è ritardato. Pertanto, l'uso di queste sostanze nella terapia delle forme irritative delle mucose del tubo gastroenterico e della faringe deve essere interpretato come un'azione di contatto e quindi esclusivamente locale.

In terapia, le mucillagini si usano per emulsionare gli oli in acqua, per sospendere in acqua polveri insolubili, per ritardare l'assorbimento di certi farmaci (ad es. dell'ac. tannico) destinati ad agire sulle ultime porzioni dell'intestino. Si usano, inoltre, per mitigare il sapore di alcune sostanze (sostanze acide, sostanze amare) e l'azione irritante locale di alcuni medicamenti.

Si usano pure nei casi di stitichezza abituale dovuta ad atonia intestinale (per lo più associate a sostanze lassative, e alcune di esse anche come tali) in considerazione della loro proprietà di rigonfiarsi in acqua aumentando notevolmente di volume. In questo caso l'evacuazione viene facilitata, sia per l'aumento di peristalsi dovuto allo stimolo meccanico conseguente all'aumento del volume che subisce il contenuto intestinale, sia per la modificazione della consistenza delle feci che ne risulta. In altri casi, invece, l'azione protettiva delle s. m., che si svolge nel senso già detto, può dar luogo ad un'azione stiptica o costipante.

Le s. m. più usate sono: la gomma arabica, la gomma adragante (v. GOMME), l'*agar-agar*, i semi di *Plantago psyllium*; le mucillagini di frutta e alcuni derivati sintetici del celluloso (metilcelluloso, etilcelluloso, acetoftalato di celluloso) si usano specialmente come emulsionanti e come coadiuvanti di altri farmaci, soprattutto di farmaci ad azione purgativa.

RENZO BENIGNI

MUCINE

F. *mucines*. - I. *mucins*. - T. *Muzine*. - S. *mucinas*.

Col termine *mucine* si indica un particolare gruppo di glicoproteine (v.) che presentano la caratteristica comune di essere escrete dai tessuti di origine epiteliale. A esse sono attribuibili le proprietà delle secrezioni mucose del tratto orale, respiratorio, gastrointestinale e genitale degli animali superiori. Le m. epiteliali possono essere suddivise nei due gruppi delle sialomucine e delle fucomucine a seconda del prevalere in esse dell'ac. sialico o del fucoso. Quando l'ac. sialico è presente in proporzione relativamente abbondante, il contenuto di fucoso è solitamente basso o nullo: è molto probabile che tra questi due componenti esista un completo spettro di rapporti.

Le m. maggiormente studiate sono quelle delle ghiandole sottomandibolari dei cani, bovini, ovini e suini, delle ghiandole salivari umane, della mucosa gastrica umana e di suino, di colon ovino e suino, delle cisti ovariche.

I metodi di estrazione e purificazione sono essenzialmente quelli usati per le glicoproteine.

Le m. sono macromolecole costituite da una catena proteica a cui si legano covalentemente, con legame alcali-labile di tipo O-glicosidico, numerose catene glicidiche. Sono in particolare i β-idrossiaminoacidi serina e treonina a legare l'ossidrile α-glicosidico della N-acetilgalattosamina.

La parte proteica costituisce dal 30 al 50% del peso totale della molecola, mentre il resto è costituito da componenti glicidici. In alcune m. sono, inoltre, presenti radicali solforici, che, di solito, non costituiscono più del 10% del peso totale. La composizione in aminoacidi, molto simile per i diversi tipi di m., è analoga a quella delle sostanze dei gruppi sanguigni. Treonina, serina, prolina, glicina e alanina sono gli aminoacidi più rappresentati. I β-idrossiaminoacidi costituiscono ca. il 30% o più dei residui totali, e di essi, solitamente, il 50-70% è impegnato nei legami glicosidici. Gli aminoacidi aromatici e contenenti solfo risultano presenti in quantità ridotta o sono totalmente assenti.

I componenti caratteristici delle catene glicidiche sono il D-galattoso, il L-fucoso, l'N-acetilglicosamina, l'N-acetilgalattosamina e i derivati dell'ac. neuraminico che possono essere l'N- e l'O-acetil-derivati oppure l'N-glicolil-derivato (acidi sialici [v. SIALICI ACIDI; v. anche: NEURAMINIDASI]).

Le catene glicidiche possono essere estremamente semplici, come nella m. sottomandibolare ovina, in cui, per ogni molecola, sono presenti ca. 800 unità disaccaridiche costituite da N-acetilgalattosamina ed ac. sialico, oppure presentare struttura più complessa, come nella m. sottomandibolare suina, dove esse sono presenti come pentasaccaridi ramificati. In quest'ultimo caso le unità glicidiche consistono di un nucleo centrale formato da residui di galattoso e di esosamina cui sono attaccati, con legami α-glicosidici, fucoso, ac. sialico, galattoso e N-acetilgalattosamina.

Le catene glicidiche si susseguono lungo la catena proteica con intervalli molto ristretti; in genere, si può ritenere che vi sia una catena glicidica ogni 6-8 residui aminoacidici, come è riscontrato per le m. sottomascellari ovina e suina.

Le catene glicidiche possono comparire a vari gradi di completezza, che vanno, ad es., nel caso della m. sottomascellare suina, dal pentasaccaride prima ricordato a singoli residui di N-acetilgalattosamina. Questa microeterogeneità può essere dovuta, o a parziale degradazione occorsa durante l'estrazione, o, più probabilmente, a incompleta biosintesi della parte glicidica.

Molte delle m. studiate sono risultate polidisperse rispetto al p. m., il cui valore medio risulta dell'ordine di alcuni milioni. Mediante misure di diffusione della luce è stato possibile, per alcune di esse, determinare la forma della molecola. Ad es. la m. sottomandibolare bovina si presenta in forma di bastoncino flessibile, che assume, però, la forma di una spirale rigida quando la ionizzazione dell'ac. sialico terminale viene soppressa mediante un aumento della forza ionica del mezzo. La molecola della m. sottomascellare suina si presenta, invece, come un bastoncino rigido e mantiene tale forma anche dopo rimozione dell'ac. sialico.

Le soluzioni acquose delle m. presentano elevata viscosità. Tale caratteristica è attribuibile alla repulsione elettrostatica reciproca esercitata dai residui di ac. sialico carichi negativamente. La viscosità diminuisce, infatti, in misura notevole, sia a seguito della rimozione dell'ac. sialico con neuraminidasi, sia per soppressione della sua carica mediante titolazione.

Le m. funzionano come colloidi protettivi, oltre che

come lubrificanti delle mucose del tratto gastrointestinale e del bolo alimentare. Proteggono, inoltre, le mucose dall'attacco degli enzimi digestivi, delle secrezioni acide e di microrganismi. I residui di ac. sialico, che sono capaci di complessare gli ioni calcio, permetterebbero, inoltre, alle m. salivari, di formare uno strato protettivo sulla superficie dei denti.

Per alcune m. è stata evidenziata la proprietà di inibire l'agglutinazione dei globuli rossi da parte dei virus dell'influenza.

Molte delle m. studiate mostrano, inoltre, di possedere attività dei gruppi sanguigni dei sistemi ABH e Lewis. Tale proprietà è strettamente associata alle loro unità glicidiche. I determinanti ABH e Lewis, infatti, sono costituenti glicidici terminali legati con legame α-glicosidico al nucleo principale costituito da galattoso ed esosamina. La N-acetilgalattosamina terminale specifica l'attività A; il galattoso terminale è necessario per l'attività B, e la presenza di uno o due residui di fucoso determina l'attività H o di Lewis (v. SANGUIGNI GRUPPI).

Bibliografia

Gottschalk A., *Glycoproteins*, 1972, Elsevier, Amsterdam.
Pigman W., Horton D., *The Carbohydrates*, II, B, 1970, Academic Press, New York, p. 677.
Spiro R. G., *Ann. Rev. Biochem.*, 1970, **39**, 599.

GIOSUÈ PALLAVICINI E GIUSEPPE CETTA

MUCINOSI FOLLICOLARE

Sin.: alopecia mucinosa. - F. *mucinose folliculaire*; *alopécie mucineuse*. - I. *follicular mucinosis*; *alopecia mucinosa*. - T. *Mucinosis follicularis*; *Alopecia mucinosa*. - S. *mucinosis folicolar*.

Definizione e generalità

La mucinosi follicolare è una dermatosi ad etiologia sconosciuta, appartenente al gruppo delle mixodermie (v.) e caratterizzata, clinicamente, da papule follicolari e chiazze infiltrative con alopecia e, istologicamente, da degenerazione dei follicoli piliferi e delle ghiandole sebacee con accumulo di mucina.

La m. f. fu descritta per la prima volta nel 1957, da Pinkus, che le diede il nome di alopecia mucinosa. Nello stesso anno Braun-Falco distinse la forma idiopatica della dermatosi dalla forma secondaria che si può osservare in corso di reticulosi cutanee o di micosi fungoide. Attualmente, poiché l'alopecia non è ben evidente in tutti i casi, si preferisce il termine di m. f.

La m. f. *idiopatica*, che è benigna, colpisce soprattutto soggetti giovani, sotto i 40 anni di età; può persistere per anni ma può anche regredire spontaneamente. Le m. f. *secondarie* a un linfoma o alla micosi fungoide colpiscono di regola, ma non obbligatoriamente, soggetti oltre i 40 anni. Non si sa ancora con sicurezza se una m. f. di tipo benigno possa evolvere, con il passare del tempo, in un linfoma cutaneo, come sostengono alcuni AA. È infine da tenere presente che alterazioni istologiche del tipo di quelle della m. f., anche se in genere di minore entità, si possono talvolta osservare, come reazione aspecifica, in altre malattie come il lupus eritematoso sistemico, la sarcoidosi, la dermatite papulosa striata del collo, il *lichen nitidus*.

Sintomatologia

Le lesioni più piccole sono *papule follicolari* del colore della cute normale o giallo-rosee. In alcuni casi le papule sono più grandi, emisferiche, giallastre, con l'aspetto delle lesioni delle «dermatosi da accumulo» (ad es., amiloidosi). Dalla confluenza di più papule si formano *chiazze eritematosquamose* roseo-giallastre, infiltrate, di qualche centimetro di diametro, spesso ricoperte di squame pitiriasiche. In qualche caso, comprimendo la lesione tra due dita, si può avere fuoruscita di mucina. Si possono infine osservare chiazze infiltrative ricoperte da cute normale, lesioni nodulari o infiltrazioni diffuse senza ipercheratosi follicolare. Quest'ultimo tipo di lesioni si osserva specialmente nei casi associati a linfoma. L'ultimo elemento fondamentale della malattia, l'*alopecia* (fig. 1), è soprattutto evidente nelle chiazze localizzate al cuoio capelluto, alle sopracciglia e alla barba, ma non è presente in tutti i casi e non colpisce obbligatoriamente tutti i peli o capelli situati in corrispondenza delle lesioni. I peli eventualmente residuati sulle chiazze possono essere estratti facilmente con tutta la radice. Le lesioni possono essere pruriginose: un prurito intenso e insistente deve far pensare all'associazione con una micosi fungoide o con un altro linfoma cutaneo. In qualche caso, nelle zone colpite sono stati notati disturbi delle sensibilità tattile, termica e dolorifica.

Istologia

Sono caratteristiche le alterazioni degenerative delle cellule epiteliali delle ghiandole sebacee e della guaina esterna del pelo, specie nella porzione centrale e profonda, con accumulo di materiale mucinoso. Si osservano spesso cavità pseudocistiche ripiene di mucina. Si tratta di materiale che appare blu-pallido all'ematossilina-eosina, è in genere paS-negativo, si colora in blu con l'alcian blu e in rosso con il mucicarminio ed è parzialmente rimosso dalla ialuronidasi. È sempre presente un infiltrato linfoistiocitario, con qualche eosinofilo attorno ai follicoli e alle ghiandole sebacee. L'entità dell'infiltrato infiammatorio è varia. Nei casi in cui esso si presenta molto compatto e diffuso la diagnosi differenziale nei confronti delle forme associate a un linfoma cutaneo può diventare difficile.

Nelle forme secondarie a linfoma, l'infiltrato è sempre denso e diffuso, con la morfologia caratteristica di tali forme.

Prognosi

La prognosi è di regola buona nelle persone giovani, riservata nell'adulto per la possibile associazione con un linfoma cutaneo, che si verifica, in media, nel 15-20%

Fig. 1. M. f.: lesione infiltrativa con alopecia.

dei casi. I segni che devono far temere una associazione maligna sono: la presenza di molte chiazze infiltrative, la presenza di chiazze con bordi curvilinei del tipo di quelle che si osservano nella micosi fungoide, il prurito molto intenso. Si tratta comunque di segni di valore non assoluto, cosicché spesso bisogna studiare a lungo il paziente ed eseguire numerose biopsie prima di poter stabilire se si tratti di una forma benigna o di una forma maligna. Nelle forme associate a un linfoma la prognosi è ovviamente quella della malattia fondamentale.

Diagnosi

La forma papulofollicolare va distinta dal *lichen planus* follicolare, dalla cheratosi pilare, dalla pitiriasi rubra pilare, dalle tuberculidi e, in generale, dalle dermatosi papulose a localizzazione follicolare. Le forme di m. f. a chiazze infiltrative e nodulari possono essere di più difficile riconoscimento, potendo simulare le manifestazioni cutanee della sarcoidosi, della lebbra, etc. Nelle forme, infine, in cui predomina l'alopecia potrà essere talvolta necessario effettuare la diagnosi differenziale nei confronti delle altre varie forme di alopecia, dalle tigne alla pseudopelade all'alopecia traumatica.

Terapia

Bisogna tenere presente che nelle forme idiopatiche di m. f. è sempre possibile una regressione spontanea della sintomatologia. Si possono comunque usare i corticosteroidi, sia per via generale che per via intralesionale o sotto forma di pomata. Si può anche far ricorso alla radioterapia superficiale. Le recidive sono però frequenti dopo la sospensione di ogni tipo di trattamento.

Nelle forme associate a linfoma la terapia sarà quella della malattia di base (radioterapia, corticosteroidi, antiblastici).

Bibliografia

Degos R., *Dermatologie*, 1953, Flammarion, Paris.
Demis D. J., Dobson R. L., McGuire J., *Clinical Dermatology*, 1979, Harper & Row, Hagerstown.
Fitzpatrick T. B., Eisen A. Z. *et al.*, *Dermatology in General Medicine*, 1972, 2 ed., McGraw-Hill, New York.
Lever W. F., Schaumberg-Lever G., *Histopathology of the Skin*, 1975, 5 ed., Lippincott, Philadelphia.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
Montgomery H., *Dermatopathology*, 1967, Harper & Row, New York.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1979, 3 ed., Blackwell, Oxford.

FRANCESCO BASSETTI

MUCOCELE

F. *mucocèle*. - I. *mucocele*. - T. *Mucocele*. - S. *mucocele*.

Con il termine *mucocele* viene indicata una sindrome sinusale, costituita da tumefazione di uno o di due seni paranasali contigui, dovuta all'accumularsi di secreto mucoso. Il decorso è molto lento.

La sede più frequente del m. è la frontoetmoidale; vengono poi, in ordine di frequenza: la frontale pura, l'etmoidale pura, la mascellare, la sfenoidale.

L'etiopatogenesi è discussa.

Secondo una prima ipotesi, il m. avrebbe origine dall'occlusione dell'ostio con cui ogni seno comunica con la fossa nasale, occlusione determinata da un limitato e banale fatto flogistico locale; ad esso seguirebbe l'accumularsi del secreto mucoso che, alla lunga, sfianca le pareti sinusali. Tale ipotesi sarebbe suggerita da alcuni caratteri, quali: l'incostanza e la limitatezza delle note flogistiche; il

Fig. 1. M. bilaterale dei seni frontali. Paziente di 29 anni. Da un mese tumefazione dolorosa nel territorio dei seni frontali, con protrusione e spostamento dell'occhio sinistro. Le radiografie mostrano una atrofia da pressione dei pavimenti di ambedue i seni frontali. (*Da Becker et al., «Atlante di otorinolaringologia e broncoesofagologia», 1970, Minerva Medica, Torino; per gentile concessione della Casa editrice*).

meccanismo di compressione meccanica delle pareti sinusali, cui fa seguito lo sconfinamento extrasinusale della raccolta mucosa; la direzione dell'accrescimento del m., che, in definitiva rispetta la forma originaria del seno colpito; la mancanza di ogni carattere neoplastico primario.

Secondo un'altra ipotesi, invece, il m. avrebbe un'origine congenita; sarebbe, cioè, dovuto a una cisti teratoide, che si sviluppi su una mucosa in degenerazione cistica; la cisti, giunta al massimo della sua tensione, si romperebbe in un punto e riverserebbe il suo contenuto nel seno, mentre la sua parete continuerebbe a secernere muco, e ciò indurrebbe un lento sfiancamento delle pareti sinusali. Questa ipotesi sarebbe suggerita da altri caratteri, quali: la pertinenza del m. all'età giovanile, il suo lentissimo sviluppo, la troppo modesta partecipazione flogistica, l'analogia con alterazioni simili aventi sede in altri organi.

Tale ultima ipotesi è, però, assai poco probabile, poiché è finora mancata una documentazione istologica del carattere teratoide della parete cistica.

L'*anatomia patologica* del m. non presenta elementi caratteristici, salvo la costante chiusura dell'ostio sinusale: tale fatto rappresenta, in realtà, un elemento veramente tipico e costante del m.

I *sintomi soggettivi* sono diversi a seconda del momento evolutivo del m.: nulli all'inizio; quando il m. si è esteso compare, invece, un senso vago di tensione e di pienezza nella regione colpita. Appena il m. invade strutture vicine al seno, come, ad es., l'orbita, un segno funzionale richiama l'attenzione: la diplopia, per spostamento del bulbo oculare (fig. 1). La stenosi nasale è presente soltanto nel m. etmoidale puro. I *sintomi oggettivi* sono i seguenti: tumefazione alla parete ossea sinusale, nella regione attigua al seno colpito (orbita, regione frontale, apofisi alveolare, etc.); senso di crepitio e di consistenza pergamenacea della parete ossea sinusale che è sede della tumefazione (se la parete è usurata, rilievo di massa tesa, fluttuante, spesso indolore); i tegumenti sono generalmente normali.

Altri sintomi potranno essere individuati in relazione al seno colpito: ad es., per quello sfenoidale, vi sono disturbi da compressione dei nervi ottici. Negativa, di solito, la rinoscopia per il m. frontale; positiva per quello etmoidale, poiché rivela la tumefazione del turbinato medio.

Di fondamentale importanza sono l'*esame radiografico* e quello *stratigrafico* dei seni paranasali.

Fig. 2. M. frontale bilaterale. Paziente di 24 anni. *A sinistra*: segni clinici (confermati radiologicamente) di pansinusite cronica con cospicua formazione di polipi endonasali; da 6 mesi notevole tumefazione bilaterale della parete anteriore del seno frontale. *A destra*: campo operatorio. (*Da Becker et al.*, «*Atlante di otorinolaringologia e broncoesofagologia*», *1970, Minerva Medica, Torino; per gentile concessione della Casa editrice*).

La *diagnosi differenziale* è molto spesso delicata, perché la sintomatologia clinica può manifestarsi in modo del tutto eguale a quella di certi tumori a lento sviluppo dei seni (osteomi, fibromi, etc.), o a quella (ma qui la somiglianza è assai minore) di certe sinusiti in via d'esteriorizzazione, o di certe osteoperiostiti. L'accurato esame della parete del seno che è stata sfiancata dal m., la sicura esclusione di segni di flogosi e, soprattutto, i dati radiologici (l'opacità da m. è assai minore di quella da sinusite; mancano poi i segni radiologici della partecipazione alla flogosi delle pareti ossee sinusali, etc.) consentiranno di stabilire l'esatta diagnosi.

La *terapia* del m. è esclusivamente chirurgica: direttiva fondamentale dell'intervento deve essere la ricanalizzazione dell'ostio sinusale, ma eseguita in maniera da impedire la facile possibilità di una nuova sua chiusura; tale tempo chirurgico appare di delicata esecuzione, soprattutto per l'ostio del seno frontale. Seconda direttiva è l'asportazione integrale della parete mucosa del seno (fig. 2), suggerita anche dalla considerazione che il m. possa essere costituito da una cisti congenita, poiché, come è noto, in tal caso, lasciando anche un piccolo frammento di parete cistica, è certa la ricrescita della cisti. In realtà è ben difficile che, in un intervento per m. frontoetmoidale, anche se eseguito con la maggiore radicalità possibile, non resti, nel complesso sistema cellulare etmoidale, qualche frammento di mucosa: purtuttavia il m. recidiva assai di rado: ciò porta a ritenere poco probabile la teoria della sua origine congenita.

V. anche: SINUSITI.

RED.

MUCOIDI

F. *mucoïdes*. - I. *mucoids*. - T. *Mukoide*. - S. *mucoides*.

Il termine *mucoide* fu introdotto da Hammarsten (1891) per indicare una serie di proteine contenenti carboidrati, isolate da varie fonti (cisti ovariche, asciti, cartilagine, cornea, bianco d'uovo). Questi m. presentavano la proprietà di essere solubili in acidi e di essere precipitabili, a differenza delle *mucine* (v.) *vere*, tipo quelle delle ghiandole sottomascellari, o quelle presenti nel muco che ricopre la mucosa del tratto respiratorio e di altre cavità.

Successivamente, Meyer (1945; 1953) definì come m. i complessi proteina-polisaccaride contenenti più del 4% di esosamina e caratterizzati dalla presenza di un legame covalente tra parte proteica e parte glicidica. Essi furono ulteriormente suddivisi in *m. neutri* (sostanze specifiche dei gruppi sanguigni, sieromucoidi) *m. acidi* (mucina della ghiandola sottomascellare, orosomucoide, m. contenenti ac. sialico) e *m. insolubili* (ovomucina).

Altre classificazioni vennero ulteriormente proposte in tempi più recenti. Attualmente il termine m. è caduto in disuso ed i composti sopra menzionati vengono inquadrati nel gruppo più generale delle glicoproteine (v.).

Bibliografia

Gottschalk A., *Glycoproteins*, 1972, Elsevier, New York.

GIOSUÈ PALLAVICINI E GIUSEPPE CETTA

MUCOLIPIDOSI

F. *mucolipidoses*. - I. *mucolipidoses*. - T. *Mukolipidosen*. - S. *mucolipidoses*; *mucolipoidoses*.

Definizione e classificazione

Il termine *mucolipidosi* è stato introdotto nel 1970 da Spranger e Wiedemann per indicare un gruppo di malattie lisosomali (V. LISOSOMALI MALATTIE) in cui si osserva un accumulo intracellulare di mucopolisaccaridi e di lipidi, senza aumento della mucopolisaccariduria.

Il termine è anche giustificato da un quadro clinico che comprende segni e sintomi comuni, rilevabili sia nelle lipidosi (v.), sia nelle mucopolisaccaridosi (v.).

A stretto rigore anche diverse lipidosi, quali la gangliosidosi GM_1 e la GM_2 tipo 2, la leucodistrofia metacromatica a deficienza multipla di solfatasi, la fucosidosi, possono essere considerate forme di m. Attualmente, però, si preferisce restringere il termine m. ai seguenti quattro quadri clinici (I, II, III, IV), e raggruppare le altre forme secondo lesioni biochimiche omogenee (V. FUCOSIDOSI; GANGLIOSIDOSI; LEUCODISTROFIA METACROMATICA; LIPIDOSI).

Mucolipidosi I

Cantz e Gehler, nel 1977 hanno dimostrato che la lesione biochimica primitiva di questa malattia consiste

nell'assenza di attività dell'enzima neuraminidasi (o sialidasi). Sono stati recentemente descritti diversi casi di questa malattia, tutti presentanti una sintomatologia clinica difficilmente differenziabile da alcune forme di mucopolisaccaridosi e dalla mannosidosi.

La malattia compare nel primo anno di vita, con lineamenti facciali grossolani, quadri di disostosi multipla analoghi a quelli osservati nelle mucopolisaccaridosi, epatosplenomegalia, ipoacusia, degenerazione retinica con macchia rosso-ciliegia, quadro di deterioramento neurologico progressivo caratterizzato da ipotonia muscolare, coreoatetosi, convulsioni miocloniche.

I dati di laboratorio mostrano una normale mucopolisaccariduria, aumento degli oligosaccaridi urinari contenenti ac. sialico; l'attività neuraminidasica dei fibroblasti in coltura è assente, mentre tutti gli altri enzimi lisosomali appaiono normali. Il quadro radiografico è dominato dalla cosiddetta «disostosi multipla».

Il quadro istopatologico è caratterizzato dalle abbondanti inclusioni lisosomali di natura glicoproteica e glicolipidica.

Il decorso è lento e progressivo, l'aspettativa di vita è di ca. 10 anni.

Accanto a questa forma «classica» di m. I è stata descritta una forma caratterizzata biochimicamente dall'assenza di neuraminidasi ma con un esordio molto più tardivo, dopo il 10°-12° anno, e che si manifesta clinicamente con la comparsa progressiva di cecità, macchia rosso-ciliegia nel fondo dell'occhio, sintomatologia mioclonica ingravescente. Non sono presenti segni di disostosi multipla; l'intelligenza appare normale.

Un'ulteriore forma di m. da assenza di neuraminidasi è quella caratterizzata biochimicamente da carenza di β-galattosidasi secondaria, attraverso un meccanismo tuttora poco chiaro, alla carenza primitiva di neuraminidasi. Il quadro istopatologico non si differenzia da quello osservato nelle forme precedenti; particolarmente evidenti le cellule schiumose nel midollo osseo. La malattia compare dopo i 10 anni, con un progressivo deterioramento delle funzioni psicomotorie, atassia, mioclonie, macchie rosso-ciliegia al fondo dell'occhio, quadro condrodistrofico lieve-medio.

I dati di laboratorio, oltre alle deficienze enzimatiche summenzionate dimostrano un notevole aumento nell'escrezione urinaria di oligosaccaridi contenenti ac. sialico.

Mucolipidosi II o «Inclusion-cell (I-cell) disease»

Questa malattia è caratterizzata da un quadro clinico molto simile alla MPS IH (sindrome di Hurler [v. MUCOPOLISACCARIDOSI]) senza ipermucopolisaccariduria. Si trasmette in maniera autosomica recessiva. La lesione biochimica consiste in una carenza di idrolasi acide cellulari non ancora ben definite. Ne deriva un grave quadro di accumulo endocellulare di mucopolisaccaridi e glicolipidi. Le cellule più colpite sono i fibroblasti, i condrociti, le cellule di Schwann, i neuroni periferici e gli istiociti. I neuroni corticali e le cellule parenchimali mostrano una partecipazione più variabile.

Il quadro clinico è caratterizzato da un esordio più precoce e da un decorso più rapido di quello osservato nella sindrome di Hurler; la caratteristica *facies*, la rigidità articolare e l'iperplasia gengivale sono già presenti nel 1°-2° mese di vita. L'epatosplenomegalia, la disostosi multipla e il ritardo mentale sono precoci e gravi. Spesso presenti valvulopatie aortiche o combinate. Le nubecole corneali sono meno evidenti che nella sindrome di Hurler.

Istopatologicamente, è preminente il rilievo che ha dato il nome alla malattia: i fibroblasti, al contrasto di fase, presentano inclusioni caratteristiche (*I-cells*).

Il laboratorio dimostra uno spiccato aumento delle idrolasi lisosomali (eccetto le fosfatasi acide) nel siero, mentre nei leucociti i valori sono normali. Le più specifiche appaiono essere: le arilsulfatasi, le esosaminidasi e la β-glicuronidasi. Questi enzimi, invece di essere accumulati nei lisosomi, verrebbero, in questa malattia, secreti nel liquido extracellulare. La prognosi è grave e l'aspettativa di vita di 2-6 anni.

Mucolipidosi III

Si tratta, verosimilmente, di una forma più lieve della *I-cell disease* ed è stata descritta nel 1966 da Maroteaux e Lamy sotto il nome di *polidistrofia pseudohurleriana* (è da tenere ben distinta dalla mucopolisaccaridosi tipo VI o sindrome di Maroteaux-Lamy). Compare intorno al 3° anno, con bassa statura, rigidità articolare, lieve iperplasia gengivale e disostosi multipla. Il ritardo mentale può essere lieve e il Q.I. varia da 50 in su. Il quadro biochimico e istopatologico non si differenzia dalla m. II.

Mucolipidosi IV

Questa malattia è stata descritta nel 1974 e tutti i casi finora riportati sono di discendenza ebrea aschenazita. La trasmissione è probabilmente autosomica recessiva e la lesione biochimica primitiva non ancora accertata. Si è potuto dimostrare un abnorme accumulo di mucopolisaccaridi e soprattutto di gangliosidi (GM_3 e GD_3) nei fibroblasti in coltura. Istopatologicamente sono evidenti accumuli intracellulari sotto forma di corpi multilamellari nei neuroni, nei linfociti e nei fibroblasti in coltura.

La malattia è caratterizzata clinicamente dall'assenza di disostosi multipla e di altre alterazioni osteoarticolari; il ritardo psicomotorio è medio-grave e la sintomatologia neurologica è dominata dall'atassia e dai disturbi del tono muscolare; sempre evidenti le nubecole corneali.

Bibliografia

Galjaard H., *Genetic Metabolic Disease*, 1980, Elsevier, Amsterdam.

Sly W. S., *The Mucopolysaccharidoses*, in Bondy P. K., Rosemberg L. E., *Metabolic Control and Disease*, 1980, Saunders, Philadelphia.

Spranger J. W., Wiedemann H. R., *Humangenetik*, 1970, **9**, 113-138.

Spranger J. W., Gehler J., Cantz M., *Am. J. Med. Genet.*, 1977, **1**, 21-29.

ITALO ANTONOZZI

MUCOPOLISACCARIDI

Sin.: glicosaminoglicani. - F. *mucopolysaccharides*. - I. *mucopolysaccharides*. - T. *Mucopolysacchariden*. - S. *mucopolisacáridos*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

Con il termine *mucopolisaccaridi* o *glicosaminoglicani* vengono indicati degli eteropolisaccaridi costituiti preva-

lentemente dal ripetersi di unità disaccaridiche caratteristiche. Tali sostanze, nei tessuti animali, si trovano di solito legate in modo covalente a proteine formando i cosiddetti *proteoglicani*; questi vengono distinti dalle glicoproteine (v.) nelle quali le catene glicidiche sono costituite da un numero abbastanza ridotto di monosaccaridi e sono prive di un'unità disaccaridica che si ripete.

I proteoglicani sono costituenti essenziali dei tessuti connettivi, nei quali, insieme alle componenti fibrose (collagene [v.] ed elastina [v.]), vanno a costituire la cosiddetta matrice extracellulare. Alcuni glicosaminoglicani, inoltre, sembrano essere presenti sulle superfici cellulari, mentre l'eparina viene accumulata in granuli intracellulari delle mastcellule.

L'unità disaccaridica dei glicosaminoglicani è costituita da un residuo di esosamina, D-glicosamina o D-galattosamina, e da un residuo di ac. uronico che può essere ac. glicuronico o iduronico. L'unica eccezione è costituita dal cheratansolfato il quale contiene un residuo di galattoso al posto dell'ac. uronico.

Tipica dei glicosaminoglicani è la presenza di esteri solforici la cui alta concentrazione (fino a 3 residui per unità disaccaridica) conferisce a questi polimeri, insieme ai gruppi carbossilici degli acidi uronici, una notevole densità di carica negativa. Tale caratteristica fa sì che le catene polisaccaridiche dei proteoglicani, respingendosi tra di loro, siano distese nell'ambiente in cui si trovano formando una specie di rete in grado di trattenere un'alta quantità d'acqua e di regolare il comportamento delle altre molecole presenti.

L'apparente regolarità strutturale che risulta da quanto sopra riportato non deve trarre in inganno; in effetti monosaccaridi diversi rispetto a quelli caratteristici dell'unità disaccaridica possono essere presenti nella catena polisaccaridica, così come può variare il numero e la distribuzione dei gruppi solforici legati alle catene polisaccaridiche; il p. m. dei proteoglicani presenti in un certo tessuto mostra sempre un notevole grado di polidispersità.

Recentemente, è stato dimostrato mediante tecniche diverse (cristallografia ai raggi X, dicroismo circolare, dispersione ottica rotatoria, risonanza magnetica nucleare) che i glicosaminoglicani degli organismi animali hanno una conformazione elicoidale dalla quale deriva una posizione caratteristica dei diversi residui nell'ambito della catena.

In tab. I sono riportate la distribuzione tessutale dei glicosaminoglicani e la composizione delle unità disaccaridiche.

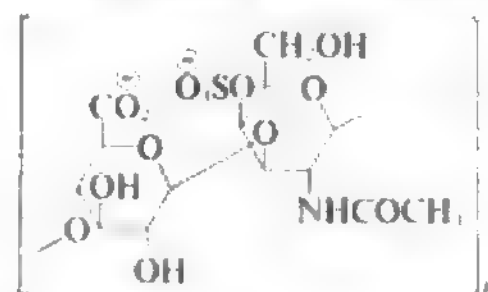
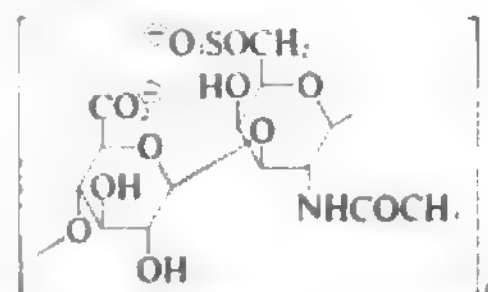
Organizzazione strutturale di glicosaminoglicani e proteoglicani

Ac. ialuronico

Per la sua trattazione si rinvia alla voce relativa (v. IALURONICO ACIDO).

Condroitinsolfati (CS) e proteo-CS

L'unità disaccaridica è costituita da ac. D-glicuronico e N-acetilgalattosamina uniti con legami glicosidici β-1-3 e β-1-4 alternati. Nella maggior parte dei tessuti di mammiferi le catene di condroitinsolfato hanno un p. m. di 15.000-25.000 dalton.

Esistono due tipi principali di condroitinsolfati: il condroitin-4-solfato (o A) e il condroitin-6-solfato (o C). Nel primo la galattosamina dell'unità disaccaridica è solforata in posizione 4:

nel secondo in posizione 6:

Recentemente è stato dimostrato che residui 4- e 6-solfato possono coesistere nella stessa catena polisaccaridica e che esistono tratti di catena con un ridotto numero di residui solforici. È noto, d'altro canto, che tessuti diversi, o regioni diverse di uno stesso tessuto, possono contenere condroitinsolfati a diverso grado di solforazione.

Il rapporto tra residui 4- e 6-solfato varia, nella cartilagine umana, in funzione dell'invecchiamento; dopo la nascita si verifica un progressivo aumento del rapporto 6-S/4-S che raggiunge un *plateau* verso il 5° decennio di vita; parallelamente si verifica un aumento della concentrazione di cheratansolfato. Queste va-

TAB. I. COMPOSIZIONE E SEDE TESSUTALE DEI GLICOSAMINOGLICANI

Glicosaminoglicano	Componenti dell'unità disaccaridica	Tessuti di provenienza
Ac. ialuronico	Ac. glicuronico-N-acetilglicosamina	Umore vitreo, liquido sinoviale, cordone ombelicale, pelle, aorta, mesotelioma, sarcoma di Rous, cresta del gallo.
Condroitin-4-solfato (o condroitinsolfato A)	Ac. glicuronico-N-acetilgalattosamina-4-solfato	Cartilagine, osso, cornea, pelle, notocorda.
Condroitin-6-solfato (o condroitinsolfato C)	Ac. glicuronico-N-acetilgalattosamina-6-solfato	Cartilagine, cordone ombelicale, pelle, aorta.
Dermatansolfato (o condroitinsolfato B)	Ac. iduronico (o glicuronico)-N-acetilgalattosamina-4 o 6-solfato (l'ac. iduronico può essere solforato in C-2)	Pelle, tendini, aorta, polmone.
Eparansolfato	Ac. glicuronico (o iduronico)-N-acetilglicosamina (o N-solfo-glicosamina) (la glicosamina può essere solforata in C-6, l'ac. iduronico in C-2)	Aorta, fegato amiloide, polmone, ovidotto di gallina.
Eparina	Ac. glicuronico (o iduronico)-N-solfo o N-acetilglicosamina-6-solfato (l'ac. iduronico può essere solforato in C-2)	Polmone, fegato, pelle, milza, cuore, timo, mastcellule.
Cheratansolfato	Galattoso-N-acetilglicosamina-6-solfato	Cornea, cartilagine, nucleo polposo.

PG CS KS P PL HA

Fig. 1. Rappresentazione schematica di un aggregato di proteoglicani. HA) Ac. ialuronico; CS) condroitinsolfato; KS) cheratansolfato; PG) proteoglicano; P) proteina; PL) proteine di legame.

riazioni, nella cartilagine come in altri tessuti, svolgono, presumibilmente, un notevole ruolo biologico.

Come già accennato in precedenza, il condroitinsolfato, nei tessuti animali, è covalentemente legato ad una catena proteica; nei proteoglicani estratti da setto nasale bovino, ca. 100 catene polisaccaridiche si dipartono da una stessa catena proteica; alla stessa proteina sono pure legate ca. 60 catene di cheratansolfato. Il p. m. di questo complesso varia da 1 a 4×10^6 dalton.

Il legame proteina-condroitinsolfato è di tipo glicosidico tra l'-OH della serina (Ser) e il gruppo glicosidico dello xiloso (Xil); a questo si trovano legati due residui di galattoso (Gal) e uno di ac. glicuronico (GlcUA); successivamente, inizia il susseguirsi delle unità disaccaridiche tipiche.

$$\underbrace{(\text{GlcUA-}\overset{\text{SO}_4}{\overset{|}{\text{GalNAc}}})_n}_{\text{condroitinsolfato}}\text{-GlcUA-Gal-Gal-Xil-Ser} \quad (\text{proteina})$$

Nei tessuti cartilaginei, i proteoglicani sono presenti, per la maggior parte, in forma di aggregati sopramolecolari. Questi sono costituiti da un filamento centrale di ac. ialuronico al quale si legano diverse molecole di proteoglicani, i quali interagiscono con l'ac. ialuronico con la loro estremità a struttura globulare, vicina alla regione ricca in catene di cheratansolfato.

È stato dimostrato che ad ogni molecola di ac. ialuronico (p. m. 1×10^6 dalton) si legano 10-30 molecole di proteoglicani. Il p. m. di questi complessi è molto elevato (intorno a $30\text{-}40 \times 10^6$ dalton).

In fig. 1 è riportata schematicamente la struttura di un aggregato.

Cheratansolfato (KS) e proteo-KS

L'unità disaccaridica tipica è costituita da galattoso e N-acetilglicosamina uniti da legami β-1-4 e β-1-3 alternati:

$$\left[\ \text{CH}_2\text{OH} \cdots \text{HO} \cdots \text{O} \cdots \text{OH} \cdots \text{O} \cdots \text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H} \cdots \text{OH} \cdots \text{NHCOCH}_3\ \right]_n$$

I residui solforici sono localizzati in posizione C-6 della glicosamina, ma anche alcuni residui di galattoso possono essere solforati. Il grado di solforazione, comunque, varia notevolmente in funzione del tessuto di provenienza e dell'età dell'animale.

Vengono distinti due tipi di cheratansolfato: il KS I presente nella cornea e il KS II presente nelle cartilagini e nel nucleo polposo. Il KS I va a costituire un proteoglicano che non contiene altri polisaccaridi; il legame proteina-polisaccaride si instaura tra l'-OH glicosidico della glicosamina e il gruppo amidico dell'asparagina. Il KS II, come abbiamo già ricordato, si trova legato alla stessa catena proteica cui è unito il condroitinsolfato; il legame con la parte proteica coinvolge l'-OH glicosidico di un residuo di galattosamina e gli ossidrili di serina e treonina.

Altri monosaccaridi, oltre a quelli presenti nell'unità disaccaridica, sono presenti nel cheratansolfato, e precisamente: fucoso, ac. sialico, mannoso; il contenuto di galattoso, inoltre, è spesso in eccesso rispetto a quello richiesto per la struttura dell'unità disaccaridica. Le caratteristiche descritte inducono a considerare il cheratansolfato come un glicosaminoglicano particolare, simile, per alcuni aspetti, alle glicoproteine. Il p. m. delle catene di cheratansolfato è inferiore rispetto a quello degli altri glicosaminoglicani e varia tra 10.000 e 15.000.

Dermatansolfato (DS) (o condroitinsolfato B) e proteo-DS

Il dermatansolfato differisce dai glicosaminoglicani fin qui descritti in quanto, in esso, sono presenti due tipi di unità disaccaridiche: una principale, costituita da ac. iduronico e N-acetilgalattosamina; e un'altra, uguale a quella dei condroitinsolfati, costituita da ac. glicuronico e N-acetilgalattosamina.

La successione dei legami è simile a quella che si verifica nei condroitinsolfati. Il dermatansolfato, pertanto, può essere considerato un polimero costituito da parti di condroitinsolfato unite alle sequenze disaccaridiche contenenti ac. iduronico.

I due tipi di sequenze sono tra di loro in rapporti variabili e sono disposti in blocchi nella catena polisaccaridica. I residui solforici possono essere legati, a seconda del tessuto di provenienza, al C-4 o al C-6 della galattosamina; recentemente è stato dimostrato che anche i residui di ac. iduronico possono essere solforati in C-2.

Il dermatansolfato è unito covalentemente ad una catena proteica tramite una regione di legame uguale a quella descritta per i condroitinsolfati. I p. m. dei proteo-dermatansolfati variano dai $2{,}9 \times 10^6$ dalton del complesso isolato dalla pelle ai 2×10^5 dalton del complesso isolato dalle valvole cardiache.

Eparina (Hep) e proteo-Hep

L'eparina è un glicosaminoglicano particolare sotto diversi aspetti: si trova, innanzitutto, localizzato all'interno delle mastcellule, dalle quali viene rilasciato nella matrice extracellulare, o in circolo in seguito a stimoli particolari; esso, inoltre, svolge un ruolo biologico nettamente distinto rispetto a quello svolto dagli altri glicosaminoglicani.

Per i dettagli sulla struttura dell'eparina e per maggiori notizie sulle sue funzioni si rimanda alla voce EPARINA.

Negli ultimi anni, è stato definitivamente chiarito che l'eparina può essere presente nei tessuti sotto forma di un classico proteoglicano: costituito, cioè, da una singola catena proteica dalla quale si diramano le catene polisaccaridiche. Tale struttura, definita «eparina macromolecolare» ha un p. m. di 1×10^6 dalton ed è caratterizzata da catene polisaccaridiche di p. m. 60.000-100.000; la catena proteica è molto tipica, essendo costituita unicamente da serina e glicina. Il legame proteina-polisaccaride è analogo a quello descritto per i condroitinsolfati. Accanto all'eparina macromolecolare, sono presenti, nei tessuti, catene li-

bere di eparina di piccole dimensioni, risultanti dalla rottura enzimatica delle catene più lunghe: rottura che si verifica, presumibilmente, durante il rilascio dell'eparina dai granuli delle mastcellule.

Eparansolfato (HS) e proteo-HS

L'eparansolfato è strutturalmente molto simile all'eparina (v.); si differenzia da quest'ultima in quanto: l'ac. glicuronico prevale quantitativamente sull'ac. iduronico, i gruppi $-NH_2$ sono più spesso acetilati che solforati, i residui solforici sul C-6 della glicosamina e sul C-2 dell'ac. iduronico sono più scarsi, per cui, mediamente, nell'eparansolfato è presente un residuo solfato ogni unità disaccaridica.

Anche la parte proteica dell'eparansolfato è diversa rispetto a quella dell'eparina, sia come dimensione, sia come composizione in aminoacidi; la molecola di proteoglicano ha un p. m. di 80.000 e risulta costituita da quattro catene di eparansolfato, ciascuna di p. m. 14.000, legate alla catena proteica tramite una regione di legame identica a quella descritta per i condroitinsolfati e per l'eparina. È verosimile che eparina ed eparansolfato, nonostante le somiglianze descritte, costituiscano entità molecolari nettamente distinte. Ciò è confermato dal differente significato biologico e dalla diversa localizzazione dei due proteoglicani; l'eparina, come già accennato, si accumula all'interno delle mastcellule, l'eparansolfato è un componente ubiquitario delle superfici cellulari.

Metabolismo

Biosintesi

Il processo di biosintesi dei vari glicosaminoglicani avviene con meccanismi sostanzialmente identici; la possibilità di arrivare alla sintesi di una molecola piuttosto che di un'altra dipende dal corredo enzimatico specifico delle cellule dei tessuti connettivi e, probabilmente, da raffinati meccanismi di regolazione.

I precursori della catena glicidica derivano tutti dal glicoso, come risulta dallo schema riportato in fig. 2.

Nella biosintesi degli acidi uronici il glicoso viene attivato ad uridindifosfoglicoso (UDP-glicoso), e quindi ossidato ad ac. UDP-glicuronico ad opera di un enzima, la UDP-glicosodeidrogenasi, che costituisce uno dei punti in cui la sintesi dei glicosaminoglicani può essere regolata. Dall'ac. UDP-glicuronico deriva per decarbossilazione l'UDP-xiloso. Dall'UDP-glicoso, ad opera di una epimerasi, deriva l'UDP-galattoso, precursore del cheratansolfato.

Sempre partendo dal glicoso, utilizzando la glutammina come donatrice del gruppo aminico, si arriva alla sintesi della glicosamina, che viene dapprima acetilata, poi attivata ad UDP-acetilglicosamina, e quindi epimerizzata ad UDP-acetilgalattosamina.

Sembra ormai dimostrato che la sintesi della parte proteica della macromolecola precede quella del polisaccaride, anche se non si esclude che la proteina possa venir completata dopo che si è iniziato il processo di attacco alla catena glicidica. Alla proteina preformata vengono uniti, ad uno ad uno, i monosaccaridi costituenti la regione del legame e quindi quelli costituenti la catena polisaccaridica. Queste reazioni vengono catalizzate da glicosiltransferasi altamente specifiche.

Nella biosintesi del condroitinsolfato (fig. 3) è stato dimostrato che, dopo l'azione della xilosiltransferasi, che forma un legame glicosidico tra lo xiloso e l'ossidrile della serina, intervengono due galattosiltransferasi distinte e quindi una prima glicuroniltransferasi; la polimerizzazione della catena avviene poi per l'intervento alternato della N-acetilgalattosaminiltransferasi e di una seconda glicuroniltransferasi. L'azione alterna dei due enzimi deriva dal fatto che il primo agisce solo quando la catena preformata ha, quale estremità non riducente, l'ac. glicuronico, il secondo trasferisce l'ac. glicuronico solo quando la catena preformata ha, come estremità non riducente, la N-acetilgalattosamina.

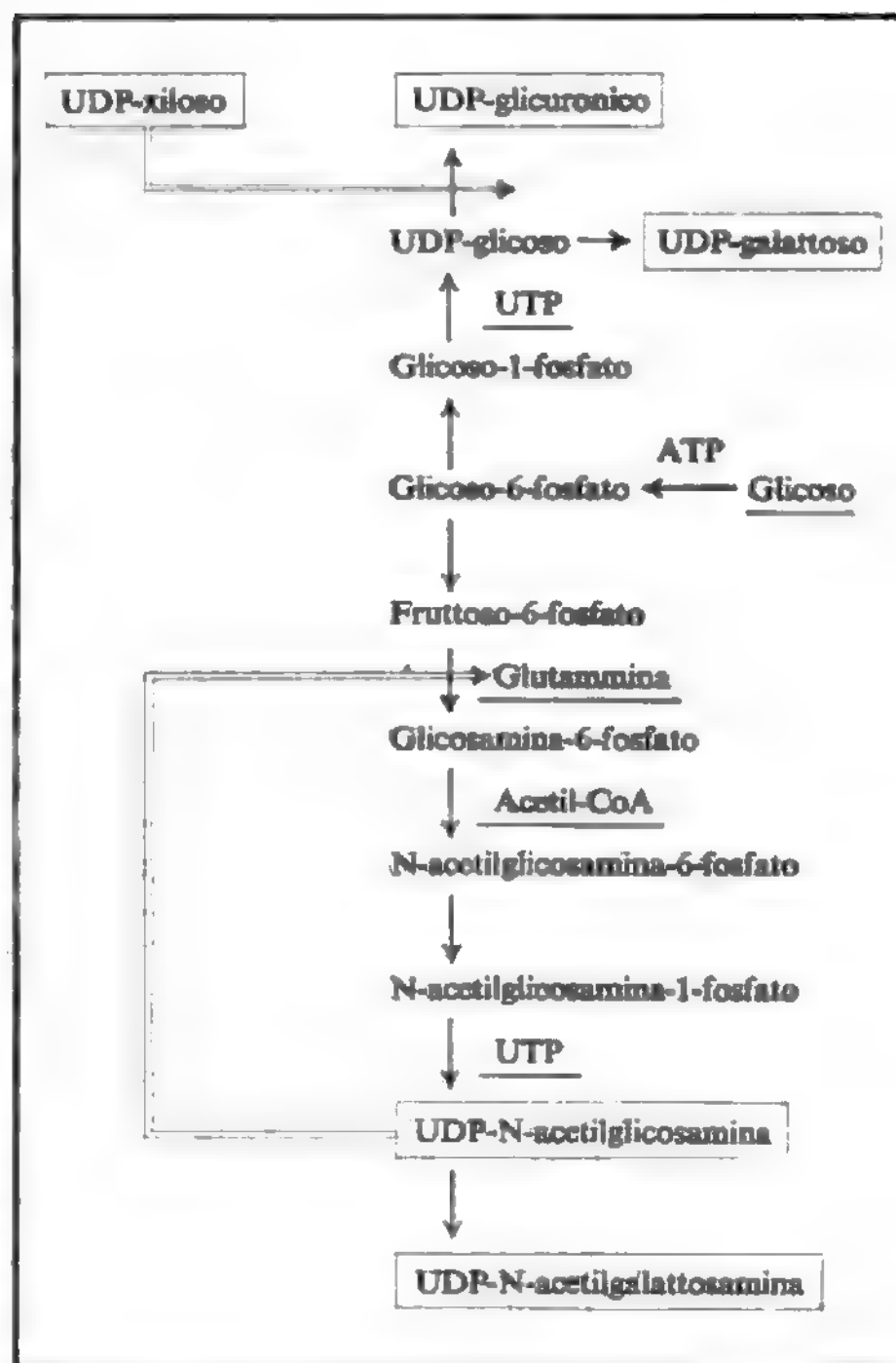



Fig. 2. Biosintesi dei precursori dei glicosaminoglicani.

Scarse sono le notizie circa il meccanismo che interrompe l'allungamento della catena. È noto che l'ac. glicuronico non può essere trasferito alle catene che contengono, quale estremità non riducente, la N-acetilgalattosamina-4-solfato. Questo potrebbe essere però un meccanismo particolare e la ragione della interruzione dell'allungamento della catena potrebbe risiedere semplicemente nel fatto che la macromolecola preformata si allontana dalle membrane sulle quali sono presenti le glicosiltransferasi. Meccanismi simili intervengono nella formazione di tutti i tipi di glicosaminoglicani.

L'introduzione dei gruppi solforici nel polisaccaride avviene ad opera di solfotransferasi le quali trasferiscono i radicali dal «solfato attivo» o 3'-fosfoadenosin-5'-fosfosolfato (PAPS) ai monosaccaridi accettori.

Sembra sicuro che tale processo inizi quando la catena polisaccaridica ha raggiunto un certo grado di polimerizzazione, anche se la presenza di monosaccaridi solforati è stata dimostrata in numerosi tessuti.

Sono state dimostrate diverse solfotransferasi la cui specificità non è però molto elevata.

Un discorso a parte meritano le modificazioni cui vanno incontro le catene polisaccaridiche di eparina ed eparansolfato durante la loro biosintesi. È stato dimostrato che la crescita delle catene avviene per l'aggiunta sequenziale di ac. UDP-glicuronico e N-acetilglicosamina; una volta che la catena si è formata una parte dei gruppi aminici vengono deacetilati e successivamente solforati. Interviene quindi il processo di epimerizza-

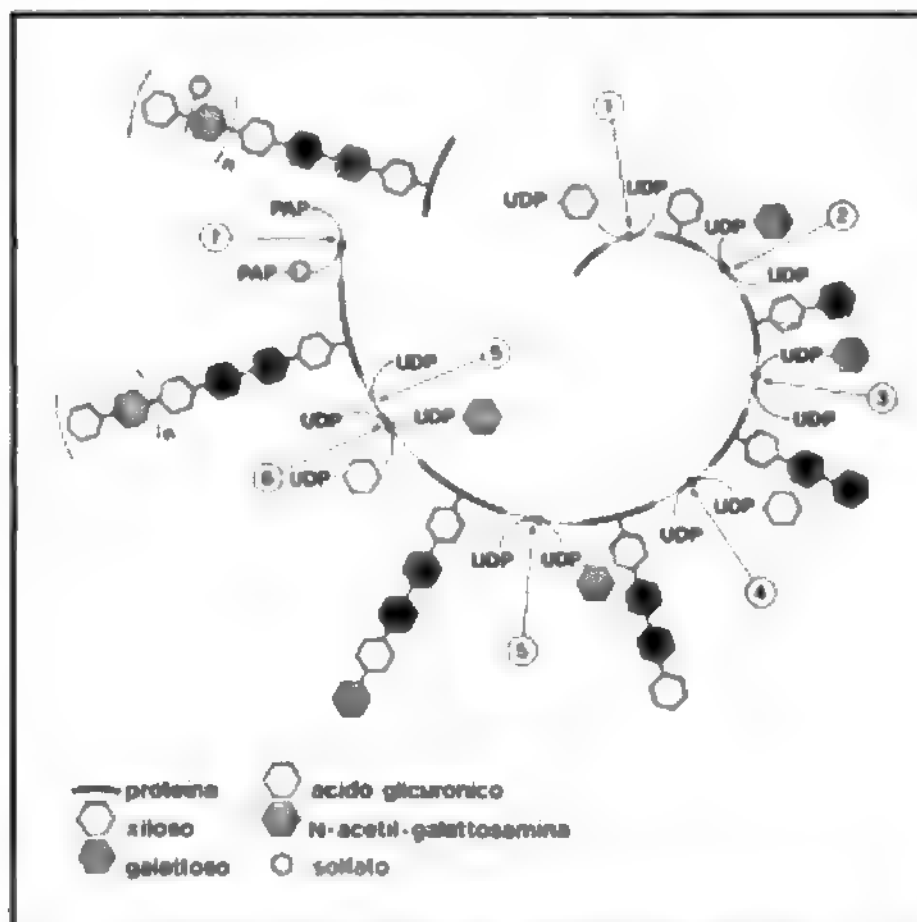



Fig. 3. Biosintesi della catena del condroitin-4-solfato. 1) Xil-transferasi; 2) Gal-transferasi I; 3) Gal-transferasi II; 4) GlcUA-transferasi I; 5) GalNAc-transferasi; 6) GlcUA-transferasi II; 7) solfotransferasi. *(Da L. Roden, ridisegnata).*

zione di un certo numero di residui di ac. glicuronico ad ac. iduronico; quest'ultima reazione è strettamente correlata con l'introduzione dei residui solfati in posizione C-6 della glicosamina e C-2 dell'ac. iduronico.

Anche nella biosintesi del dermatansolfato la formazione dell'ac. iduronico avviene per epimerizzazione dell'ac. glicuronico già incorporato nella catena polisaccaridica.

Per quanto riguarda la sede cellulare di sintesi dei glicosaminoglicani è noto che la parte proteica viene sintetizzata a livello del reticoloendoplasma rugoso; l'aggiunta delle unità monosaccaridiche sembra avvenire, ad opera delle glicosiltransferasi, mentre la proteina preformata attraversa i canali del reticoloendoplasma liscio e si accumula nelle vescicole dell'apparato del Golgi, prima di essere espulsa dalla cellula. È molto probabile che il primo monosaccaride venga unito alla proteina quando ancora questa è legata ai ribosomi.

La regolazione del metabolismo dei glicosaminoglicani costituisce un problema sul quale per ora si hanno notizie molto scarse.

Due meccanismi di regolazione sono stati descritti a livello della sintesi degli UDP-zuccheri: il primo riguarda il controllo esercitato sulla UDPG-deidrogenasi dall'UDP-xiloso; il nucleotide inibisce l'enzima con meccanismo di tipo *feedback*, ed è quindi in grado di regolare la sintesi dell'ac. UDP-glicuronico e dell'UDP-xiloso stesso. Il secondo meccanismo è costituito dall'inibizione che la UDP-N-acetilglicosamina esercita sulla sintesi della glicosamina-6-fosfato a partire da glutammina e fruttoso-6-fosfato. Questi controlli regolano la sintesi dell'ac. UDP-glicuronico e delle UDP-N-acetilesosamine, che, com'è noto, costituiscono i precursori dai quali si formano tutti i glicosaminoglicani eccetto il cheratansolfato.

Un altro livello al quale, probabilmente, si esercitano meccanismi di regolazione è rappresentato dalla sintesi della proteina accettrice e delle proteine enzimatiche (glicosiltransferasi e solfotransferasi) e dalla disposizione di queste ultime sulle membrane del reticoloendoplasma.

È stato anche dimostrato che i cationi Na^+, K^+, Mg^{2+} e Mn^{2+} sono dei fattori necessari per la sintesi dei glicosaminoglicani. In particolare, l'assenza di Mn^{2+} dalla dieta del pulcino appena nato determina una notevole riduzione della sintesi dei glicosaminoglicani e, soprattutto, del condroitin-4- e 6-solfato. Altri fattori regolatori sui quali, per ora, si hanno conoscenze incomplete sono costituiti dagli ormoni e dalle influenze che la matrice extracellulare esercita sulla produzione intracellulare di glicosaminoglicani.

Catabolismo

Il normale catabolismo dei proteoglicani è dovuto all'intervento di un insieme di enzimi lisosomali capaci di rompere le catene glicidiche e proteiche e di rimuovere i gruppi solforici. La sequenza delle reazioni che portano alla demolizione della macromolecola non è, fino ad ora, ben nota; si può, comunque, ritenere che una batteria di esoglicosidasi specifiche rimuova sequenzialmente i monosaccaridi costituenti, iniziando dall'estremità non riducente; contemporaneamente, agirebbero delle endoglicosidasi capaci di rompere i legami interni della catena glicidica. La demolizione verrebbe completata dall'intervento di solfatasi e di proteasi. Molti enzimi degradativi dei proteoglicani sono stati identificati nei tessuti animali; il più noto è, senz'altro, la ialuronidasi, un'endoglicosidasi che agisce sul legame tra galattosamina e ac. glicuronico, ma sono state messe in evidenza anche numerose esoglicosidasi (β-glicuronidasi, β-N-acetilesosaminidasi, β-galattosidasi, β-xilosidasi, α-iduronidasi, etc.) e solfatasi specifiche per le diverse posizioni in cui possono essere localizzati i radicali solforici.

La maggior parte delle conoscenze che oggi abbiamo sui processi catabolici dei proteoglicani deriva dagli studi che sono stati condotti su un gruppo di malattie genetiche: le mucopolisaccaridosi (v.), caratterizzate da un abnorme accumulo nei tessuti e da una elevata escrezione urinaria di glicosaminoglicani parzialmente degradati. Tali malattie sono dovute ad alterazioni del normale catabolismo dei proteoglicani, conseguenti al difetto di uno o più enzimi degradativi. Le alterazioni enzimatiche che sono alla base delle diverse forme di mucopolisaccaridosi sono state identificate, ed è stato quindi possibile correlare il tipo di glicosaminoglicano accumulato con il difetto degradativo. Dall'insieme dei dati ottenuti in seguito a queste ricerche sono state ricostruite indirettamente le normali sequenze cataboliche di numerosi glicosaminoglicani.

Ruolo biologico

Come già accennato all'inizio, i proteoglicani sono costituenti essenziali delle matrici extracellulari e sono quindi particolarmente abbondanti nei tessuti in cui gli spazi extracellulari sono ampi, quali cartilagine, pelle, cornea, pareti vasali, ma sono pure presenti negli spazi intercellulari di tutti gli organi e tessuti. Insieme al collagene (v.) e all'elastina (v.), essi svolgono la funzione di sostegno, tipica di tutti i connettivi.

Non è noto quale significato rivesta, da questo punto di vista, la diversa composizione in glicosaminoglicani dei diversi tessuti; si sa, comunque, che molti proteoglicani sono in grado di interagire con il collagene legando tra di loro, in modo più o meno saldo, le fibre, e ordinandone l'orientamento. La rete che risulta da tali interazioni, oltre che svolgere un ruolo di sostegno, è in grado di regolare il flusso di molecole diffusibili agendo da filtro, e quindi influenzando i meccanismi che si verificano a livello di ogni singola cellula. La particolare idrofilia dei proteoglicani è, inoltre, in grado di trattenere nella rete l'acqua; nei tessuti propriamente di sostegno, quali la cartilagine, la prevalente presenza di proteoglicani contenenti condroitinsolfato esalta questa proprietà che conferisce al tessuto elasticità e resistenza alla compressione.

È interessante ricordare che, in funzione dell'invecchiamento, i proteoglicani cartilaginei vanno incontro a una diminuzione del condroitinsolfato e a un aumento del cheratansolfato; quest'ultimo ha una minore capacità di trattenere acqua, il che può spiegare la minore elasticità dei tessuti cartilaginei nell'anziano.

I proteoglicani sono dei polianioni sostanzialmente immobilizzati nei tessuti, e sono quindi in grado di concentrare nelle loro vicinanze dei contro-ioni, determinando nel tessuto una pressione osmotica positiva. Di particolare interesse è l'alta affinità che i proteoglicani mostrano nei confronti del calcio; questa proprietà indica che tali macromolecole intervengono, con ogni probabilità, nei processi di calcificazione, con meccanismi che non sono fino ad ora ben noti.

Altri ruoli biologici attribuiti ai proteoglicani delle matrici extracellulari concernono la riparazione delle ferite, la concentrazione delle urine nel rene, l'accumulo e il rilascio delle amine biogene, il mantenimento delle cornee nello stato trasparente, la regolazione delle attività degli enzimi lisosomali, la lubrificazione delle articolazioni, l'inibizione della formazione dei trombi.

Del tutto particolari sono le proprietà dell'eparina, che possiede attività anticoagulante ed antilipemica: la prima dovuta all'interazione con l'antitrombina III, la seconda alla formazione di un complesso attivo con la lipoproteinlipasi. Oltre all'eparina, anche l'eparansolfato e il dermatansolfato mostrano attività anticoagulante: si ritiene, anzi, che questi polisaccaridi abbiano una funzione prevalente nel mantenere la fluidità del sangue agendo come anticoagulanti legati alle pareti vasali. In queste sedi, dermatansolfato ed eparansolfato agirebbero anche quali recettori per le LDL (lipoproteine a bassa densità) intervenendo, quindi, nella regolazione del metabolismo lipidico.

Abbiamo già ricordato che i glicosaminoglicani sono componenti ubiquitari delle superfici cellulari. Relativamente scarse sono le conoscenze sull'organizzazione strutturale e sul ruolo funzionale dei glicosaminoglicani in queste sedi; è noto che sulle membrane, oltre all'eparansolfato che per primo è stato identificato, sono presenti ac. ialuronico, condroitin-4- e 6-solfato, dermatansolfato; e si ritiene che, come nei tessuti connettivi (v. CONNETTIVO TESSUTO), tali glicosaminoglicani si trovino legati ad una parte proteica.

Per quanto riguarda il ruolo biologico dei proteoglicani legati alla superficie esterna delle membrane, si vanno accumulando evidenze che indicano che tali macromolecole sono implicate direttamente o indirettamente in meccanismi fondamentali, quali: la differenziazione, la divisione cellulare, l'adesione tra cellula e cellula, il riconoscimento tra cellula e legandi diversi, la trasformazione maligna.

Bibliografia

De Luca G., Balduini C. *et al.*, in Robert L., Robert B. eds., *Frontiers of Matrix Biology*, III, 1976, Karger, Basel, p. 202.
Kennedy J. F., *Proteoglycans: Biological and Chemical Aspects in Human Life*, 1979, Elsevier, Amsterdam.
Muir H., Hardingham T. E., in Whelan W. J. ed., *Biochemistry of Carbohydrates*, 1975, Butterworths, London, p. 153.
Muir H., in Sakoloff L. ed., *The Joints and Synovial Fluid*, II, 1980, Academic Press, New York, p. 27.
Roden L., in Lennarz W. J. ed., *The Biochemistry of Glycoproteins and Proteoglycans*, 1980, Plenum, New York, p. 267.
Roden L., Horowitz M. I., in Horowitz M. I., Pigman W. eds., *The Glycoconjugates*, II, 1978, Academic Press, New York, p. 3.

CESARE BALDUINI

MUCOPOLISACCARIDOSI

F. *mucopolisaccharidoses.* - I. *mucopolisaccharidoses.* - T. *Mucopolysaccharidosen.* - S. *mucopolisacaridosis.*

SOMMARIO

Definizione e generalità

Hunter, nel 1917, e Hurler, nel 1919, hanno descritto i primi quattro casi, di cui due fratelli, di gravi deformazioni ossee multiple riferibili alle mucopolisaccaridosi. Tale termine è stato introdotto, nel 1952, da Brante in base alla natura mucopolisaccaridica del materiale accumulato nei tessuti di questi soggetti, sostituendo quello precedente di «gargoilismo» che si riferiva all'aspetto dismorfico del viso. Nel 1957, Dorfman e Lorincz hanno confermato il difetto di degradazione dei mucopolisaccaridi documentando un'aumentata eliminazione urinaria di questi composti. In realtà, il termine m. non è appropriato, in quanto il materiale accumulato è di natura mista mucopolisaccaridica e lipidica. La correlazione tra differenti fenotipi clinici e il tipo di mucopolisaccariduria ha condotto McKusick alla classificazione numerica in cinque tipi. Nel 1966 e nel 1972 sono stati individuati, rispettivamente, il tipo VI ed il tipo VII. Si ricorda che il tipo V è vacante in quanto corrisponde al tipo I (MPS I S, sindrome di Scheie).

Per i rapporti con le mucolipidosi, cioè le malattie lisosomali con accumulo intracellulare di mucopolisaccaridi e di lipidi, senza aumento della mucopolisaccariduria, v. MUCOLIPIDOSI.

L'ultima tappa della sistemazione nosologica di questo gruppo di malati è quella enzimatica, corrispondente all'identificazione dei singoli difetti degli enzimi lisosomali deputati alla degradazione dei mucopolisaccaridi (v. LISOSOMALI MALATTIE). La correlazione tra difetto enzimatico e aspetto clinico ha introdotto, infine, il concetto di allelismo multiplo per ogni tipo di m. e quello di composto genetico, ossia di soggetti con due differenti mutazioni alleliche. In base a queste recenti acquisizioni, l'attuale classificazione delle m. è quella presentata nella tab. I.

I mucopolisaccaridi sono una classe molto eterogenea di macromolecole glicidiche di notevole interesse biologico, la cui nomenclatura è ancora confusa. I termini di glicosaminoglicani (GAG) e di esosaminoglicani sono attualmente i più usati e sono sinonimi di mucopolisaccaridi acidi. Si ritiene che i mucopolisaccaridi siano costituiti da molecole molto lunghe in cui si ripetono delle unità disaccaridiche costituite da un aminozucchero (glicosamina e galattosamina) e da un ac. uronico (ac. D-glicuronico e ac. iduronico).

I principali mucopolisaccaridi acidi sono i seguenti: *a*) condroitinsolfato B o dermatansolfato (DS): è costituito da N-acetilgalattosamina-4-solfato, ac. iduronico e ac. glicuronico. Partecipa alla formazione e all'orientamento delle fibre collagene; *b*) eparansolfato (HS): possiede unità che si alternano costituite da un ac. uronico (ac. glicuronico, ac. iduronico, ac. iduronico solfato) e da glicosamina solfata o acetilata; *c*) cheratansolfato (KS) è costituito da N-acetilgalattosamina, N-acetilglicosamina e galattoso. È presente nella cornea, nella cartilagine e nel nucleo polposo.

V. anche: MUCOPOLISACCARIDI.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE MUCOPOLISACCARIDOSI

Denominazione		Genetica	Difetto enzimatico	MPS urinari
MPS I H	sindrome di Hurler	omozigote per il gene MPS I H	α-L-iduronidasi	DS e HS
MPS I S	sindrome di Scheie	omozigote per il gene MPS I S	α-L-iduronidasi	DS e HS
MPS I H/S	composto Hurler-Scheie	composto genetico di MPS I H e I S	α-L-iduronidasi	DS e HS
MPS II grave	sindrome di Hunter grave	emizigote per il gene legato all'X	iduronato-solfatasi	DS e HS
MPS II lieve	sindrome di Hunter lieve	emizigote per l'allele legato all'X per la forma lieve	iduronato-solfatasi	DS e HS
MPS III A	sindrome di Sanfilippo A	omozigote per il gene Sanfilippo A	eparan-N-solfato-solfatasi	HS
MPS III B	sindrome di Sanfilippo B	omozigote per il gene Sanfilippo B	N-acetil-α-D-glicosaminidasi	HS
MPS III C	sindrome di Sanfilippo C	omozigote per il gene Sanfilippo C	acetil-CoA: α-glicosaminide N-acetiltransferasi	HS
MPS III D	sindrome di Sanfilippo D	omozigote per il gene Sanfilippo D	N-acetilglicosamina-6-solfato-solfatasi	HS
MPS IV	sindrome di Morquio	omozigote per il gene Morquio	esosamino-6-solfatasi	KS
MPS VI severa	sindrome di Maroteaux-Lamy grave	omozigote per il gene Maroteaux-Lamy (M-L)	arilsolfatasi B	DS
MPS VI intermedia	sindrome di Maroteaux-Lamy intermedia	omozigote per l'allele al *locus* M-L o composto genetico	arilsolfatasi B	DS
MPS VI lieve	sindrome di Maroteaux-Lamy lieve	omozigote per l'allele al *locus* M-L	arilsolfatasi B	DS
MPS VII	deficit di β-glicuronidasi	omozigote per il gene mutante al *locus* della β-glicuronidasi	β-glicuronidasi	DS e HS

Mucopolisaccaridosi tipo I

Sindrome di Hurler

La malattia si manifesta entro il 1° anno di vita con alterazioni morfologiche e con progressivo deterioramento fisico e psichico. Il dismorfismo facciale è impressionante: orecchie ispessite, labbra grosse, naso a radici allargate, sopracciglia folte e confluenti. Si rilevano costantemente: irsutismo, deformità toracica, cifosi dorsolombare, riduzione della motilità articolare, addome globoso con ernia ombelicale e/o inguinale, ipoacusia e opacità corneale, epatosplenomegalia (fig. 1). Dopo il 2°-3° anno l'accrescimento staturale è pressoché assente. Sono frequenti le infezioni a carico delle prime vie aeree. L'*exitus* avviene generalmente entro il primo decennio di vita.

Le alterazioni radiologiche sono caratteristiche: cranio allungato, frequentemente scafocefalo, con sella turcica deformata a mestolo; ispessimento della teca; coste iperplastiche all'estremo sternale; clavicole conformate a clava; corpi vertebrali ovoidi e deformazioni a colpo d'unghia di L_1 e L_{II} per ipoplasia della parte anterosuperiore; ali iliache con tetti acetabolari sfuggenti e insufficienti; *coxa valga*; scarso modellamento diafisario delle ossa lunghe; metacarpi e metatarsi tozzi e ipoplastici all'estremo prossimale. Sul piano biologico si osservano linfociti con granulazioni azzurrofile (*anomalia di Alder*), o con vacuoli centrati da una granulazione (*cellule di Gasser*) o con vacuoli vuoti (*cellule di Mittwoch*). Nel midollo sono presenti cellule reticolari con granulazioni basofile (*cellule di Gasser II*) e plasmociti con vacuoli centrati da un punto scuro (*cellule di Buhot*).

La malattia viene ereditata in modo autosomico recessivo. La frequenza dei malati è stata calcolata nella Colombia britannica in ca. 1/100.000 nati e quella dei portatori in ca. 1/150 soggetti.

Il difetto metabolico è costituito dal deficit della α-L-iduronidasi con conseguente difetto di degradazione dell'ac. iduronico contenuto nel dermatansolfato e nell'eparansolfato. Il dosaggio enzimatico nei leucociti e nei fibroblasti è il criterio diagnostico di sicurezza.

La diagnosi prenatale è stata eseguita mediante il dosaggio enzimatico sulle cellule coltivate di liquido amniotico.

Sindrome di Scheie

Scheie e coll. hanno riferito, nel 1962, di soggetti adulti con caratteristiche morfologiche delle m., grave opacità corneale, glaucoma, limitazioni articolari soprattutto alle mani con sindrome del canale carpale, compromissione cardiaca (stenosi o insufficienza aortica).

La statura e l'intelligenza sono normali. La frequenza della malattia è stata valutata, sempre nella Colombia britannica, intorno a 1/500.000 nati.

L'ereditarietà è di tipo autosomico recessivo. Il difetto enzimatico è lo stesso della sindrome di Hurler da cui si differenzia solo per l'aspetto clinico.

Poiché si tratta di soggetti adulti con normale intelligenza, si pongono i problemi chirurgici della correzione della sindrome del canale carpale, dell'opacità corneale, del glaucoma e della malattia valvolare cardiaca.

Composto Hurler-Scheie

Questi soggetti hanno un fenotipo intermedio tra la sindrome di Hurler e la sindrome di Scheie. La sopravvivenza va, infatti, oltre il 20° anno, ma si hanno: nanismo,

A B C

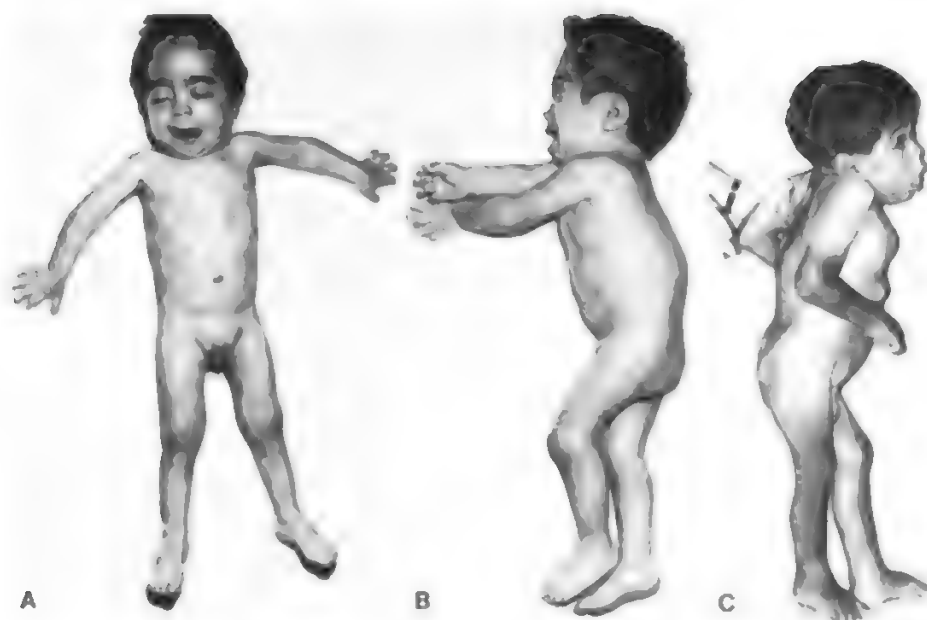



Fig. 1. *A* e *B*) Bambino di un anno affetto da sindrome di Hurler. Sono evidenti i lineamenti grossolani, l'irsutismo, l'ernia ombelicale, la cifosi dorso-lombare e la riduzione della motilità articolare. C) Bambino di sei anni affetto da sindrome di Hurler in cui sono accentuate le caratteristiche morfologiche del caso precedente.

ritardo mentale, disostosi multipla, opacità corneale, epatomegalia, compromissione valvolare cardiaca. Caratteristiche sarebbero le cisti aracnoidee, di proporzioni tali da dare importanti segni neurologici (cecità, blocco della circolazione liquorale, etc.).

I composti genetici Hurler-Scheie ereditano, verosimilmente, un allele mutante dal padre e un differente allele mutante dalla madre. Tenendo presente la frequenza delle due sindromi alleliche, la frequenza del composto genetico dovrebbe essere di 1/115.000 nati, ossia quasi quella della sindrome di Hurler.

La diagnosi differenziale rispetto alla sindrome di Hurler e a quella di Scheie è possibile solo in base ai criteri clinici.

Mucopolisaccaridosi tipo II

Sindrome di Hunter

In genere è sempre meno grave della sindrome di Hurler. Le sue manifestazioni sono: dismorfismo facciale, nanismo, limitazioni articolari e ritardo mentale. L'opacità corneale compare solo nei casi che vivono più a lungo. In alcuni casi è stata osservata retinite pigmentosa. Altre manifestazioni sono: idrocefalo, sordità, cardiomiopatia e artrite. Esistono forme lievi e forme gravi anche nell'ambito di una stessa famiglia. Alcuni casi raggiungono l'età adulta; spesso l'*exitus* avviene, tuttavia, entro il 15° anno.

Gli aspetti ematologici sono quelli della sindrome di Hurler. Sul piano radiologico, le alterazioni sono più lievi di quelle riferite nella sindrome di Hurler. L'enzima deficitario è la iduronato-solfatasi deputata alla degradazione dell'iduronato-solfato presente nel DS e nell'HS. L'ereditarietà è recessiva, legata al sesso.

Probabilmente esistono diverse mutazioni allo stesso *locus* del cromosoma X responsabili delle diverse espressioni cliniche della malattia. Le eterozigoti per il gene Hunter sono normali, in quanto hanno due popolazioni cellulari, di cui una con il gene normale e una con il gene Hunter. I rarissimi casi di femmine con sindrome di Hunter sarebbero spiegati dalla selezione *in vivo* delle cellule con il gene Hunter. La diagnosi è enzimatica, mediante il dosaggio della iduronato-solfatasi nel siero o nei leucociti o nelle cellule coltivate. I quadri clinici e radiologici e la mucopolisaccariduria elevata con prevalenza di HS rispetto a DS sono elementi differenziali orientativi nei confronti del deficit di α-iduronidasi.

La diagnosi prenatale è possibile mediante il dosaggio enzimatico sulle cellule coltivate di liquido amniotico.

Mucopolisaccaridosi tipo III

Sindrome di Sanfilippo

L'esordio è più tardivo rispetto alle m. tipo I e II. Verso il 2° anno di vita, si assiste a una regressione delle precedenti acquisizioni psicomotorie e alla comparsa delle caratteristiche alterazioni morfologiche del viso (fig. 2). Il difetto staturale, le limitazioni articolari e l'epatomegalia rimangono modeste. L'opacità corneale è generalmente assente. Può esistere degenerazione pigmentaria retinica.

I segni radiologici sono scarsi: a livello del rachide può esistere una deformazione ovoidale delle vertebre; in genere, è scomparsa la normale lordosi lombare. Caratteristica è l'osteoporosi a larghe maglie dello scheletro delle mani.

Esistono quattro diversi difetti enzimatici che sono responsabili dello stesso quadro clinico, per cui biochimicamente si distinguono i tipi A, B, C, D dovuti rispettivamente al deficit di eparan-N-solfato-solfatasi, N-acetil-α-D-glicosaminidasi, acetil-CoA: α-glicosaminide N-aceltiltransferasi, N-acetilglicosamina-6-solfato-solfatasi. La forma di gran lunga più frequente è di tipo A.

Probabilmente, come per le altre m., esistono forme alleliche di ciascuno dei quattro tipi che determinano l'ampia variabilità clinica della malattia. È importante sottolineare che, nella sindrome di Sanfilippo, la mucopolisaccariduria può essere normale. I casi sospetti clinicamente e radiologicamente richiedono, pertanto, il dosaggio enzimatico su siero, leucociti o cellule coltivate.

La diagnosi prenatale è stata eseguita per il tipo A ed è teoricamente possibile per gli altri tre tipi.

Mucopolisaccaridosi tipo IV

Sindrome di Morquio

La compromissione scheletrica associata a normale intelligenza è l'elemento fondamentale della m. tipo IV o sin-

Fig. 2. Coppia di fratelli affetti da sindrome di Sanfilippo. Il dismorfismo è meno evidente che nelle altre forme di m.

drome di Morquio, dal nome dell'A. che, nel 1929, descrisse una famiglia di origine svedese in cui i genitori erano cugini primi e quattro figli erano affetti. Clinicamente, la diagnosi della malattia si fa nel 2° anno di vita e si basa sui seguenti elementi: nanismo; dismorfia facciale, caratterizzata, essenzialmente, dalla protrusione della mascella inferiore; petto carenato; cifosi; deviazione cubitale delle mani; tronco corto; valgismo delle ginocchia; collo particolarmente corto, cosicché il capo sembra poggiare direttamente sulle spalle.

L'opacità corneale e la sordità possono comparire tardivamente. Le anomalie linfocitarie sono incostanti. Frequenti sono le complicazioni neurologiche conseguenti all'assenza o alla grave ipoplasia della II vertebra cervicale, cause della sublussazione dell'atlante. Le manifestazioni della mielopatia possono essere acute, subacute o croniche, e possono esordire precocemente o tardivamente. Altre complicazioni sono quelle cardiorespiratorie, dovute all'alterazione della gabbia toracica, e quelle valvolari cardiache. Esistono forme severe che non superano il 2°-3° decennio di vita e forme meno gravi compatibili con l'età adulta. Le manifestazioni radiologiche sono: sterno proiettato in avanti, con angolatura al passaggio del manubrio; platispondilia (in proiezione laterale gli estremi anteriori degli spondili assumono aspetto linguiforme); ali iliache aperte in fuori, squadrate, di aspetto tozzo, con tetti acetabolari slargati ed irregolari; alterazioni in corrispondenza delle epifisi, che appaiono irregolari, e delle metafisi, che appaiono svasate; valgismo delle ginocchia; metatarsi, falangi e metacarpi tozzi ed irregolari; nuclei di ossificazione rimpiccioliti e deformati.

Il difetto metabolico, ereditato in modo autosomico recessivo, consiste nel difetto dell'enzima che idrolizza l'N-acetilgalattosamina presente nel cheratansolfato (N-acetil-galattosamina-solfatasi). Poiché il cheratansolfato è presente solo nella cartilagine, nel nucleo polposo e nella cornea, il difetto enzimatico determina accumulo solo in queste sedi.

Gli elementi diagnostici sono costituiti dall'aumentata eliminazione urinaria di cheratansolfato e dalla dimostrazione del difetto enzimatico nei fibroblasti coltivati. Occorre ricordare che l'escrezione del cheratansolfato diminuisce con l'età, e che esistono casi di Morquio non escretori di KS.

Mucopolisaccaridosi tipo VI

Sindrome di Maroteaux-Lamy

Il difetto staturale si instaura precocemente, verso il 2°-3° anno di vita, contemporaneamente al dismorfismo facciale, alla cifosi lombare, al petto carenato e al valgismo delle ginocchia. L'opacità corneale e la riduzione della motilità articolare sono di grado elevato. L'intelligenza è normale. Le alterazioni leucocitarie sono abbastanza costanti. Esistono diversi gradi di severità della malattia con gradi parallelamente diversi di sopravvivenza.

L'aspetto radiologico è quello del nanismo polidistrofico. Le ossa lunghe degli arti presentano diafisi grossolane e zone limitanti diafisarie a struttura irregolare. I centri di ossificazione carpale appaiono ipoplasici e irregolari nel loro contorno. I metacarpi sono deformati per ipoplasia dell'estremo prossimale e irregolarità dell'estremo falangeo. Gli estremi prossimali femorali presentano valgismo dei colli. Il rachide presenta, in proiezione laterale, riduzione di altezza dei corpi vertebrali, con accenno alla deformazione a zoccolo per ipoplasia anteriore e superiore in corrispondenza dei primi spondili lombari e dell'ultimo dorsale.

La trasmissione ereditaria è autosomica recessiva. Il difetto di degradazione dei mucopolisaccaridi è a livello della degradazione del dermatansolfato per deficit dell'arilsolfatasi B. Probabilmente esistono due o più alleli mutanti al *locus* della sindrome di Maroteaux-Lamy responsabili dell'ampia variabilità clinica. L'aumentata eliminazione urinaria di dermatansolfato è un elemento diagnostico che deve essere confermato dal dosaggio enzimatico sui leucociti o sulle cellule coltivate.

La diagnosi prenatale è possibile, ed è stata eseguita.

Mucopolisaccaridosi tipo VII

Il genotipo corrispondente al deficit di β-glicuronidasi, definito m. VII, è molto variabile. Si tratta di una forma molto rara, in quanto ne sono stati riportati 12 casi in 5 anni. Costanti sono l'aumentata mucopolisaccariduria e il dismorfismo facciale.

L'ereditarietà è autosomica recessiva.

La β-glicuronidasi può essere dosata nei leucociti o nei fibroblasti coltivati. Non è stata eseguita, finora, la diagnosi prenatale.

Bibliografia

Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 1978, McGraw-Hill, New York.

ROSANNA GATTI

MUCOPROTEINE: V. GLICOPROTEINE (VII, 395; 403).

MUCORMICOSI

F. *mucormycoses*. - I. *mucormycoses*. - T. *Mucormykosen*. - S. *mucormicoses*.

Con il termine *mucormicosi* (o *ficomicosi*) si definiscono le sindromi cliniche causate da miceti appartenenti a diverse famiglie dell'ordine *Mucorales*, con particolare riguardo alla famiglia delle *Mucoraceae* comprendente i generi *Absidia*, *Mucor* e *Rhizopus*.

Le m. sono processi molto invasivi; le ife invadono i vasi sanguigni, provocando trombosi emorragiche e infarti; e, successivamente, coinvolgono anche i tronchi nervosi.

I *Mucorales* sono miceti assai diffusi in natura, che si sviluppano comunemente sulla frutta, sul pane, e anche nel suolo.

In coltura, danno luogo a colonie cotonose, bianco-grigiastre, costituite da ife sprovviste di setti, assai diverse fra loro, sia per grandezza, sia per forma.

La m. è una malattia grave, che si manifesta quasi esclusivamente quando esistono particolari condizioni predisponenti (micosi opportunistica). Non è mai stata dimostrata la possibilità di trasmissione interumana.

La principale condizione favorente è rappresentata dall'acidosi, e quindi, soprattutto, dal diabete mellito, che è la principale causa di acidosi; meno frequentemente esiste un'insufficienza renale, o, nei bambini, una diarrea grave. L'iperglicemia, di per sé stessa, non è un fattore predisponente. È invece documentata l'associazione delle m. con le protratte terapie corticosteroidee, specie nei pazienti leucemici, con linfoma, o sottoposti a trapianto d'organo.

Le principali forme cliniche della m. sono le seguenti: *a*) forma rinocerebrale; *b*) forma polmonare; *c*) forma disseminata; *d*) forma intestinale.

Nella *forma rinocerebrale* il fungo penetra nell'organismo attraverso il palato, la mucosa nasale, o i seni paranasali, e si propaga direttamente attraverso i vasi sanguigni e i nervi, interessando le orbite, la faccia, le meningi e i lobi cerebrali frontali. Sebbene nella maggior parte dei ca. 200 casi descritti in letteratura, si sia avuto un decorso fulminante, della durata di meno di 10 giorni, sono stati riferiti anche dei casi durati parecchie settimane o addirittura dei mesi.

Il quadro clinico è caratterizzato da cefalea monolaterale, irritazione oculare con lacrimazione, epistassi, cellulite dell'orbita o di tutta la faccia, paralisi del II, III, IV, VI paio dei nervi cranici, nonché della prima e seconda branca del V paio, letargia e coma.

Lesioni necrotiche nerastre possono riscontrarsi sul palato duro e sulle mucose nasali. In fase terminale si stabilisce spesso la trombosi della carotide interna.

L'esame del liquor non fornisce generalmente risultati di rilievo, tranne, talora, una moderata pleiocitosi.

Le indagini radiografiche, con particolare riguardo all'arteriografia e alla T.A.C., possono essere utili per localizzare la lesione, ma la diagnosi di natura si può fare solo con l'esame istologico del materiale necrotico. L'esame colturale è spesso negativo, anche partendo da materiale autoptico.

La *forma polmonare* può essere provocata dalla penetrazione aerogena del fungo, oppure può insorgere nel quadro di una forma disseminata. Si manifesta con febbre ed infiltrati broncopneumonici, che tendono progressivamente ad estendersi, nonostante la terapia antibiotica. In altri casi, il quadro clinico ricalca quello dell'infarto polmonare. La diagnosi è difficile. Di nessun ausilio è la coltura dell'espettorato, mentre è fondamentale la biopsia con broncoscopio a fibre ottiche, o a cielo aperto.

La *forma disseminata* è molto rara. Può essere secondaria a quella polmonare. Provoca infarti e ascessi multipli e diffonde soprattutto al S.N.C.

Anche la *forma intestinale* è eccezionale; i casi riferiti in letteratura erano associati a grave malnutrizione, kwashiorkor, amebiasi o uremia. La malattia provoca la formazione di ulcere necrotiche a carico di tutto il tubo digerente, con localizzazioni preferenziali all'ileo terminale e al colon.

Sono stati osservati, infine, casi di *m. localizzata*, per impianto del fungo su ferite chirurgiche o traumatiche o su ustioni.

Il trattamento presuppone in primo luogo la correzione delle condizioni predisponenti. È inoltre necessaria l'asportazione chirurgica del tessuto infetto. L'unico farmaco che abbia dimostrato una certa efficacia è l'anfotericina B per via endovenosa. Si inizia con 0,3 mg/kg/*die* in due dosi; già al 2° giorno si comincia ad aumentare la dose, arrivando rapidamente, in ca. 1 settimana, fino a 1-1,2 mg/kg/*die*. La dose totale è di 30-40 mg/kg in ca. 2-3 mesi.

Bibliografia

Berger C. S., Disque F. C., Tapazian R. G., *Oral. Surg.*, 1975, **40**, 27.
Hammer G. S., Bottone E. J., Hirschman S. Z., *Am. J. Clin. Pathol.*, 1975, **64**, 389.
Meyer R. D., *J.A.M.A.*, 1976, **230**, 446.
Meyer R. D., Armstrong D., *CRC Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 1973, **4**, 421.
Zwas S. T., Czerniak P., *J. Nucl. Med.*, 1975, **16**, 925.

FRANCO SORICE

MUCOSA

F. *muquese*. - I. *mucous membrane*. - T. *Schleimhaut*. - S. *mucosa*.

Con il termine *mucosa* si indica la membrana che riveste la superficie interna di quegli organi cavi i quali, direttamente o indirettamente, abbiano una comunicazione con l'esterno mediante orifizi naturali (quali: bocca, ano, naso esterno, rima palpebrale, etc.). È questo, quindi, il caso degli organi cavi degli apparati digerente, respiratorio e urogenitale, del sacco congiuntivale, delle vie lacrimali, dell'orecchio medio, etc. In corrispondenza degli orifizi naturali la m. si continua direttamente con la cute.

Le m. derivano il loro nome dalla generalizzazione del fatto che molte di esse producono muco il quale entra nella composizione del liquido che umetta costantemente la superficie di tutte le m.

Le m. sono membrane in genere estensibili, elastiche e abbastanza resistenti alle azioni meccaniche, salvo che in qualche particolare zona. L'aspetto della loro superficie varia a seconda delle regioni prese in considerazione: può apparire liscia, vellutata, mammellonata, sollevata in pie-

ghe di altezza variabile. Il microscopio elettronico a scansione ha apportato notevoli contributi in questo senso, mettendo in evidenza i molteplici aspetti che la superficie delle m. può assumere a seconda delle zone e della funzione svolta dalla membrana (atteggiamento a micropliche, variazioni cicliche della componente cellulare superficiale in rapporto alle variazioni delle influenze ormonali, etc.). Il colorito delle m. è variabile dal roseo al rosso-bruno in relazione al loro grado di vascolarizzazione.

Tutte le m. sono costituite da 3 strati: l'epitelio, la membrana basale e la tonaca, o lamina, propria, detta anche corion.

L'*epitelio* di rivestimento della m. ha varia natura a seconda del ruolo che esso svolge nell'ambito della m. che riveste. Così, nelle m. particolarmente esposte ad azioni meccaniche (ad es., bocca, esofago, etc.) esso assumerà la forma pavimentosa stratificata, a volte anche corneificata; là dove deve assolvere a compiti di assorbimento sarà di tipo cilindrico semplice, come nel tenue; là dove, accanto a compiti di protezione, svolge anche compiti di detersione dai detriti sarà di tipo pseudostratificato con ciglia vibratili, come nelle vie aeree superiori, etc. (v. EPITELIALE TESSUTO).

La *membrana basale* è una sottile lamina extracellulare su cui poggia l'ultima delle file cellulari dell'epitelio di rivestimento. Ben evidenziabile da certi metodi istochimici, quali il paS o le impregnazioni argentiche, al microscopio elettronico a trasmissione si dimostra costituita da due porzioni: una, più superficiale, detta *lamina basale*, spessa dai 50 ai 100 nm, finemente filamentosa, aderisce al plasmalemma basale delle cellule epiteliali sovrastanti, da cui viene direttamente elaborata; l'altra, più profonda, detta *lamina reticolare*, formata da una matrice amorfa di natura proteoglicanica e da un irregolare intreccio di fibrille reticolari, è prodotta dai fibroblasti della sottostante lamina propria. Oltre che a funzioni di sostegno, la membrana basale assolve anche a compiti di regolazione degli scambi nutritizi tra l'epitelio e il sottostante connettivo.

La *tonaca*, o *lamina propria*, o *corion*, della m. è costituita da tessuto connettivo, ove, salvo particolari casi, la componente collagene è rappresentata in misura nettamente prevalente rispetto a quella reticolare ed elastica. I fascetti di fibre vi si dispongono, in genere, a formare dei plessi che si intrecciano in tutte le direzioni. La componente cellulare è rappresentata, oltre che dalle normali cellule del connettivo (fibrociti e fibroblasti, istiociti, mastociti, etc.), molto spesso da una quota di cellule linfoidi, che, in particolari sedi, può assumere atteggiamenti e organizzazioni precise (ad es., follicoli solitari o aggregati, tonsille, etc.). La tonaca propria è, salvo qualche raro caso, sede di formazioni ghiandolari esocrine o di loro parti. Esse vi possono assumere le forme più varie, che sono, però, caratteristiche per ogni determinata m. Mediante il loro dotto escretore, le ghiandole immettono sulla superficie della m. un ben determinato tipo di secreto che può essere mucoso, sieroso o misto (v. GHIANDOLE). Spesso, nell'ambito dell'epitelio che riveste dette ghiandole, è frequente il riscontro di particolari tipi cellulari, i quali, grazie ad una ben precisa organizzazione interna, elaborano sostanze che si riversano, non nel lume della ghiandola, ma, o nel circolo sanguigno, o negli spazi intercellulari, svolgendo, quindi, un vero ruolo endocrino o paracrino. Un tale reperto è più frequente nell'ambito della m. gastrointestinale, ma lo si può evidenziare anche nell'apparato respiratorio o in quello urogenitale. (v. anche: PARANEURONI, SISTEMA APUD).

Nella m. dell'apparato digerente, dall'esofago al retto, nella parte più profonda, si trova una sottile lamina, detta *muscularis mucosae*, costituita da due strati muscolari lisci, di cui l'interno a decorso circolare e l'esterno a decorso longitudinale.

La m. può aderire più o meno tenacemente agli strati sottostanti della parete dell'organo cui appartiene. Nel caso in cui l'aderenza sia piuttosto tenue, si forma tra la m. e lo strato sottostante, in genere di natura muscolare, uno strato di connettivo particolarmente lasso, detto *tonaca sottomucosa*, la cui presenza può consentire alla m. di compiere movimenti autonomi rispetto alla restante parete (sollevamenti in pieghe, etc.). Nell'ambito della sottomucosa si repertano, in genere, grossi plessi vascolari e nervosi da cui derivano l'irrorazione e l'innervazione della m. soprastante. A volte, possono esservi contenute ghiandole e formazioni linfoidi.

L'irrorazione della m. è assicurata da una fitta rete di piccole arterie che si ramifica nell'ambito della tonaca propria sino a ridosso della membrana basale, ove si forma un intricato complesso di capillari da cui dipende, per diffusione, la nutrizione dell'epitelio sovrastante. I plessi venoso e linfatico offrono la medesima disposizione e vanno ad alimentare le formazioni principali che hanno sede nella tonaca sottomucosa.

Là dove si ha passaggio tra una m. e la cute, come a livello degli orifizi naturali, si osservano strutture particolari di m. (pseudomucose) che hanno caratteristiche intermedie tra le due.

Per ulteriori particolari si rimanda alle singole voci riguardanti i vari organi cavi.

TINDARO RENDA

MUCOSA DEGENERAZIONE

F. *dégénération muqueuse*. - I. *mucous degeneration*. - T. *schleimige Degeneration*. - S. *degeneración mucosa*.

Sappiamo che i mucopolisaccaridi sono presenti, legati alle proteine, sia entro le cellule (ad es., epiteliali, cellule dette infatti mucipare, caliciformi, cellule di rivestimento delle mucose e nei dotti secernenti delle ghiandole di tipo mucoso), sia nell'interstizio: per es., nel connettivo giovane, ove prevale la sostanza fondamentale amorfa, appunto mucoide, sulle fibre collagene (tessuto mesenchimale embrionale, gelatina di Wharton nel cordone ombelicale, etc.).

Nei luoghi dove si accumula, questo materiale mucopolisaccaridico endocellulare o interstiziale si può mettere bene in evidenza per le reazioni metacromatiche che mostra in comuni prove istologiche o istochimiche, e allora si possono avere esempi fisiologici di una trasformazione mucosa, o mucoide, di cellule o tessuti: le cellule caliciformi sono ghiandole monocellulari a produzione di muco, le quali «degenerano» in parte (cellule merocrine) o completamente (cellule olocrine), trasformandosi nel loro secreto, salvo a essere rigenerate, o dalla loro parte residua nucleata, o da cellule appositamente germinative contigue. Anche l'accumulo di mucopolisaccaridi nel tessuto interstiziale di alcuni organi embrionali, o anche adulti (per es., della mammella in certi stadi funzionali), può essere considerato esempio fisiologico di trasformazione mucosa o mucoide delle cellule e dei tessuti.

Anche in condizioni patologiche, possiamo mantenere questa distinzione fra cellule e interstizio, e parlare di degenerazione mucosa, o mucoide (variante, quest'ultima, forse migliore):

a) *nelle cellule*: aumento di produzione nelle cellule epiteliali delle mucose durante l'infiammazione catarrale

(ove la produzione di muco epiteliale è, di fatto, molto aumentata e caratterizza l'essudato); enorme infarcimento di cellule tumorali, spesso provenienti da tessuti mucosi del tratto intestinale, e in particolare dalla mucosa gastrica, come nei cancri mucosi (detti anche «colloidi») dello stomaco, nei quali le masse tumorali si autodistruggono (salvo a proliferare altrove) in una massa gelatinosa fatta di muco, con scarsi residui delle cellule che lo hanno sintetizzato e secreto. Qualcosa di analogo si può osservare in certi tumori ovarici, e nei rivestimenti epiteliali delle cisti ovariche mucoidi. Cellule tumorali ripiene di muco, ma ancora conservanti il nucleo in una parte periferica del corpo cellulare, sono descritte come cellule «a castone»;

b) *nell'interstizio*: accumulo di mucopolisaccaridi nei cuscinetti dell'intima arteriosa come segno iniziale dell'aterosclerosi (sostanza cromotropa); intorno agli adenomeri di un adenoma, anche benigno, della mammella; nello stroma di lesioni precancerose (*degenerazione elastotica* del derma o della tonaca propria delle mucose); nel mesenchima tumorale di alcuni tumori misti, come quelli della parotide, o dei tumori mixomatosi (simili al mesenchima embrionale), reticoloendoteliomatosi, etc.

c) *nelle cellule e nell'interstizio*: nei casi di mucopolisaccaridosi diffusa, geneticamente condizionati, come, ad es., la sindrome di Hurler: ove, peraltro, il difetto può essere anche della parte proteica del complesso mucopolisaccaridi-proteine (sia nelle cellule, sia nel mesenchima).

V. anche: CELLULARE PATOLOGIA (III, 1465).

MASSIMO ALOISI

MUCOSO TESSUTO

F. *tissu muqueux*. - I. *mucous tissue*. - T. *Schleimgewebe*. - S. *tejido mucoso*.

Il tessuto mucoso fa parte dei tessuti connettivi ed è molto simile al mesenchima, tanto che, in alcuni casi, la sua distinzione da quest'ultimo è più convenzionale che reale. Il rappresentante più tipico del t. m., nei Mammiferi in genere, e nell'uomo in particolare, è la cosiddetta gelatina di Wharton, che costituisce la sostanza fondamentale del cordone ombelicale.

Alcuni AA. ritengono che il t. m. sia presente anche nell'adulto, sebbene in piccola quantità, costituendo la polpa del dente e la sostanza posta tra il labirinto osseo e quello membranoso.

Il t. m. è, come tutti i connettivi, costituito da sostanza fondamentale e da cellule; la sostanza fondamentale contiene essenzialmente, due componenti: una sostanza amorfa, nella quale è presente in quantità più o meno abbondante la mucina, e una trama di fibre collagene. Alle fibre collagene si dà, giustamente, grande importanza, in quanto esse costituiscono uno dei criteri fondamentali, anzi diremmo il più importante, per distinguere il mesenchima dal t. m. Quando compaiono le prime fibrille collagene si può ritenere che il mesenchima tipico abbia già iniziato la sua evoluzione verso forme più mature di tessuto connettivo. I fasci di fibre collagene sono diretti in tutti i sensi costituendo una rete a maglie irregolari. Le cellule sono in gran parte fibroblasti, generalmente di forma stellata e in contatto tra loro mediante i prolungamenti citoplasmatici; è presente anche un piccolo numero di macrofagi.

La gelatina di Wharton (fig. 1) presenta diverso aspetto nei primi e negli ultimi tempi dello sviluppo: nei primi tempi, la sua costituzione corrisponde alla descrizione data sopra; mentre, negli ultimi periodi dello sviluppo, si modifica alquanto; infatti, in seguito all'addensamento delle fibre collagene (Andreassi), si formano vere e proprie lamelle che, intersecandosi fra loro, circoscrivono lacune nelle quali è contenuta la sostanza fondamentale amorfa. Tali sistemi lamellari non sono uniformi, ma hanno caratteristiche varie: infatti, attorno ai vasi ombelicali costituiscono reti più fitte e più serrate, fino a confondersi con l'avventizia vasale, in modo da formare una specie di involucro attorno a ciascun vaso; mentre, nella zona intermedia del cordone, si osservano lacune più ampie che conferiscono una maggiore lassità al tessuto stesso; subito al disotto del rivestimento amniotico, le lamelle, invece, tornano a farsi più fitte.

Fig. 1. Gelatina di Wharton. Cordone ombelicale di feto umano a termine. Colorazione Azan-Mallory. In alto a sinistra si osserva un tratto di parete di un'arteria ombelicale. 400 ×. *(Osservazione Renda).*

Nell'adulto il tessuto che si ritiene mucoso presenta ulteriori caratteri che lo differenziano un po' dal t. m. tipico (basti notare l'orientamento degli odontoblasti nei riguardi della polpa dentaria).

Bibliografia

Andreassi G., *Ric. Morfol.*, 1944, **20**; **21**.
Bloom W., Fawcett D. W., *Trattato di istologia*, 1970, Piccin, Padova.
Ham A. W., *Istologia*, 1980, USES, Firenze.
Laguesse E., *C. R. Assoc. Anatomistes*, 1927, **22**.
von Möllendorff W., *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, 1929, Springer, Berlin.

GIACOMO ANDREASSI*

MUCOVISCIDOSI

Sin.: fibrosi cistica; malattia fibrocistica del pancreas. - F. *mucoviscidose*; *fibrose kystique du pancréas*. - I. *mucoviscidosis*; *cystic fibrosis*; *fibrocystic disease of the pancreas*. - T. *Mukoviszidose*. - S. *mucoviscidosis*

SOMMARIO

Definizione e cenni storici

La mucoviscidosi è la pneumopatia letale geneticamente determinata più frequente nelle popolazioni di origine caucasica, caratterizzata da disfunzione delle ghiandole esocrine e mucose, e con quadro clinico costituito da: iperconcentrazione elettrolitica (Na^+; Cl^-) nel sudore; pneumopatia cronica ostruttiva; insufficienza del pancreas esocrino.

Nella maggioranza dei casi, la prognosi è grave e determinata nel tempo dal progredire delle lesioni polmonari, fino all'insufficienza respiratoria.

Il termine m., introdotto da Farber nel 1945, è più frequentemente usato nella letteratura medica europea, di lingua non anglosassone, in base all'osservazione di un'anomalia generalizzata delle ghiandole esocrine con produzione di muco viscido; nei paesi di lingua anglosassone sono più diffusi i termini di *fibrosi cistica* o *malattia fibrocistica del pancreas.*

Le prime notizie sulla malattia risalgono agli inizi del '900 con i casi descritti da Landsteiner e Garrod. La chiara identificazione come entità clinica separata dalla celiachia risale al 1936 e si deve a Fanconi, mentre, nel 1938, Blackfan e May precisarono il quadro anatomopatologico e, nello stesso anno, la Andersen diede una descrizione pressoché completa del quadro clinico dell'affezione.

Nel 1952, Carter chiarì gli aspetti genetici della m. e la sua trasmissione con un gene autosomico recessivo.

La scoperta di Di Sant'Agnese e coll., nel 1953, dell'alta concentrazione di elettroliti nel sudore e nella saliva completa le acquisizioni fondamentali sulle caratteristiche genetiche, cliniche e diagnostiche che hanno permesso di riconoscere la m. come affezione con caratteristiche proprie e peculiari.

Genetica, etiologia e incidenza

L'etiologia della m. è ancora sconosciuta, ed è opinione generale che l'affezione sia legata ad un errore metabolico congenito, trasmesso come tratto autosomico recessivo semplice da due eterozigoti, ciascuno con un singolo allele mutante. Sono di supporto a questa ipotesi i seguenti dati: 1) la rarità di malati nati da unioni di secondo letto; 2) la frequenza di bambini con m. nati da genitori affetti corrisponde a ciò che ci si attende per una malattia autosomica recessiva; 3) eguale frequenza della malattia nei due sessi; 4) concordanza per la m. nei gemelli omozigoti; 5) cariotipi normali.

I portatori eterozigoti sono del tutto sani e, di regola, mancano segni di malattia negli ascendenti e collaterali. La frequenza dei malati (genotipo f/f) nel gruppo razziale caucasico è di 4 su 10.000 nati; quella dei portatori sani (eterozigoti con genotipo F/f) è ca. del 4%. Quindi, per ogni malato (con genotipo f/f), esistono ca. 100 soggetti portatori sani (con genotipo F/f).

A conforto di queste stime genetiche, l'incidenza della m. calcolata su dati epidemiologici, si avvicina a quella attesa, variando tra 1 malato ogni 1900 nati vivi negli U.S.A. e 1 ogni 3300 in Cecoslovacchia. I dati di uno *screening* neonatale indicano che, in Italia, l'incidenza degli omozigoti è di ca. 1:2650.

In altri gruppi razziali, la malattia è notevolmente più rara. Infatti, nei negri americani la frequenza è di 1 malato ogni 17.000 nati vivi, la frequenza genica pari a 0,0077 e l'incidenza degli eterozigoti di 15; mentre, negli orientali (Hawai), la frequenza dei malati è stimata di 1:90.000, la frequenza genica pari a 0,0033 e l'incidenza degli eterozigoti di 6,6.

Al momento attuale non è possibile riconoscere con certezza l'eterozigote, tuttavia possiamo valutare, nelle diverse circostanze, il rischio che nasca un bambino malato.

a) Il rischio generico che da una coppia sana per quanto concerne la m. nasca un figlio malato è ca. 1:2500.

b) Il rischio che nasca un altro figlio malato da una coppia che ha già avuto un malato (nel qual caso, ambedue i genitori sono sicuramente portatori) è pari a 1:4 per ogni gravidanza. Il rischio è ca. 600 volte maggiore rispetto al caso precedente.

c) Se il fratello di un malato sposa la sorella di un altro malato, il rischio è 1:9. Se la sorella di un malato sposa un individuo sano, il rischio è pari a 1:50 e pertanto ca. 16 volte maggiore del caso (a), ma, in senso assoluto, piuttosto basso.

d) Se un malato arriva all'età riproduttiva e si sposa (evenienza questa sempre più frequente), si verificano varie possibilità. Se due malati si sposano tra di loro, e qualora il maschio sia fertile, tutti i figli saranno malati.

e) Se un malato sposa una persona con ascendenti e collaterali sani, il rischio è di 1:50.

In tutti gli altri casi si hanno valori intermedi da valutare singolarmente.

Ipotesi patogenetiche sulla mucoviscidosi

Le ricerche sulla etiologia della m. sono numerosissime; nonostante ciò, il difetto di base di questa malattia ereditaria generalizzata è ancora sconosciuto. I dati degli studi sulle colture di tessuto, anche se non specifici, e talora contraddittori, suggeriscono che l'errore metabolico agisca in tutte le cellule, anche se dà origine alle manifestazioni cliniche soltanto nelle ghiandole esocrine. Nell'omozigote, queste manifestazioni cliniche sono costituite, essenzialmente, dall'anomalo contenuto elettrolitico del sudore e dall'alterata composizione chimicofisica delle secrezioni mucose.

La prima è spiegata in modo soddisfacente dall'individuazione di un fattore macromolecolare a carica positiva che inibisce il riassorbimento del Na^+ presente nel sudore e nella saliva dei malati. Questo fattore agisce nella fase intraluminale, e il suo effetto può essere trasferito sperimentalmente dalle secrezioni patologiche alle ghiandole salivari o sudoripare umane o di animali normali.

Per quanto riguarda l'anomalia delle caratteristiche chimicofisiche delle secrezioni mucose, l'effetto dell'aumentata concentrazione del Ca^{2+} nel diminuire la solubilità delle glicoproteine delle secrezioni salivari e sul muco intestinale suggerisce che la precipitazione delle secrezioni mucose, e la conseguente ostruzione dei passaggi organici, che danno origine alla maggior parte dei sintomi nella m. può essere causata con questo meccanismo. Quest'ipotesi è confortata dall'osservazione dell'aumento del contenuto di Ca^{2+} parallelamente alla progressione delle lesioni locali d'organo, anche se resta da spiegare attraverso quale meccanismo ciò si realizzi, in quanto non è stato individuato un disturbo generalizzato del metabolismo del Ca^{2+}.

Appare improbabile che il disturbo di base consista nell'assenza di un solo enzima in un ciclo metabolico fondamentale, con accumulo di precursori e una carenza di prodotti, o in un'alterazione primitiva nel metabolismo delle glicoproteine o dei glicosaminoglicani, in quanto il difetto è troppo penetrante ed elusivo per essere spiegabile da queste lesioni.

Bisogna, quindi, pensare a un'esocrinopatia generalizzata, ma con ghiandole esocrine morfologicamente e fisiologicamente normali prima dell'inizio degli effetti patologici della malattia. Infatti, gli omozigoti della m. conducono una vita essenzialmente normale, finché non si instaurano i cambiamenti secondari della malattia (malattia polmonare cronica e/o insufficienza pancreatica). Ciò fa pensare, quindi, che il difetto di base sia di natura quantitativa piuttosto che qualitativa, e forse di natura regolatoria. A ciò si è indotti dalla possibilità che la sede del difetto consista nel controllo dei processi di secrezione da parte del sistema nervoso autonomo che regola la biochimica delle secrezioni. In questo campo, è rilevante lo studio della fisiologia delle poliamine e del loro ruolo nel processo delle secrezioni, che sono state trovate alterate sia negli omozigoti che negli eterozigoti. Tappe fondamentali negli studi etiologici sulla m. sono co-

stituite dall'osservazione, in essa, di un certo numero di anomalie umorali. Esse possono essere suddivise, per ragioni puramente descrittive, in tre gruppi fondamentali: 1) anomalie che influenzano l'attività ciliare in modelli sperimentali: fattore ciliotossico di Spock; 2) anomalie che alterano il trasporto di membrana: fattore inibitore di assorbimento del sodio di Mangos; 3) anomalie nella distribuzione delle poliamine (spermina, spermidina, e loro rapporto).

Nonostante che i risultati siano spesso controversi, e talora contraddittori, è innegabile che i cosiddetti fattori della m. presentano similitudini indubbiamente molto strette e suggeriscono un denominatore comune. Tale conclusione è rinforzata dalla presenza di queste anomalie, non solo negli omozigoti, ma anche negli eterozigoti obbligati poiché questo dato elimina la possibilità che essi siano risultati secondari della malattia. Resta da stabilire se questi fattori siano un prodotto diretto di un gene anomalo, o siano il risultato di un deficit delle proteasi sieriche che normalmente dovrebbero inattivarli; resta, dunque, non chiarito il rapporto con la patogenesi della malattia. Le ricerche future debbono indirizzarsi a metodi di studio più obiettivi, che siano in grado, non solo di identificare l'errore metabolico che sta alla base di questa malattia comune, clinicamente ben descritta e facilmente diagnosticabile, ma anche di permettere l'identificazione degli eterozigoti, o, a breve termine, almeno la diagnosi prenatale.

Anatomia patologica

Le secrezioni mucose, alterate nel loro stato chimicofisico, determinano l'ostruzione dei dotti, le alterazioni patologiche e le conseguenti manifestazioni cliniche proprie della m.

Tali alterazioni patologiche comprendono l'ostruzione, la dilatazione, l'infiammazione e la distruzione dei tessuti, l'atrofia e l'atresia. Il quadro anatomopatologico dell'apparato respiratorio varia in rapporto alla durata e alla gravità dell'ostruzione bronchiale e delle infezioni.

La prima alterazione è costituita dall'ostruzione dei bronchioli da parte di muco denso, con modesta distensione degli alveoli a valle. Il vario combinarsi del ristagno endobronchiale di muco e delle infezioni aggrava l'ostruzione bronchiolare e bronchiale con varie combinazioni di sovradistensione alveolare (*air trapping*) (fig. 1) e atelettasie alveolari, segmentali o lobari. I bronchi sono stipati di materiale mucopurulento con segni di bronchite e peribronchite, metaplasia squamosa dell'epitelio, ipertrofia e iperplasia delle ghiandole mucose e sottomucose. Nelle fasi avanzate della pneumopatia ostruttiva, si osserva distruzione della parete bronchiale con formazione di bronchiettasie e ascessi polmonari. Le arterie polmonari sono dilatate, con ipertrofia della tonaca muscolare.

Nelle fasi terminali della malattia, si osserva ipertrofia del ventricolo destro, cui si può associare, ma raramente, fibrosi e necrosi miocardica. Anche la mucosa delle prime vie respiratorie (specie nei seni paranasali) è diffusamente ipertrofica ed edematosa. Nel 5-20% dei malati si riscontrano polipi nasali recidivanti. Il pancreas appare rimpicciolito, assottigliato, di consistenza aumentata, con superficie bitorzoluta. I reperti microscopici comprendono (fig. 2): l'ostruzione dei dotti pancreatici da parte di concrezioni di materiale eosinofilo, talora disposte a strati concentrici come veli di cipolla; la dilatazione cistica dei dotti e degli acini, fino alla rottura delle loro pareti; focolai di flogosi, necrosi tessutale, fibrosi di grado variabile, degenerazione grassa e, talora, calcificazioni. Le isole di Langerhans appaiono generalmente integre, anche se disorganizzate. La sequenza patogenetica delle lesioni pancreatiche è riportata nella tab. I.

Fig. 1. Alterazioni istologiche polmonari: enfisema ostruttivo (*air trapping*) bronco con parete di calibro variabile (bronchiettasia) ripieno di materiale mucopurulento.

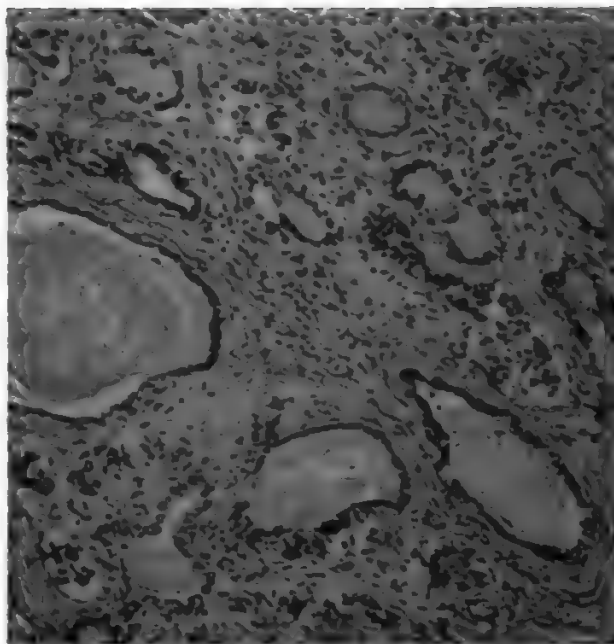



Fig. 2. Dotti pancreatici (sezione trasversale) ripieni di materiale amorfo stratificato. Intensa fibrosi, disorganizzazione dell'architettura acinare e delle isole di Langerhans.

TAB. I. SEQUENZA DELLE LESIONI ANATOMOPATOLOGICHE DEL PANCREAS NELLA MUCOVISCIDOSI

Accumulo intraduttale di materiale ricco di Ca^{2+}
↓
Disidratazione delle secrezioni
↓
Ostruzione e dilatazione di dotti e acini
↓
Rottura delle pareti dei dotti
↓
Liberazione di enzimi nei tessuti adiacenti
↓
Distruzione cellulare e fibrosi
↓
Infiltrazione di grasso non metabolizzabile
↓
Calcificazioni intraduttali

Le ghiandole salivari sieromucose (sottomascellari, sottolinguali e labiali), presentano alterazioni simili a quelle del pancreas e, talora, sono ingrandite.

Ca. il 20% dei malati presenta lesioni epatiche costituite da ostruzioni di vario grado dei dotti biliari, infiltrazione leucolinfocitaria, proliferazione e dilatazione dei dotti biliari e aree sparse di fibrosi, «cirrosi focale biliare». In ca. il 3% la fibrosi si aggrava e si estende dando origine al quadro della «cirrosi biliare multilobulare» a grandi noduli irregolari, tipica della m. (fig. 3), che deforma grossolanamente l'organo e, col tempo, causa ipertensione portale, splenomegalia e varici gastro-esofagee. La colecisti è talora atrofica e ipoplasica; sempre più frequente è la colelitiasi.

Nei malati operati o deceduti per ileo meconiale (5-10%), l'ileo distale è dilatato, con zone di necrosi e infarcimento emorragico della parete, lume ripieno di meconio denso, adeso alla parete e progressivamente più asciutto, scuro e raggrumato in pallottole a guisa di grani di rosario verso la sede dell'ostruzione (fig. 4). Talora si può associare volvolo, atresia, necrosi o perforazione del tenue, con peritonite meconiale.

Anche l'apparato genitale maschile presenta alterazioni gravi: infatti i derivati mesonefrici (dotto di Wolff) sono scarsamente sviluppati con atrofia marcata dell'epididimo, atresia dei deferenti e delle vescicole seminali, mentre i testicoli appaiono normali e con spermatogenesi normale. Nelle femmine adulte le lesioni dell'apparato genitale sono limitate alla presenza di polipi e di dilatazioni cistiche delle ghiandole del canale cervicale. Il muco cervicale non presenta il fenomeno della felcizzazione.

Fig. 3. Cirrosi a grossi nodi irregolari (cirrosi biliare multilobulare).

Fig. 4. Ileo meconiale: il meconio denso, piceo nelle anse a monte dilatate, si raggruma in pallottole verso la sede dell'ostruzione. La parete dell'ileo presenta focolai emorragici.

Le ghiandole sudorifere, benché presentino dalla nascita l'alterazione funzionale più costante e tipica della malattia (sudore iperconcentrato), non sono sede di lesione ostruttiva o strutturale.

Quadro clinico

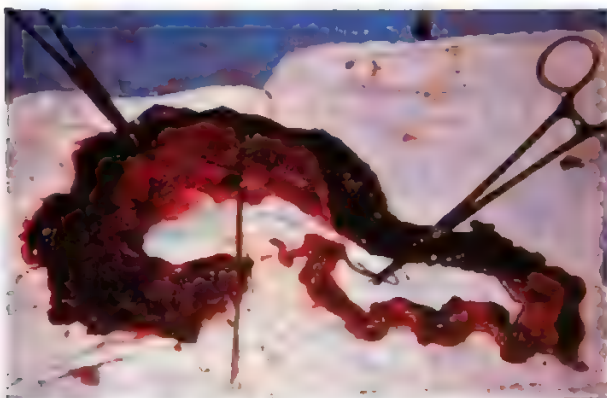
L'espressione clinica è notevolmente variabile nel singolo caso, in rapporto alla diversa associazione e prevalenza dei disturbi respiratori, digestivi ed elettrolitici (tab. II).

Apparato respiratorio

L'interessamento dell'apparato respiratorio è l'elemento clinico più precoce e più grave della m. poiché più del 50% dei malati esordisce con disturbi respiratori e ca. il 90% soccombe per insufficienza respiratoria. Pur con notevoli variazioni di gravità nei singoli casi, e benché sia ancora ignoto il disturbo causale della lesione polmonare è possibile ricostruire, nelle grandi linee, le tappe del meccanismo patofisiologico. I fattori patofisiologici fondamentali sono: il ristagno di muco denso, l'ostruzione bronchiolare, l'infezione, l'ipersecrezione mucosa. La sequenza patogenetica delle complicanze respiratorie è riportata nella tab. III.

L'esordio clinico è costituito da tosse secca, pertussoide, più spesso entro il 1° anno di vita (frequente la diagnosi di pertosse), talora in età successiva. In seguito, generalmente dopo un'infezione respiratoria acuta che favorisce l'ipersecrezione e il ristagno, si sviluppa un'ostruzione bronchiolare che accentua la tosse, e fa comparire febbre e dispnea. Se il malato non viene curato, entro breve tempo compare un'infezione bronchiale secondaria, con aggravamento della dispnea, accentuazione della tosse e compromissione dello stato generale.

In questa fase, non sono ancora comparse alterazioni anatomiche gravi e diffuse, per cui gli antibiotici e le altre misure terapeutiche sono in grado di mantenere la malattia sotto controllo anche per molti anni. Il persistere dell'ostruzione favorisce il ripetersi delle infezioni; e ciò porta a un progressivo aggravamento dei disturbi respiratori (tosse catarrale cronica; dispnea, prima da sforzo, poi a riposo; cianosi) e alla comparsa di enfisema ostruttivo ingravescente, atelettasie di varie dimensioni e localizzazioni (lobulari, zonali, segmentali o lobari) (fig. 5), variamente distribuite, a cui si sovrappongono i segni dell'infezione, e che esitano in bronchiolo- e bronchiettasie; donde, polmoniti ricorrenti o a lenta risoluzione, a focolai sparsi, con evoluzione che può giungere agli ascessi polmonari. In questa fase, malgrado le più energiche terapie, si osserva un più o meno rapido aggravamento dell'ostruzione bronchiale. Si completa, così, in modo irreversibile, il ciclo di ostruzione, infezione, ipersecrezione e ristagno del muco, che caratterizza le fasi avanzate della pneumopatia cronica ostruttiva della m.

Durante le riesacerbazioni infettive, si osservano i segni dell'ostruzione delle vie respiratorie, con rientramenti inspiratori più o meno marcati, respiro rumoroso, accentuazione dell'enfisema ostruttivo, rantoli crepitanti sparsi, più accentuati in corrispondenza dei focolai d'infezione, o assenza del respiro a livello delle atelettasie. In questa fase iniziano le deformazioni del torace. Nelle fasi avanzate, con infezioni respiratorie persistenti, la dispnea è costante anche a riposo, la tosse è continua con abbondante espettorato mucopurulento. In questa fase, è costante l'ippocratismo di grado variabile: dalle unghie «a vetrino d'orologio» alle dita «a bacchetta di tamburo», con

TAB. II. MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA MUCOVISCIDOSI NEI BAMBINI, NEGLI ADOLESCENTI E NEI GIOVANI ADULTI

Sintomatologia clinica	Patogenesi	Età di esordio	Frequenza nei pazienti con fibrosi cistica	Frequenza nella casistica totale in età pediatrica
Manifestazioni respiratorie				
Nasali				
Sinusite	ostruzione sinusale	seconda infanzia	frequente	una delle cause
Mucocele	ostruzione sinusale	tutte le età	rara	quasi l'unica causa (eccetto i traumi)
Polipi nasali	infezione? allergia?	tutte le età	10-15%	causa frequente
Polmonari				
Pneumopatia cronica e sue complicazioni (broncopolmonite, atelettasia, emottisi, pneumotorace, cuore polmonare)	ostruzione bronchiale	tutte le età (spesso nella prima infanzia)	100%	causa più comune (dopo il periodo neonatale)
Manifestazioni addominali				
Pancreatiche				
Insufficienza pancreatica	ostruzione del dotto pancreatico	solitamente alla nascita	85-90%	quasi l'unica causa
Litiasi pancreatica	ostruzione del dotto pancreatico	seconda infanzia	non rara	maggiore del 50%
Pancreatite cronica ricorrente	ostruzione del dotto pancreatico achilia pancreatica	tutte le età	rara	maggiore del 50%*
Maldigestione e malassorbimento grave	ostruzione delle ghiandole mucose intestinali	solitamente nella prima infanzia	80-85% (in vario grado)	una delle cause più frequenti
Intestinali				
Ileo da meconio	occlusione intestinale	alla nascita	5-10%	15-25% di tutte le ostruzioni intestinali nel neonato
Peritonite da meconio	occlusione intestinale	alla nascita	occasionale	causa frequente
Atresia (intestino tenue)	occlusione intestinale	alla nascita	occasionale	ca. il 25%
Altre (occlusione intestinale, invaginazione, volvolo, masse fecali)	occlusione intestinale	tutte le età (più spesso nell'adolescenza)	occasionale	causa comune (specialmente nel gruppo di età maggiore)
Deficienza di lattasi	sconosciuta	tutte le età	occasionale	rara
Prolasso rettale	maldigestione tosse malnutrizione	prima infanzia	20-25%	causa più comune
Epatiche				
Cirrosi biliare multilobulare diffusa (spesso con ipertensione portale)	ostruzione biliare	seconda infanzia	ca. il 2%	ca. il 25%
Ittero ostruttivo	bile spessa	seconda infanzia	rara	una delle cause
Interessamento delle ghiandole sudorifere				
Iperconcentrazione del sudore (Na^+, Cl^-)	disturbo del riassorbimento	alla nascita	100%	99,9%
Colpo di calore	deplezione salina massiva con il sudore	tutte le età	occasionale	causa importante
Altre complicazioni				
Ipoalbuminemia	1) scarsa utilizzazione delle proteine	prima infanzia	rara	una delle cause
	2) ipervolemia	tutte le età	occasionale	una delle cause
	3) iposintesi (cirrosi epatica	terza infanzia	rara	una delle cause
Intolleranza al glicoso e glicosuria	distruzione delle isole da fibrosi pancreatica	terza infanzia	occasionale	occasionale
Ipoprotrombinemia	avitaminosi K da steatorrea	tutte le età	occasionale	una delle cause
Osteartropatia ipertrofica pneumonica	sconosciuta	tutte le età	occasionale	una delle cause
Retinopatia essudativa	malattia polmonare?		occasionale	una delle cause
Sterilità da aspermia	obliterazione dei vasi deferenti	alla nascita	maggiore del 95%	una delle cause

* Altra causa importante: pancreatite familiare.

TAB. III. SEQUENZA PATOGENETICA DELLE ALTERAZIONI POLMONARI NELLA MUCOVISCIDOSI

Ristagno intrabronchiolare del muco
↓
Infezione respiratoria intercorrente
↙ ↘
Bronchiolite obliterativa — Broncopolmonite a lenta evoluzione
↘ ↙
Ostruzione bronchiale
↓
Enfisema ostruttivo
↓
Broncopneumopatia cronica ostruttiva
↓ ↓ ↓

Ripetuti episodi di ostruzione bronchiolare e bronchiale	Bronchioloettasie Bronchiettasie	Bronchiolite necrotizzante
↓	↓	↓
Enfisema ostruttivo grave	Disturbi della ventilazione e/o perfusione	Atelettasia lobulare e lobare
↓	↓	↓
Pneumotorace ricorrente	Cuore polmonare	Emottisi lievi e/o massive

→ Morte ←

cianosi dei letti ungueali proporzionale al grado di ipossia. Le deformazioni toraciche si accentuano, con aumento del diametro anteroposteriore, prominenza dello sterno, ridotte escursioni respiratorie, fino al torace «a botte».

Fig. 5. Bambino di 1 anno. Radiografia del torace: atelettasia del lobo superiore destro e focolai sparsi di addensamento parenchimale.

Le condizioni generali sono gravemente scadute, vi è l'arresto dell'accrescimento ponderostaturale, fino a gradi vari di malnutrizione, con presenza dei segni dell'insufficienza respiratoria (dispnea, polipnea, cianosi, alitamento delle pinne nasali, tachicardia). Le infezioni respiratorie sono sostenute prevalentemente dallo stafilococco aureo, specie nei primi anni, e da *Pseudomonas aeruginosa*, prevalente nelle età successive, o dalla loro combinazione. Altri patogeni (*Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Proteus*) sono molto meno frequenti. Un numero crescente di malati presenta infezioni da *Aspergillus fumigatus*. Le prove di funzionalità respiratoria sono alterate, in rapporto allo stadio della malattia polmonare, con riduzione della capacità vitale, aumento del volume residuo, diminuzione del *peak flow* e aumento dello spazio morto anatomico, riduzione del rapporto ventilazione/perfusione, ipossiemia e ipercapnia come segno di insufficienza respiratoria cronica. Nelle fasi avanzate, si sviluppano, inoltre, ipertensione polmonare e ipertrofia del ventricolo destro, cui segue cuore polmonare, che è la causa abituale di morte.

Complicanze respiratorie. – Durante il decorso della malattia respiratoria, oltre alle polmoniti ricorrenti, le complicazioni più importanti comprendono: le atelettasie, più frequenti, e talora irreversibili, nei primi anni di vita; gli ascessi polmonari; le cisti; il pneumotorace ipertensivo, talora recidivante (fig. 6), messo in evidenza dal dolore toracico improvviso e dalla dispnea, abitualmente grave; il pneumomediastino, le emottisi, talora mortali; il cuore polmonare; l'insufficienza respiratoria acuta. Il pneumotorace ricorrente e le emottisi massive possono associarsi, e sono un segno prognostico grave. Infine, fino

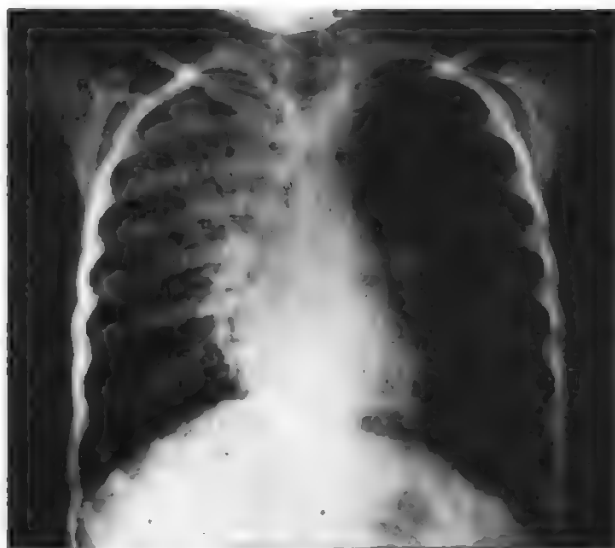



Fig. 6. Bambino di 11 anni. Radiografia del torace: pneumotorace ipertensivo con collasso di tutto il polmone sinistro.

al 20% dei malati di m. presenta asma e polipi nasali senza coesistente allergia. Molti soggetti con malattia polmonare avanzata presentano una labilità bronchiale peculiare dopo sforzo (broncodilatazione senza successiva broncocostrizione). La causa abituale di morte è costituita dall'associazione di insufficienza respiratoria cronica (ipercapnia) con cuore polmonare.

Apparato digerente

La sintomatologia e le manifestazioni cliniche sono correlate alle lesioni ostruttive che riguardano: il pancreas, il tubo gastroenterico e il fegato.

1. *Pancreas.* – L'ostruzione dei dotti pancreatici con materiale eosinofilo denso causa l'insufficienza pancreatica che ha dato alla malattia il nome di fibrosi cistica del pancreas.

La sintomatologia prevalente, nella maggioranza dei casi, dalla nascita è direttamente correlata con la scarsa immissione nel lume intestinale degli enzimi digestivi, specie proteolitici (tripsina, chimotripsina) e lipolitici (lipasi); meno, di quelli amilolitici (amilasi, carbossipeptidasi B). Ne consegue una maldigestione degli alimenti, con aumento di appetito, talora considerevole, tipico di questa malattia, perdita notevole di proteine (azotorrea) e di grassi alimentari (steatorrea), con feci che appaiono lucide, abbondanti, molli e particolarmente maleodoranti, emesse in scariche frequenti e voluminose. Lo stato di nutrizione è proporzionale al grado di insufficienza pancreatica e alla durata della malattia non curata. Il lattante può presentare edemi da ipoproteinemia, e in genere, indipendentemente dall'età, dimostra scarso accrescimento ponderale, fino a gradi estremi di malnutrizione, con addome disteso, protuberante, e aspetto generale emaciato. Gli adolescenti e i giovani adulti possono avere un accrescimento buono e uno stato di nutrizione adeguato, anche con maldigestione marcata, per cui allo stato generale contribuiscono anche altri fattori, quali: la gravità della malattia polmonare, la quantità di muco e di enzimi intestinali, il cointeressamento del fegato e il circolo enteroepatico degli acidi biliari. In genere, l'accrescimento ponderale è più gravemente compromesso di quello staturale, e sembra meglio correlato con la gravità della malattia respiratoria che con le alterazioni gastrointestinali.

I disturbi digestivi possono essere mascherati, nei primi mesi di vita, dall'allattamento al seno, mentre sono aggravati dalla somministrazione di latte di soia.

La carenza di lipasi e l'uso prolungato di antibiotici compromettono l'assorbimento delle vitamine liposolubili (A, D, E, K).

La carenza di Vit. K è stata descritta, nel 1° anno di vita, come causa di emorragie macroscopiche.

La carenza di Vit. A è stata osservata insieme a cecità crepuscolare e aumentata pressione del liquor. Malgrado che la Vit. D sia scarsamente assorbita, non si osservano casi di rachitismo florido per la presenza, in questi malati, di un rallentato ritmo di accrescimento.

Tra le *complicanze* a carico della funzione pancreatica, la più frequente è la perdita della funzione endocrina, con calcificazioni pancreatiche (fig. 7), che ha, in genere, caratteristiche di diabete chimico. Ovviamente, si differenzia dal diabete giovanile perché non presenta chetosi, chetoacidosi e dislipidemia e, inoltre, non causa alterazioni vascolari, retiniche e neurologiche.

In alcuni casi, può coesistere un deficit di lattasi che aggrava i disturbi intestinali, e che va sospettato in quei malati che non migliorano significativamente con la dieta e con la terapia a base di estratti pancreatici. Molti malati accusano dolori addominali e crampi. Le cause identificate sono: ristagno di feci disidratate nel colon, aumentato meteorismo intestinale, emissione di feci abbondanti, distensione della capsula epatica da scompenso cardiaco, spasmi dei muscoli addominali, tosse insistente, e, nei giovani adulti, talora colecistite e colelitiasi; altre cause sono lievi episodi di pancreatite e le calcificazioni pancreatiche.

2. *Tubo gastroenterico.* – L'esordio della m. può essere drammatico, con il quadro dell'occlusione intestinale da ileo meconiale.

Fig. 7. Donna di 19 anni: numerose calcificazioni puntiformi distribuite in tutto il pancreas.

La sintomatologia compare alla nascita nel 5-10% dei casi ed è causata dal mancato transito del meconio nell'ultimo tratto dell'ileo. I sintomi sono quelli dell'occlusione intestinale neonatale: distensione sempre più marcata dell'addome, alvo chiuso a feci e gas, vomito biliare ripetuto, rapida disidratazione.

La m. è di gran lunga la causa più frequente di ileo meconiale neonatale; questo si forma durante la vita fetale, non solo a causa dell'achilia pancreatica, ma anche per disfunzione delle ghiandole mucose enteriche. L'ileo da meconio, nei casi che sopravvivono, non condiziona la comparsa e la gravità dei sintomi respiratori, né influenza l'evoluzione del quadro clinico dell'affezione.

Tra le *complicanze* a carico del tubo gastroenterico possono osservarsi volvolo o perforazione intestinale. Talora quest'ultima complicanza si verifica durante la vita fetale, con conseguente peritonite meconiale asettica.

Più frequenti sono i dolori, localizzati in corrispondenza della fossa iliaca destra, in relazione a concrezioni di feci che possono scomparire, recidivare e persistere per mesi o anni, e che, talora, possono causare un'ostruzione intestinale, nota come «equivalente dell'ileo meconiale», sempre più frequente con il migliorare della prognosi della m. Più rare sono le ostruzioni da invaginazione, abitualmente ileocolica, e il volvolo. I dolori crampiformi possono essere accompagnati da vomito, distensione dell'addome, scomparsa della peristalsi, e sono causati da materiale fecale maldigerito. Il prolasso rettale è presente, e spesso recidiva, in ca. il 25% dei malati, ed è la causa più comune di prolasso rettale in età pediatrica. Esso è causato dai seguenti fattori: 1) indebolimento del piano perineale da malnutrizione; 2) aumentata peristalsi intestinale con emissione di feci abbondanti; 3) aumentata pressione endoaddominale, conseguente alla tosse cronica; 4) tenesmo rettale da irritazione della mucosa. Quest'ultimo fattore, nella nostra esperienza, è il più importante, e talora l'unico da noi rilevato.

3. *Fegato.* – Anche il fegato è coinvolto, più o meno gravemente, nella m. Alcuni neonati presentano ittero prolungato per ostruzione dei dotti biliari intra- ed extraepatici da parte di secrezioni viscide, che guarisce spontaneamente nell'arco di settimane o mesi.

La maggior parte dei malati presenta lesioni epatiche, che vanno dall'infiltrazione grassa alla cirrosi biliare focale, per lo più asintomatica. Soltanto nel 2-3% di essi si sviluppa una cirrosi biliare multilobulare diffusa, che si manifesta con deformazione dell'organo: alla palpazione la superficie è bernoccoluta e di consistenza aumentata; si associa ipertensione portale, messa in evidenza, nei casi avanzati, dalla splenomegalia con ipersplenismo, ascite, varici esofagee, ed emorragie talora mortali.

Sono in aumento i casi con sintomatologia da colecistite (dolore sul punto colecistico, febbre improvvisa ed elevata, talora ittero di grado variabile, vomito), o da colelitiasi.

Apparato genitourinario

Nei maschi in età pubere è pressoché costante la sterilità da aspermia legata a ostruzione dei deferenti e dell'epididimo. Sono anche frequenti le ernie inguinali, il criptorchidismo e l'idrocele.

Nelle femmine la fertilità è soltanto ridotta a causa della produzione di muco vaginale e cervicale viscido che ostacola la penetrazione degli spermatozoi. I cicli mestruali possono divenire irregolari e scomparire nelle malate con gravi disturbi respiratori. In entrambi i sessi, la comparsa dei caratteri sessuali secondari è ritardata nei casi con gravi lesioni polmonari. Nel rene possono comparire lesioni glomerulari secondarie all'ipossia, al diabete o alla cirrosi.

La mucoviscidosi nell'adulto

Il concetto che la m. riguardi esclusivamente l'età pediatrica deve essere rivisto, poiché: *a*) i progressi nella terapia permettono una sopravvivenza sempre più lunga dei soggetti diagnosticati precocemente; *b*) le migliorate possibilità diagnostiche e la peculiarità del quadro clinico rendono possibile la diagnosi anche in soggetti non diagnosticati che abbiano raggiunto l'adolescenza e l'età adulta. Va subito precisato che la maggioranza degli adolescenti e dei giovani adulti con m. è costituita da soggetti diagnosticati in età pediatrica e soltanto una minoranza da malati che, per minore gravità nel quadro clinico, specie di quello respiratorio, sono giunti a queste età non diagnosticati. Nell'adulto, così come nel bambino, la combinazione di malattia cronica ostruttiva, diarrea cronica da insufficienza pancreatica ed elevate concentrazioni di elettroliti nel sudore, costituiscono la caratteristica di pressoché tutti i malati. Esistono, comunque, differenze nel quadro clinico, che, nell'adulto, con l'avanzare dell'età, è dominato dalla pneumopatia ancor più che nel bambino, mentre i sintomi dell'insufficienza pancreatica diminuiscono. Altre differenze importanti sono costituite dall'incidenza delle varie complicanze, per cui le manifestazioni della m. dell'adulto sono notevolmente diverse da quelle del bambino.

Il quadro clinico, nell'adulto, può essere così riassunto: la malattia polmonare cronica è più frequente; l'enfisema ostruttivo (*air trapping*) è meno frequente e marcato, probabilmente per una minore plasticità della gabbia toracica; se presente, si accompagna invariabilmente ad alterazioni parenchimali; le atelettasie lobari sono meno frequenti; la flora patogena nell'espettorato è dominata da *Pseudomonas aeruginosa.* Altri elementi sono costituiti dalla maggiore frequenza di alcune complicanze, quali le emottisi, anche gravi, rare al di sotto dei 10 anni, e il pneumotorace, talora recidivante. Peraltro, la pneumopatia cronica ostruttiva della m. nell'adulto si differenzia anche da quella associata a enfisema o a bronchite cronica (tab. IV). Infatti, nella m. predomina la componente suppurativa della lesione parenchimale, mentre, nella bronchite cronica e nell'enfisema, essa ha un ruolo secondario, e non è sempre presente nelle riesacerbazioni.

Diagnosi

Gli aspetti diagnostici riguardano: *a*) la malattia; *b*) la forma clinica.

La diagnosi di m. si basa su quattro criteri: 1) anamnesi familiare positiva; 2) malattia polmonare cronica; 3) diarrea cronica; 4) elevate concentrazioni di Na^+ e Cl^- nel sudore. La diagnosi può essere formulata quando sono presenti almeno due di questi fattori compreso il test del sudore patologico.

Il test del sudore è la prova determinante nella diagnosi a qualunque età, per cui deve essere eseguito con metodo quantitativo, da una persona esperta.

Il metodo più sicuro e pratico è quello di Gibson e Cooke, previa ionoforesi con pilocarpina. La quantità minima di sudore per l'analisi è di 100 mg, le concentrazioni normali sono, per il Cl^-, quelle < 60 mEq/l, e per il Na^+, quelle < 70 mEq/l. I valori compresi tra 50 e 70 mEq/l, sono da considerare di dubbio valore diagnostico

TAB. IV. PNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA NELL'ADULTO CON MUCOVISCIDOSI: CARATTERI DIFFERENZIALI CON BRONCHITE CRONICA ED ENFISEMA

	Mucoviscidosi	Bronchite cronica	Enfisema
Suppurazione	costante	occasionale	rara
Piocianeo e/o stafilococco aureo	costante	raro	raro
Haemophilus influenzae	raro	prevalente	prevalente
Reattività bronchiale	occasionale	frequente	rara
Distruzione alveolare	assente	assente	costante
Antibiotici	indispensabili	talora utili	raramente utili
Broncodilatatori	inutili	utili	utili
Steroidi	inutili	utili	utili
Esacerbazioni (peggioramento clinico)	costante	incostante	incostante
Policitemia	tardiva	precoce	precoce
Ventilazione assistita	inutile	utile	utile

e richiedono la ripetizione del test. L'elevazione delle concentrazioni di Na^+ e Cl^- è così caratteristica nella m., che più del 99% dei malati la presentano (fig. 8). Altre affezioni, quali: la malattia di Addison, il diabete insipido renale, la glicogenosi tipo I, l'ipotiroidismo congenito e la displasia ectodermica anidrotica, presentano anch'esse elevazioni delle concentrazioni di elettroliti nel sudore, ma non possono essere confuse con la m., sia per le caratteristiche cliniche proprie delle singole affezioni, sia perché l'elevazione delle concentrazioni di elettroliti non è mai così marcata come nella m., nella quale, in media, raggiunge livelli 4 o 5 volte maggiori di quelli normali. Poiché un test del sudore accuratamente eseguito permette la diagnosi anche in assenza di segni clinici, è bene che chi esegue la prova conosca i fattori che possono influenzare i livelli degli elettroliti nel sudore.

L'alta frequenza della malattia, l'esordio sintomatologico, per lo più nel 1º anno di vita, l'importanza della diagnosi precoce per una migliore prognosi debbono indurre alla ricerca e a un'attenta valutazione dei seguenti segni clinici che sono fortemente suggestivi della malattia nel lattante: 1) scarso accrescimento per l'età, nonostante il notevole appetito; 2) distensione addominale; 3) feci abbondanti, untuose e maleodoranti; 4) tosse secca, pertussoide, talora parossistica; 5) torace enfisematoso; 6) polipnea, rientramenti intercostali, cianosi.

Fa da supporto alla diagnosi l'insieme delle seguenti rilevazioni:

1) numerose gocciole di grasso nelle feci;

2) enfisema e accentuazione della trama all'esame radiografico del torace;

3) presenza di stafilococco aureo o del piocianeo nell'espettorato;

4) assenza di enzimi pancreatici nel succo duodenale.

I grassi non digeriti (grassi neutri), presenti nelle feci sotto forma di goccioline oleose, possono essere facilmente messi in evidenza mescolando una piccola quantità di feci con una goccia di acqua ed esaminando, senza colorazione, al microscopio.

Di notevole importanza è lo studio radiologico dell'apparato respiratorio. Malgrado la m. non presenti segni radiologici tipici ed esclusivi, il quadro che essa mostra è di notevole aiuto nella diagnosi. Il segno radiologico più precoce e importante è l'enfisema, che può raggiungere gradi così imponenti quali si ritrovano, e raramente, soltanto nell'asma grave e di lunga durata.

Gli altri segni radiologici variano notevolmente in rapporto alla durata, alla gravità e al tipo di lesione e sono

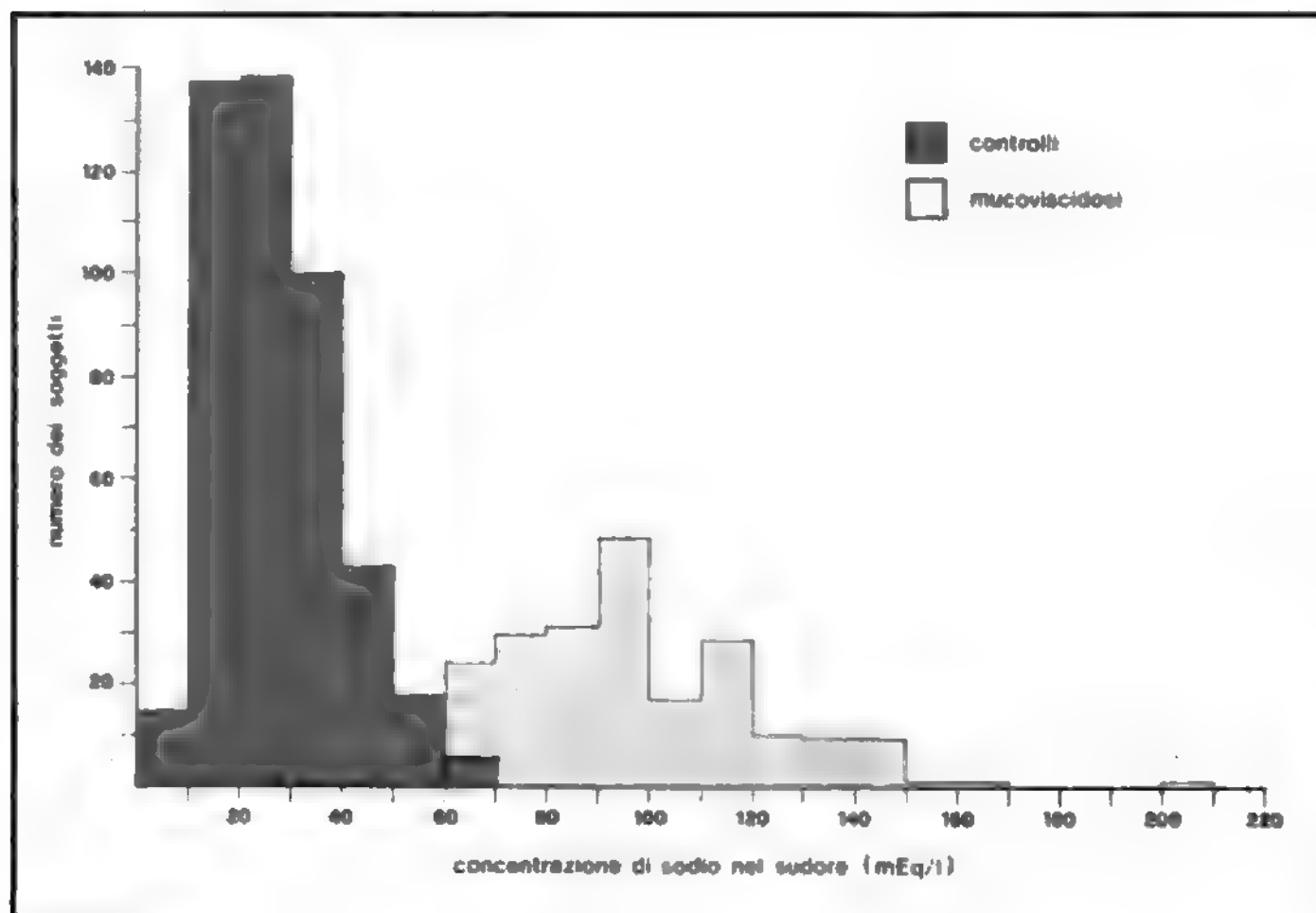



Fig. 8. Concentrazioni di sodio (Na^+) nel sudore: in 204 soggetti affetti da m. (media 98 mEq/l) e in 448 controlli di età compresa tra 1 mese e 23 anni (media 27 mEq/l). (*Clinica Pediatrica, Roma, 1979*).

TAB. V. DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA MUCOVISCIDOSI

Affezioni respiratorie
Asma
Infezioni respiratorie ricorrenti
Polmoniti ricorrenti
Bronchiti e sinusiti croniche
Empiema stafilococcico
Bronchiettasie
Poliposi nasale ricorrente
Pertosse
Tubercolosi polmonare
Istoplasmosi
Sindrome delle cilia immobili

Affezioni gastroenteriche
Diarrea ricorrente o cronica
Allergia al latte vaccino nella prima infanzia
Malassorbimento
Deficit di disaccaridasi
Enteropatia essudativa
Sindrome del tappo di meconio nel neonato
Atresia o volvolo intestinale
Malattia di Hirschsprung
Sindrome di Schwachman (insufficienza pancreatica e ipoplasia del midollo osseo)
Deficit di enterochinasi
Deficit di tripsinogeno
Cirrosi epatica
Ipertensione portale
Masse endoaddominali, specie nel quadrante inferiore destro
Invaginazione in bambini di età superiore ai tre anni

Altre affezioni
Agammaglobulinemia
Disantonomia familiare
Colpo di calore
Aspermia

costituiti: dalla coesistenza e dalla diversa combinazione di aree più o meno estese di addensamento polmonare dovute a processi broncopneumonici; da aree più o meno estese di atelettasia; da accentuazione della trama bronchiale diffusa a tutti i lobi polmonari.

Nei casi più gravi, le lesioni possono raggiungere una configurazione pseudomiliare, con aree estese di addensamento broncopneumonico persistente, fino alla formazione di bronchiettasie e di ascessi polmonari. Rare sono le lesioni pleuriche, anche nel caso di pneumotorace.

Lo studio radiologico dei seni paranasali, mette costantemente in evidenza un opacamento totale dei seni mascellari e frontali tipico dell'affezione.

Altro elemento utile alla diagnosi è il reperto, nelle secrezioni bronchiali, dello stafilococco aureo e/o di *P. aeruginosa*, che predominano nella patologia respiratoria della m. Il sondaggio duodenale è utile, attualmente, per la diagnosi nei soggetti con funzione pancreatica residua, specie adolescenti e giovani adulti con malattia polmonare cronica, feci normali e un test del sudore con valori ambigui. In questi soggetti, il succo duodenale può essere scarso, viscoso, torbido, con basso contenuto di bicarbonato, ma con quantità normali di enzimi a differenza della pancreatite. La m. pone numerosi problemi di diagnosi differenziale con altre affezioni respiratorie, intestinali, o di altro tipo (tab. V), con le quali può essere confusa.

Dopo aver stabilito la diagnosi con il test del sudore, è opportuno indagare sulla forma clinica studiando i vari organi e apparati che più frequentemente sono alterati e che, nel singolo malato, danno origine a sintomi. L'80% dei malati presenta achilia pancreatica sin dalla nascita. Il metodo diretto per studiare la funzione pancreatica si serve del sondaggio duodenale: il succo duodenale così ottenuto mostra volume ridotto, aumentata viscosità, diminuzione del pH e assenza di enzimi pancreatici, specie la lipasi, la tripsina, la chimotripsina, e diminuzione di amilasi e di carbossipeptidasi. Negli stessi soggetti, dopo stimolazione con secretina e pancreozimina endovena, non si osserva aumento della quantità di succo duodenale, del contenuto di bicarbonati, della concentrazione degli enzimi. Poiché il sondaggio duodenale richiede una tecnica complessa e talora non scevra di pericoli, attualmente si preferisce studiare la funzionalità del pancreas con metodi indiretti; essi comprendono: il dosaggio, nelle feci, degli enzimi tripsina e chimotripsina, che risultano assenti nei soggetti con m. Altre prove utili sono costituite dal dosaggio del grasso fecale secondo la metodica di Van de Kamer (steatorrea), secondo la quale i valori superiori a 3 g/*die* (come media sulle feci emesse in 3 giorni) sono da considerare patologici. È possibile anche dosare l'azoto fecale, in quanto i malati di m. ne emettono quantità notevolmente maggiori del normale: questa prova permette la diagnosi differenziale con i malassorbimenti, che non presentano azotorrea.

Diagnosi neonatale

L'alta frequenza della malattia, l'impossibilità di usare il test del sudore per indagini di massa e nel periodo neonatale, l'importanza della diagnosi precoce ai fini di una più lunga sopravvivenza dei malati hanno imposto la messa a punto di uno *screening* diagnostico neonatale. Tra quelli oggi a disposizione, il migliore, anche se non scevro di inconvenienti, è il BM test *Meconium*, che si basa sul dosaggio dell'albumina contenuta nel meconio emesso in 1ª o 2ª giornata di vita. Sono considerate patologiche le quantità di albumina superiori a 20 mg per g di meconio secco. Le limitazioni di questo test sono: mancata individuazione dei casi senza insufficienza pancreatica alla nascita, (falsi negativi); false positività per emorragie intestinali, per malattia emorragica del neonato e specialmente per perdita di albumina nel meconio nell'immaturo; errori di interpretazione del test da parte del personale che lo esegue. Migliori risultati sono ottenibili con il dosaggio semiquantitativo, mediante immunodiffusione radiale, che riduce il numero dei falsi positivi e dei falsi negativi. Nessun test è attualmente disponibile per uso clinico per la diagnosi prenatale della malattia e per l'identificazione degli eterozigoti.

Prognosi

La prognosi, seppure ancora molto grave, è notevolmente migliorata nell'ultimo decennio ed è condizionata dai seguenti fattori: 1) la variabilità genetica, per la quale alcuni malati presentano pneumopatia lieve per molti anni, e vengono così diagnosticati nell'adolescenza o in età giovane-adulta, mentre altri (la maggioranza) sono colpiti da malattia polmonare più grave; 2) la diagnosi precoce in epoca neonatale, che permette di istituire un trattamento adeguato e precoce prima dell'insorgenza di sintomi respiratori rilevanti; in questo modo, si è osservato che è possibile ottenere una più lunga sopravvivenza e migliori condizioni di vita. Fatta eccezione del periodo neonatale, durante il quale l'ileo da meconio resta la maggiore causa di mortalità in questa affezione, la prognosi della malattia è quasi totalmente correlata ai disturbi respiratori: infatti, indagini recenti hanno messo in

evidenza che ca. il 75% dei malati che supera il periodo neonatale vive attualmente almeno 15-20 anni e ca. il 20% degli attuali malati ha superato l'età di 16 anni.

Il decorso clinico può essere notevolmente variabile: infatti, alcuni malati possono restare in condizioni stabili per lunghi periodi, e improvvisamente peggiorare e morire in un periodo di tempo relativamente breve. Questa evoluzione acuta verso il peggioramento può essere preceduta da un episodio di influenza o di altre malattie respiratorie acute. Altri pazienti, al contrario, presentano un decorso continuo e progressivo.

In ogni caso, è stato osservato che i malati assistiti in un centro specializzato presentano una prognosi migliore. Infine, per ragioni non ancora chiarite, i maschi tendono ad avere una prognosi migliore e a sopravvivere più a lungo delle femmine.

Terapia

Al momento attuale la malattia non è guaribile, ma è possibile alleviare i sintomi e mantenere condizioni di salute accettabili, purché la terapia sia iniziata prima che si instauri una grave e persistente infezione respiratoria e sia continuata con assiduità per tutta la vita. Il malato e la sua famiglia sono posti di fronte ad un compito arduo, per cui è indispensabile la cooperazione e la supervisione di un pediatra esperto che operi in un centro specializzato per la m., in grado di assicurare con regolarità controlli clinici e di laboratorio, e di rilevare ogni segno di deterioramento delle condizioni generali e respiratorie.

L'approccio al trattamento di quest'affezione deve essere multidisciplinare, coinvolgendo il medico, le infermiere, le assistenti sociali, il fisioterapista e lo psicologo, tutti con esperienza della malattia. Il trattamento deve essere individualizzato, anche se globale, con lo scopo di permettere ai pazienti di condurre una vita più normale possibile. È necessario, inoltre, fornire assiduamente aiuto e assistenza alla famiglia e al malato per affrontare le numerose difficoltà alle quali essi vanno incontro. L'aspetto finanziario del trattamento è spesso una fonte importante di ansietà e di insicurezza, che, se non adeguatamente considerato, può compromettere la terapia.

I malati di m. non sono più suscettibili dei coetanei alle infezioni e sono immunocompetenti; vanno, pertanto, eseguite le vaccinazioni profilattiche routinarie alle quali è importante aggiungere le vaccinazioni antimorbillosa e antinfluenzale, in quanto le malattie in questione imprimono un'evoluzione particolarmente grave alla pneumopatia della m.

Nei paesi caldi, in estate, e durante episodi febbrili, è opportuno somministrare un supplemento di sale (1 *g/die* ai lattanti, 3 *g/die* ai bambini più grandi) per evitare la disidratazione e il colpo di calore, particolarmente gravi in questi soggetti. Nonostante i segni di carenza vitaminica siano rari, è opportuno somministrare un preparato polivitaminico idrosolubile in dosi doppie di quelle abituali. La Vit. K va somministrata nel 1° anno di vita e in occasione di interventi chirurgici.

In particolare, la terapia riguarda: *a*) l'apparato digerente; *b*) l'apparato respiratorio.

Apparato digerente

Lo scopo è di mantenere, o ripristinare, un normale accrescimento, con una dieta ricca di proteine, di calorie e povera di grassi: a tal fine, si è favoriti dal notevole appetito di questi malati. La maldigestione va corretta con la somministrazione di estratti pancreatici concentrati, in dosi generose ad ogni pasto. Poiché è praticamente impossibile somministrarli in quantità sufficienti a normalizzare completamente le feci, e poiché gli estratti pancreatici hanno odore e sapore sgradevoli, la dose va regolata in base alla massima tollerabilità e ai migliori risultati digestivi, quali la diminuzione dell'appetito e del numero delle scariche, con feci meno grasse e meno voluminose; gli enzimi pancreatici possono dare fenomeni di ipersensibilità, come allergie cutanee, riniti e asma, oppure disturbi da iperdosaggio, quali: arrossamento della mucosa orale e irritazione della regione anale. I preparati in polvere sono più attivi, sebbene le compresse o le capsule siano preferite dai bambini più grandi. Qualora la dieta e gli estratti pancreatici non assicurino il controllo dei disturbi intestinali e un normale accrescimento ponderale, i grassi alimentari possono essere sostituiti da trigliceridi a media catena (MCT), che sono assorbiti anche in assenza di lipasi pancreatica. Essi sono contenuti anche nell'olio di cocco e nel burro in percentuali del 10 e dell'8%, rispettivamente.

La terapia dell'ileo meconiale si basa sull'intervento chirurgico secondo la tecnica di Bishop e Koop con rimozione delle masse meconiali e, se necessario, con asportazione del tratto di intestino alterato. Nei casi non complicati da atresia o volvolo, è possibile la terapia conservativa mediante clisma di Gastrografin®. Le ostruzioni intestinali, nella seconda e terza infanzia e nel giovane adulto, se sono complicate da volvolo o invaginazione, richiedono un trattamento chirurgico di emergenza, negli altri casi, possono essere rimosse con somministrazione per via orale di abbondanti quantità (fino a 200 ml) di una soluzione al 10% di N-acetilcisteina e con l'aumento della dose di estratti pancreatici per correggere la maldigestione.

Il diabete, anche se attualmente di riscontro più frequente, dà raramente sintomi clinici, per cui in genere è sufficiente il trattamento dietetico, ma se necessario risponde agli antidiabetici orali e a piccole dosi di insulina.

Apparato respiratorio

La terapia è soltanto sintomatica e profilattica, stabilita empiricamente in base alle esperienze raccolte nell'ambito dei centri che si occupano di questa affezione.

I numerosi, e notevolmente difformi, schemi di terapia adottati, spesso simultaneamente, per i disturbi respiratori non hanno reso possibili studi controllati, e rendono impossibile proporre uno schema terapeutico di sicura efficacia per il trattamento ottimale delle complicanze respiratorie. Inoltre, la variabilità naturale dell'affezione nel singolo malato, la diversa gravità delle manifestazioni cliniche e della loro evoluzione in rapporto al grado di compromissione degli organi colpiti, rendono ulteriormente difficile un controllo accurato di qualsiasi regime terapeutico. Il trattamento dei disturbi respiratori ha due finalità fondamentali: la prevenzione o la rimozione dell'ostruzione bronchiale e la terapia delle infezioni respiratorie.

Ostruzione bronchiale. – I mezzi usati per facilitare la rimozione delle secrezioni dense che ristagnano nelle vie respiratorie sono numerosi, e comprendono: il drenaggio posturale; i farmaci mucolitici; i broncodilatatori e gli espettoranti. La fisioterapia, che include le percussioni e le vibrazioni toraciche, il drenaggio di postura e gli esercizi respiratori, costituisce il mezzo più efficace per drenare le secrezioni bronchiali, promuovere una ventilazione più efficace, migliorare la postura e i movimenti della parete toracica. È importante che i genitori siano istruiti su queste tecniche, che vanno eseguite, anche a domicilio, secondo uno schema quotidiano regolare, almeno una volta al giorno nei malati con lesioni polmonari lievi, e fino a tre o più volte

quando l'affezione polmonare è più grave. In ogni caso, tutti i malati di m. debbono praticare fisioterapia dell'apparato respiratorio, con intensità e frequenza graduate in base alla gravità delle lesioni polmonari, e vanno stimolati a praticare attività fisica e sport. Notevole è il disaccordo sull'efficacia dei farmaci più usati e sulle vie di somministrazione. Tra gli agenti mucolitici, il più ampiamente usato è la N-acetilcisteina, che può essere somministrata per aerosol, o nelle varie formulazioni per via orale. A parte l'efficacia, variabile nei singoli malati, è bene tener presente che alcuni rifiutano questo farmaco per il suo odore pungente, e che, in altri, esso determina broncospasmo. Gli espettoranti per via orale sono di scarsa utilità. I broncodilatatori (isoproterenolo, metaproterenolo) vanno usati soltanto nei casi associati ad asma bronchiale, poiché, al di fuori di questa condizione, essi possono determinare una diminuita stabilità della parete bronchiale, con conseguente collasso delle vie aeree durante l'espirazione, e quindi tosse meno efficace, oltre a compromettere il trasporto mucociliare. Limitata è l'utilità dei corticosteroidi, da impiegarsi soltanto nel trattamento di lattanti con infezioni acute e con grave broncospasmo. Notevolmente controversa è l'utilità dell'aerosolterapia, in quanto soltanto piccole quantità delle sostanze nebulizzate raggiungono le più piccole vie aeree; ciononostante, l'inalazione di soluzione fisiologica, o di acqua distillata, con o senza sostanze detergenti, quali il glicole propilenico al 5-10%, probabilmente aiuta a fluidificare le secrezioni bronchiali; in alcuni malati, anche gli aerosol possono causare broncospasmo e aumentare la resistenza al flusso delle vie aeree. Anche l'uso di nebulizzatori ad ultrasuoni, che producono nebbie con particelle di dimensioni da 1 a 4 μm, è notevolmente controverso e non più in uso nella maggior parte dei centri. Infatti, studi recenti non hanno confermato gli effetti mucolitici di queste nebulizzazioni, e, in alcuni casi, si è addirittura verificato un deterioramento della funzionalità respiratoria. Inoltre, poiché esse vengono utilizzate di notte, durante il sonno, è da tener presente che il respiro attraverso il naso diminuisce la deposizione della nebbia nelle piccole vie aeree, e la possibile irritazione della mucosa nasale può determinare un riflesso di broncocostrizione e una compromissione dei meccanismi di difesa delle prime vie aeree. D'altro canto, a sfavore del loro uso depone anche l'alto costo degli apparecchi e la difficoltà di sterilizzazione degli stessi, specie nell'uso domiciliare, con il conseguente notevole rischio di inquinamento.

In casi selezionati, è stato proposto il lavaggio bronchiale sotto controllo broncoscopico, per rimuovere eventuali ostruzioni.

Infezioni respiratorie. – I germi patogeni più frequentemente coltivati dalle vie respiratorie e dalle secrezioni bronchiali sono lo stafilococco aureo e *P. aeruginosa*, per cui le infezioni acute causate da questi germi vanno trattate con antibiotici scelti in base alla loro attività *in vitro* su questi patogeni.

L'aumento della tosse e dell'espettorato, il peggioramento delle funzioni respiratorie, la perdita di peso, la diminuzione dell'appetito, l'affaticabilità, il rallentamento o l'arresto della curva di accrescimento, l'insorgenza della dispnea o la sua accentuazione, la leucocitosi, e il peggioramento del quadro radiologico polmonare, costituiscono tutte indicazioni per una terapia antibiotica pronta e intensiva.

Con queste indicazioni gli antibiotici vanno somministrati per cicli di almeno 2 settimane a dose piena, e preferibilmente per via endovenosa. È controversa l'utilità di somministrarli per via orale per lunghi periodi, a fini profilattici, in tutti i malati. È nostra opinione che i soggetti senza infezione, o segni di aggravamento della pneumopatia, non debbano essere così trattati; ma quelli che presentano tali segni clinici e radiologici possono richiedere questo tipo di terapia. Poiché la sensibilità di un germe patogeno può variare nel tempo, e poiché può anche cambiare l'agente responsabile dell'infezione, è necessario un controllo batteriologico dell'espettorato a intervalli frequenti. In genere, risultano di più agevole controllo, anche per lunghi periodi, le infezioni da stafilococco aureo; al contrario, le infezioni da *Pseudomonas* sono, in genere, croniche e raramente eradicabili stabilmente, per cui la comparsa di colonizzazione da *Pseudomonas* rappresenta un segno prognostico grave, e l'infezione è di difficile controllo. Gli antibiotici ad azione antistafilococcica più efficaci comprendono le penicilline β-lattamasi resistenti, quali: la cloxacillina e la flucloxacillina; le cefalosporine (cefalotina, cefradina, cefacetrile, cefamandolo, cefotassim); e gli antibiotici aminoglicosidici (gentamicina, sisomicina, tobramicina, amikacina), attivi, soprattutto gli ultimi due, anche su *Pseudomonas*, specie in associazione alla carbenicillina.

Altre complicanze respiratorie. – Le atelettasie locali, i tappi di muco e le secrezioni abbondanti e dense nelle vie bronchiali possono essere trattati con lavaggio bronchiale distrettuale mediante broncoscopio a fibre ottiche; l'effetto, però, è di breve durata, per cui è sconsigliabile l'uso del lavaggio bronchiale generalizzato e ripetuto. La terapia chirurgica delle complicanze polmonari è limitata a casi, attentamente selezionati, che presentino atelettasie persistenti, bronchiettasie, o lesioni ascessuali ben localizzate, ma con il restante tessuto polmonare integro, o soltanto moderatamente colpito. Questi casi sono rari, perché, in genere, la compromissione delle vie respiratorie è generalizzata.

La terapia dell'emottisi comprende il trattamento dell'infezione, la somministrazione di O_2, Vit. K; nei casi gravi, la trasfusione di plasma fresco o di sangue. Il pneumotorace, spesso recidivante, può richiedere la pneumodesi con agenti sclerotizzanti (atebrina) o lo *stripping* pleurico. Il cuore polmonare va trattato curando l'infezione respiratoria, somministrando O_2, digitale e diuretici e, se necessario, con dieta iposodica e riduzione dei liquidi. In ogni caso, è importante correggere l'acidosi e l'ipossia coesistente. La sinusite va trattata con decongestionanti, antibiotici e, se necessario, con irrigazione dei seni, mentre è indicata la polipectomia soltanto quando determini ostruzione nasale.

Aspetti psicosociali

La m., in quanto malattia cronica, predispone allo sviluppo di numerosi e vari problemi psicologici in rapporto alla propria immagine, alla vita familiare, al lavoro, alla scuola. Nell'adolescente e nel giovane adulto il diminuito accrescimento, specie staturale, la tosse cronica, le feci maleodoranti, l'ippocratismo digitale, la colorazione dei denti, la necessità di continue terapie e il ritardo della maturazione sessuale possono dare origine a problemi psicologici gravi. Le frequenti infezioni respiratorie possono costringere a ripetute assenze dalla scuola e quindi ritardare la progressione degli studi. Inoltre, nell'adolescenza, può esservi difficoltà nel conquistare il dovuto senso di libertà e di indipendenza rispetto alla famiglia.

I pazienti più grandi trovano notevole difficoltà per l'ottenimento di un appropriato lavoro per l'esitazione, del datore di lavoro, nei confronti di un disturbo respiratorio cronico e per le ripetute assenze da esso causate.

Altri problemi sono correlati alla preoccupazione di morire, che possono svilupparsi con il progredire della malattia: per cui questi malati hanno bisogno di continuo aiuto e di stimolo a discutere i propri timori e i problemi correlati, aggravati dal fatto che alcune complicazioni, come l'emottisi, il pneumotorace, e l'*ileus equivalent*, si manifestano più frequentemente nei pazienti più adulti. D'altro canto, una malattia cronica comporta notevoli limiti nell'attività dei membri della famiglia, per cui il padre tende a distaccarsi, mentre la madre si dedica in misura sempre maggiore alle cure del malato, creando condizioni di iperprotezione, con possibilità di evocare gelosie e rivalità da parte degli altri fratelli.

Bibliografia

Andersen D. H., *Am. J. Dis. Child.*, 1938, **56**, 344.
Antonelli M., Gloria F. *et al.*, *Minerva Pediatr.*, 1977, **29**, 949.
Antonelli M., De Angelis M., Di Renzo N., *Pediatr. Med. Chir.*, 1980, **9**, 527.
Bianchi Bosisio Righetti A., Migliavacca M. *et al.*, *Proceedings VII Int. Cystic Fibrosis Congress, Paris, May 31-June 5*, 1976, p. 15.
Blackfan K. D., May C. D., *J. Pediatr.*, 1938, **13**, 627.
Blanc W. A., *Gap Conference Report: Pathology of Cystic Fibrosis*, 1972, National Cystic Fibrosis Research Foundation, Savannah, p. 11.
Brunecky Z., *J. Med. Genet.*, 1972, **9**, 33.
Carter C. O., *Fibrocystic Disease of the Pancreas*, 1952, Heinemann, London, p. 50.
Cohen L. F., Farrell P. M., Willison P. W., *Pediatr. Res.*, 1975, **9**, 312.
Danks D. M., Allan J., Anderson C. M., *Ann. Hum. Genet.*, 1965, **28**, 323.
Di Sant'Agnese P. A., Darling R. C. *et al.*, *Pediatrics*, 1953, **12**, 549.

Di Sant'Agnese P. A., Davis P. B., *N. Engl. J. Med.*, 1976, **295**, 481; 597.
Di Sant'Agnese P. A., Blanc W. A., *Pediatrics*, 1956, **18**, 387.
Dooley R. R., Braunstein H., Osher A. B., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1974, **118**, 971.
Fanconi G., Uehlinger E., Knaver C., *Wien. Med. Wochenschr.*, 1936, **86**, 753.
Farber S. J., *Mich. Med. Soc.*, 1945, **44**, 587.
Forstner J. F., Forstner G. G., *Pediatr. Res.*, 1976, **10**, 609.
Garrod A. E., Hurtley W. A., *Or. J. Med.*, 1912, **6**, 242.
Gibson L. E., Cooke R. E., *Pediatrics*, 1959, **23**, 545.
Gloria-Bottini F. *et al.*, *Hum. Genet.*, 1980, **54**, 79.
Graig J. M., Maddad H., Schwachman H., *Am. J. Dis. Child.*, 1957, **93**, 357.
Kaplan E., Schwachman H., Perlmutter A. D., *N. Engl. J. Med.*, 1968, **279**, 65.
Knudson A. G., Wayne L., Hallett W. Y., *Ann. J. Hum. Genet.*, 1967, **19**, 388.
Kulczycki L. L., Guin G. H., Mann N., *Clin. Pediatr.*, 1964, **3**, 692.
Iannaccone G., Antonelli M., *Pediatr. Radiol.*, 1980, **8**, 85.
Landsteiner K., *Zentralbl. Allg. Pathol.*, 1905, **16**, 903.
Lundgren D. W., Farrell P. M., Di Sant'Agnese P. A., *Clin. Chim. Acta*, 1975, **62**, 357.
Mangos J. A., McSherry N. R., *Pediatr. Res.*, 1968, **2**, 378.
Merritt A. D., Hanna B. L. *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.*, 1962, **60**, 998.
Oppenheimer E. H., Esterly J. R., *Arch. Pathol.*, 1973, **96**, 149.
Rao G. J. S., Nadler H. L., *Pediatr. Res.*, 1974, **8**, 684.
Spock A., Heich A. M. C., Cress H., *Pediatr. Res.*, 1967, **1**, 173.
Stanbury J. B., Wyngaaden J. B., Fredrickson D. S., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 1978, McGraw-Hill, New York, p. 1683.
Taylor B., Evans J. N. G., Hope G. A., *Arch. Dis. Child.*, 1974, **49**, 133.
Wrigth S. W., Morton N. E., *Am. J. Hum. Genet.*, 1968, **20**, 157.

MARIANO ANTONELLI

MUGHETTO

F. *muguet*. - I. *thrush*. - T. *Mehlmund*. - S. *muguet*.

Con questo termine si indica l'infezione della mucosa orale da parte di miceti del genere *Candida* (V. CANDIDA GENERE), in particolare *C. albicans*.

Il mughetto colpisce prevalentemente i neonati, nei quali è favorito dal pH eccezionalmente basso del cavo orale. Nell'infezione manifesta la lingua e la mucosa orale, che sono le sedi dove generalmente comincia l'infezione, presentano placche di colore bianco-latte, morbide e friabili, il cui distacco evidenzia una superficie iperemica. Le placche possono essere più o meno numerose, fino a ricoprire l'intera superficie della mucosa orale con una membrana, particolarmente compatta sulla lingua (fig. 1). L'infezione può estendersi al palato, alle gengive, alle tonsille, al faringe e, nei casi più gravi, alla trachea e all'esofago. Anche la pelle può essere interessata (V. NEONATO).

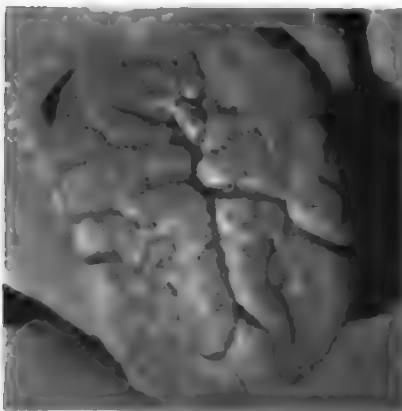



Fig. 1. M. della lingua: si osservano, in una lingua plicata, numerose chiazze bianche, più o meno conglomerate in areole. (*Da Becker et al., «Atlante di otorinolaringologia e broncoesofagologia», 1970, Minerva Medica, Torino; per gentile concessione della Casa editrice*).

Più frequentemente, il m. nel neonato deriva dalla presenza di *Candida* nella vagina materna.

Nei bimbi più grandi e negli adulti il m. colpisce a preferenza individui debilitati; ad es., esso rappresenta una complicazione comune degli stati neoplastici avanzati e delle terapie con farmaci citotossici e con corticosteroidi.

La terapia di elezione consiste in applicazioni locali ripetute, a intervalli di 2-3 h, di soluzioni di nistatina (100.000 U./ml).

V. anche: CANDIDOSI (III, 631); NEONATO.

Bibliografia

Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1972, 2 ed., Blackwell, Oxford.

RED.

MULTICEPS GENERE

Genere della famiglia *Taeniidae* (*Cyclophyllidea*: *Cestoda*). Allo stadio adulto, salvo alcune piccole particolarità (manico dei grandi uncini, vagina), i suoi caratteri si confondono con quelli del genere *Taenia*, al punto che molti AA. ne fanno semplicemente un sottogenere di questo. Dal genere *Taenia* si differenzia invece nettamente allo stadio larvale, essendo la sua larva un *cenuro*, cioè una vescicola monocistica polisomatica. Tutte le sue specie, sia allo stadio adulto che a quello larvale, sono parassite di Mammiferi.

Il genere è di notevole interesse per la medicina perché le larve di alcune sue specie: *M. brauni*, *M. multiceps*, *M. glomeratus*, *M. serialis*, *M.* sp., possono occasionalmente parassitare l'uomo determinando le varie forme di *cenurosi* (V.).

RED.

MUMMIFICAZIONE: V. IMBALSAMAZIONE (VII, 1332).

MURICIDI: V. RODENTICIDI.

MUSCARINA

F. *muscarine*. - I. *muscarin*. - T. *Muscarin*. - S. *muscarina*.

Distribuzione. Chimica

La muscarina è una sostanza tossica contenuta nell'*Amanita muscaria* e in svariati altri funghi superiori, quali l'*A. pantherina*, l'*A. phalloides*, nonché certe specie dei generi *Russula*, *Inocybe* e *Clitocybe*.

La struttura della m. è stata identificata in tempi relativamente recenti (Kögl e coll., 1957). Essa è un derivato quaternario trimetilammonico del 2-metil-3-idrossi-5-aminometiltetraidrofurano con formula bruta $C_9H_{20}NO_2$, p. m. 174,26. Il suo cloridrato, estremamente igroscopico, è molto solubile in acqua. Le sue soluzioni sono stabili.

Azioni farmacologiche

Le principali azioni farmacologiche della m. possono essere riassunte come di seguito.

1) Azione sul *sistema cardiovascolare*, estrinsecantesi in un rallentamento della frequenza cardiaca (fino all'arresto diastolico) e in una caduta della pressione sistemica, imputabile sia alla compromissione della funzione cardiaca, sia a una cospicua vasodilatazione periferica. Dosi di 0,1-0,4 mg/kg sono letali per la rana per arresto del cuore in diastole.

2) Stimolazione del *respiro* a dosi deboli, arresto a dosi più forti per broncocostrizione.

3) Aumento del *tono* e della *peristalsi intestinale*.

4) Azione *miotica*, nettissima nel gatto, in seguito a iniezione sottocutanea; meno intensa in seguito a instillazione nel sacco congiuntivale.

Tutte queste azioni sono impedite o abolite dall'atropina. Esse, come si vede, riproducono assai fedelmente le azioni prodotte sul cuore e sulla muscolatura liscia dalla stimolazione della fibra postgangliare colinergica, vale a dire dalla liberazione di acetilcolina (v.). È pertanto invalsa la consuetudine di denominare *muscariniche* le azioni atropinosensibili esplicate dalla acetilcolina endogena ed esogena e dalle sostanze acetilcolinosimili sulle strutture effettrici periferiche autonome.

La m. non ha, praticamente, effetti nicotinici, cioè non è capace di imitare la nicotina e l'acetilcolina nelle loro azioni (non bloccate dall'atropina) sul ganglio vegetativo, sulla placca motrice della fibra muscolare striata e sul S.N.C. Manca anche completamente di azione curarizzante.

Tossicologia

Nullo è il suo interesse terapeutico. Un po' maggiore è l'interesse tossicologico della sostanza, quale responsabile o corresponsabile di certi avvelenamenti da funghi.

La sintomatologia tossica osservata dopo ingestione di funghi contenenti m. è solo in parte dovuta a questo alcaloide, che è responsabile dell'ipotensione, della diarrea e della miosi; le altre manifestazioni di origine tipicamente centrale (confusione mentale, eccitazione, a volte coma) sono da attribuire ad altre sostanze, come, ad es., il muscimolo, l'ac. ibotenico, il muscazone. È da tenere presente, peraltro, che all'intensità e clamorosità dei sintomi, o di certi sintomi, dell'avvelenamento da *A. muscaria* non corrispondono, nella generalità dei casi, una reale gravità e pericolosità della situazione.

Il lavaggio gastrico potrà essere utile solo se eseguito prima del manifestarsi dei sintomi di avvelenamento, quindi poco tempo dopo l'ingestione dei funghi incriminati. In ogni momento gioverà, invece, il solfato di atropina (0,5-1 mg, sottocute). Naturalmente, questo alcaloide rimuoverà rapidamente tutte le manifestazioni tossiche provocate dalla m., ma lascerà invariate le manifestazioni provocate dalle altre sostanze.

V. anche: FUNGHI VELENOSI (VI, 2039).

Bibliografia

Bovet D., Bovet-Nitti F., *Médicaments du système nerveux végétatif*, 1948, Karger, Basel.
Kögl A. *et al.*, *Experientia*, 1957, **13**, 137.

VITTORIO ERSPAMER*

MUSCOLARE TESSUTO

F. *tissu musculaire*. - I. *muscular tissue*. - T. *Muskelgewebe*. - S. *tejido muscular*.

SOMMARIO

Generalità

Processi contrattili e motilità cellulare

Il tessuto muscolare è specializzato per la contrazione e il movimento. In realtà, contrattilità e motilità non sono prerogative esclusive del t. m., bensì proprietà fondamentali di tutte le cellule. Fenomeni come la divisione cellulare, la fagocitosi, la diapedesi leucocitaria, si basano su processi contrattili la cui precisa definizione è oggi tra i principali obiettivi della ricerca biologica. La sperimentazione su cellule coltivate *in vitro* ha permesso di analizzare in dettaglio diversi processi contrattili cellulari e di studiarne le basi molecolari. Fibroblasti e altri tipi di cellule si muovono su un supporto solido, come vetro o plastica, mediante pseudopodi lamellari, o *lamellipodi*, che si proiettano in avanti, quindi aderiscono al substrato mediante placche di adesione che servono di base per la formazione di nuovi pseudopodi. È ormai ampiamente dimostrato che queste cellule, come tutte le cellule dell'organismo, contengono proteine contrattili, actina, miosina e tropomiosina, simili, anche se non identiche, a quelle presenti nelle cellule muscolari. Questo ha suggerito che esistano analogie sostanziali nei meccanismi di contrazione, che sarebbero basati, nelle cellule muscolari come in quelle non muscolari, sull'interazione tra actina e miosina, cioè sullo scorrimento di filamenti di actina e miosina. Questa generalizzazione rimane tuttavia ancora da dimostrare e va ricordato che esistono forme specializzate di movimento, come quello delle *cilia* e dei flagelli, che sono dovuti, non a interazioni actomiosiniche e scorrimento di filamenti, ma probabilmente a scorrimento di microtubuli.

Un'importante differenza tra cellule muscolari e cellule non muscolari è che, mentre nelle prime le proteine contrattili sono stabilmente aggregate in strutture filamentose, i *miofilamenti*, nelle altre cellule actina e miosina possono reversibilmente aggregarsi in filamenti e rapidamente disaggregarsi. L'organizzazione strutturale del materiale contrattile è difficilmente analizzabile nelle cellule non muscolari appunto per la labilità del substrato morfologico. Solo la recente introduzione di tecniche di immunofluorescenza con anticorpi specifici ha permesso di definire la distribuzione di diverse proteine contrattili nelle cellule non muscolari e di affrontare quindi su basi nuove lo studio dei meccanismi della motilità cellulare. Gli studi di immunofluorescenza hanno dimostrato che in cellule non muscolari, per es. fibroblasti coltivati *in vitro*, actina e miosina sono distribuite lungo fasci di microfilamenti che attraversano il citoplasma. Un'altra proteina denominata α-actinina, analoga a una proteina presente nei dischi Z del muscolo striato e nei corpi densi del muscolo liscio, è distribuita in maniera periodica lungo i fasci di microfilamenti oltre che nelle zone in cui i microfilamenti si inseriscono sulla membrana plasmatica. Ne risulta una striatura trasversale che ricorda la suddivisione in sarcomeri del materiale contrattile nel muscolo striato.

Nelle cellule in mitosi e in quelle attivamente mobili i fasci di microfilamenti scompaiono sostituiti da una rete diffusa di actina e miosina. È possibile che certe forme di motilità cellulare dipendano dalla rapida polimerizzazione e depolimerizzazione dell'actina, che comporta una transizione da sol a gel, senza l'intervento della miosina. La partecipazione della miosina sembra essere determinante per la formazione dell'anello contrattile e del solco equatoriale nella citocinesi, per la contrazione dei microvilli dell'orletto a spazzola nelle cellule epiteliali della mucosa intestinale e per la contrazione delle piastrine.

I tessuti muscolari

L'organizzazione del materiale contrattile varia notevolmente nei diversi tipi di t. m.: nelle cellule del t. m. liscio

i miofilamenti sono disposti senza ordine apparente, mentre nel t. m. striato, come il t. m. cardiaco e scheletrico, i miofilamenti di actina e miosina sono organizzati in strutture perfettamente ordinate, le miofibrille. Ognuno di questi tipi principali di t. m. comprende, a sua volta, vari sottotipi, diversi strutturalmente e funzionalmente. Esiste dunque un ampio spettro di tipi di cellule muscolari, da quelle più semplici con una struttura contrattile per certi versi simile a quella propria di cellule non muscolari a quelle più complesse con una struttura contrattile altamente specializzata.

Tessuto muscolare liscio

Struttura delle cellule muscolari e meccanismo contrattile

Il t. m. liscio forma la parte contrattile delle pareti dei vasi sanguigni, del canale alimentare, delle vie respiratorie, dell'apparato urogenitale e dei dotti escretori di numerose ghiandole. Le cellule o fibrocellule muscolari sono elementi allungati e sottili, con un unico nucleo centrale (fig. 1). La maggior parte del citoplasma è occupata da *filamenti sottili*, contenenti actina e tropomiosina, e *filamenti spessi*, contenenti miosina (fig. 2). I primi sono molto più abbondanti dei secondi, con un rapporto che varia da 10:1 a 15:1, in accordo con l'elevato contenuto di actina proprio del muscolo liscio in confronto con quello striato. I filamenti sottili sono ancorati ai *corpi densi* o *bande dense*, distribuiti senza ordine apparente nel citoplasma o associati alla faccia interna della membrana plasmatica. Queste strutture corrispondono ai dischi Z del muscolo striato, come indica la presenza di una proteina specifica, l'α-actinina. Nei corpi densi si inseriscono anche i *filamenti intermedi*, così detti perché il loro diametro è appunto intermedio tra quello dei filamenti sottili e quello dei filamenti spessi. I filamenti intermedi non sembrano essere parte integrante del sistema

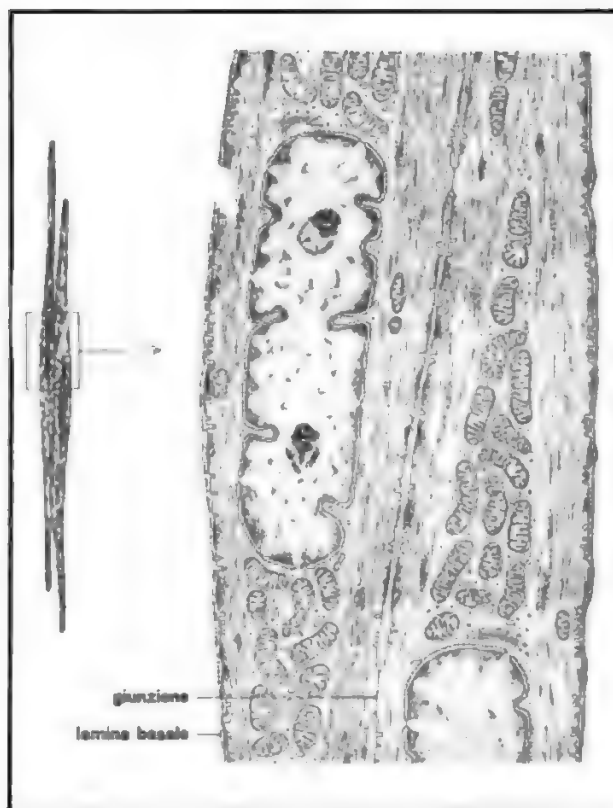



Fig. 1. Struttura di due fibrocellule muscolari lisce al microscopio ottico (*a sinistra*) e al microscopio elettronico (*a destra*). (*Da Poirier e Ribadeau Dumas*).

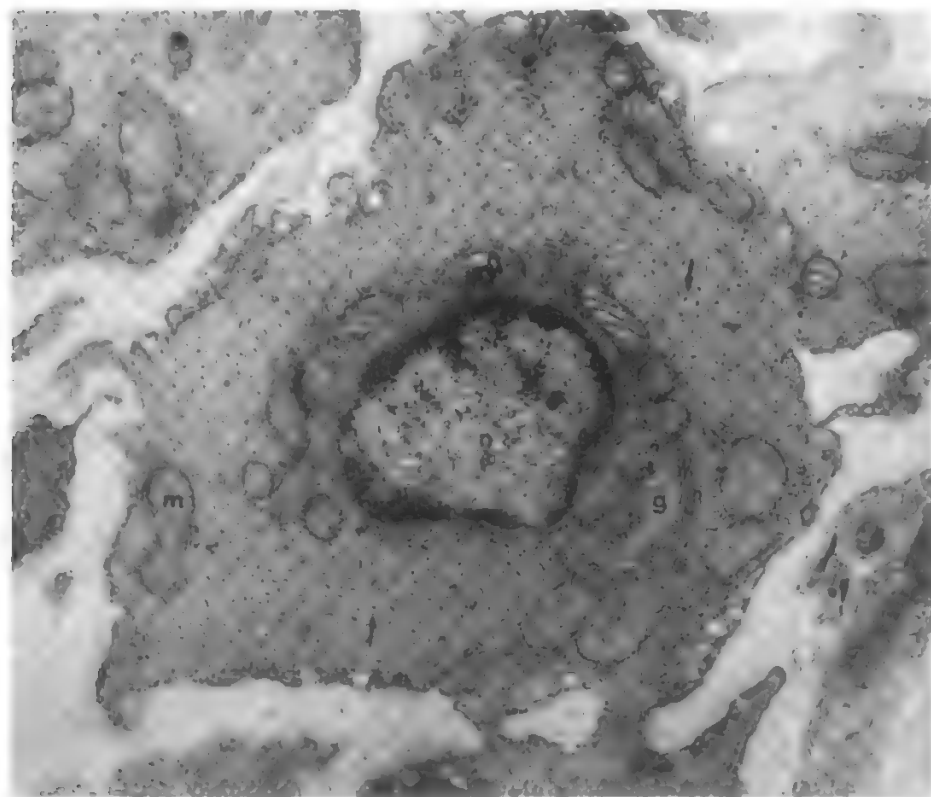



Fig. 2. Sezione trasversale di fibrocellula muscolare liscia del muscolo sfintere dell'iride di ratto. Il nucleo (n) è in posizione centrale. Nel citoplasma sono visibili sezioni trasverse di filamenti spessi (*frecce*); i filamenti sottili non sono ben evidenziabili a questo ingrandimento. m) Mitocondri; g) apparato del Golgi. (*Per cortesia di I. Mussini*).

contrattile vero e proprio, ma costituiscono piuttosto, secondo le attuali vedute, una specie di citoscheletro che collega i corpi densi e contribuisce alla trasmissione della forza generata dallo scorrimento dei filamenti sottili e spessi. Il meccanismo di contrazione del muscolo liscio è stato poco studiato: per analogia col muscolo striato si assume che l'accorciamento del muscolo e la generazione di forza contrattile siano dovuti allo scorrimento reciproco dei filamenti sottili e spessi, ma non si hanno prove dirette in questo senso. La mancanza di un preciso allineamento dei filamenti è probabilmente responsabile di certe caratteristiche della contrazione delle cellule muscolari liscie, come la grande capacità di accorciamento (un muscolo liscio si può accorciare fino a un quarto della sua lunghezza durante una contrazione isotonica). Questa proprietà è dovuta, si ritiene, alla presenza di corpi densi irregolarmente disposti, invece dei regolari dischi Z che limitano la possibilità di accorciamento delle fibre muscolari striate.

Anche il meccanismo di attivazione del processo contrattile nel muscolo liscio non è stato ben caratterizzato. Le fibrocellule muscolari lisce sono capaci di sviluppare potenziali d'azione sia spontaneamente sia per effetto della liberazione di trasmettitori (adrenalina o acetilcolina) dai terminali nervosi del sistema autonomo. Tuttavia il potenziale d'azione non è sempre essenziale per l'attivazione del sistema contrattile: infatti, in certi casi si può avere contrazione anche in assenza di significative modificazioni del potenziale di membrana. Per analogia col muscolo striato si ritiene correntemente che il Ca^{2+} sia l'attivatore fisiologico del processo contrattile, ma non è chiaro il ruolo relativo del Ca^{2+} extracellulare e di quello che si può liberare dai depositi del reticolo sarcoplasmatico. Il reticolo sarcoplasmatico è molto meno sviluppato nel muscolo liscio in confronto al muscolo striato, ma l'esistenza di cisterne del reticolo in stretta apposizione alla membrana plasmatica, simili a quelle presenti nel muscolo cardiaco e in certi tipi di muscolo scheletrico, suggerisce che il reticolo del muscolo liscio abbia un ruolo importante nell'accoppiare l'eccitazione di superficie con la contrazione. Infine è ancora oggetto di discussione come il Ca^{2+} agisca per attivare l'interazione actina-miosina. Secondo alcuni il Ca^{2+} si lega a proteine regolatrici, le leiotonine, analoghe alle troponine del muscolo striato. Secondo un'altra interpretazione, il Ca^{2+} si legherebbe a una proteina ubiquitaria con elevata affinità per il Ca^{2+}, la calmodulina, provocando l'attivazione di un enzima, la miosinachinasi, capace di fosforilare la miosina: soltanto nella forma fosforilata la miosina sarebbe disponibile per l'interazione con l'actina. Una fosfatasi specifica riporterebbe la miosina alla condizione precedente.

Nel t. m. liscio le singole fibrocellule sono collegate le une alle altre mediante interdigitazioni di processi cellulari e mediante giunzioni specifiche denominate rispettivamente *nexus* (giunzione) e *fascia adhaerens* (zona di adesione). I *nexus* sono giunzioni presenti in molti tipi di cellule che permettono il passaggio di ioni e piccole molecole e così consentono l'accoppiamento elettrico di cellule adiacenti. Si ritiene che nel muscolo liscio, come nel muscolo cardiaco (v. MIOCARDIO), la trasmissione dello stimolo elettrico da cellula a cellula avvenga a livello dei *nexus*. Tuttavia, la frequenza di queste giunzioni in diversi tipi di cellule muscolari varia considerevolmente e in certi muscoli lisci i *nexus* sembrano essere del tutto assenti, per cui è possibile che l'accoppiamento elettrico possa realizzarsi anche per altre vie.

Le giunzioni del tipo *fascia adhaerens*, strutturalmente simili a quelle presenti nei dischi intercalari del miocardio, rappresentano presumibilmente il tramite per la trasmissione longitudinale della forza di contrazione. È anche possibile che la forza di contrazione generata dai miofilamenti possa essere trasmessa lateralmente mediante i corpi densi al sarcolemma e da questo allo stroma connettivale che circonda le fibrocellule muscolari.

Tipi di cellule muscolari

Le proprietà fisiologiche dei muscoli lisci variano a seconda della sede e del tipo di attività. Questa diversità funzionale dipende da differenze intrinseche delle singole cellule muscolari. Studi con elettrodi intracellulari hanno dimostrato che certe cellule muscolari liscie, ad es. nelle vie digerenti, hanno un'attività elettrica spontanea, cioè generano spontaneamente potenziali d'azione capaci di propagarsi da cellula a cellula. Lo stiramento passivo è un fattore importante nell'attivazione di questi muscoli. I nervi possono poi modulare, in senso eccitatorio o inibitorio, questa attività spontanea. In altre sedi, per es. nei muscoli intrinseci dell'occhio e in molti segmenti del sistema circolatorio, l'attività delle cellule muscolari non è spontanea, ma è iniziata normalmente dai nervi. La densità dell'innervazione è più elevata in questi muscoli e i terminali nervosi presentano varicosità strettamente associate alle cellule muscolari. Certi muscoli lisci presentano un'attività fasica, con contrazioni indotte da potenziali d'azione intervallate a periodi di riposo; altri hanno un'attività tonica, con contrazioni prolungate non indotte da potenziali d'azione. Attività miogena e neurogena, fasica e tonica si presentano spesso variamente combinate in uno stesso tessuto, per cui una precisa classificazione dei vari tipi di muscolo liscio risulta impossibile.

Le basi strutturali e molecolari della diversità funzionale dei muscoli lisci sono in gran parte inesplorate. Sono state osservate differenze nello sviluppo del reticolo sarcoplasmatico e nell'abbondanza di miofilamenti spessi in diversi tipi di muscoli lisci. Della variabile frequenza dei *nexus* si è detto sopra. C'è da aggiungere che i *nexus* possono venir formati in breve tempo in muscoli che ne sono normalmente privi e la loro comparsa si accompagna con la transizione da un'attività asincrona a un'attività sincrona delle cellule muscolari. È il caso del miometrio del ratto in cui i *nexus* compaiono solo al momento del parto. Le modificazioni delle proprietà elettriche delle cellule muscolari uterine nel ciclo mestruale, nella gravidanza e nel parto sono in gran parte il risultato di influenze ormonali.

La risposta delle cellule muscolari a ormoni e agenti chimici è molto variabile, in rapporto con il tipo di recettori e la loro distribuzione. Così la risposta delle cellule muscolari dei vasi sanguigni agli agenti vasocostrittori varia a seconda del segmento circolatorio. Nelle grosse arterie esistono persino differenze tra cellule degli strati esterni e cellule degli strati interni: queste ultime sono molto più sensibili all'effetto della noradrenalina e della serotonina. Un interessante esempio della variabilità di risposta della muscolatura liscia vascolare a stimoli fisiologici è la risposta a cambiamenti nella tensione di ossigeno. Le arteriole del circolo sistemico si contraggono quando la tensione di ossigeno aumenta e si dilatano quando diminuisce. L'effetto dell'ossigeno è soprattutto evidente nel caso del dotto arterioso che si contrae fortemente alla nascita in risposta all'improvviso aumento di tensione di ossigeno del sangue arterioso e finisce poi per obliterarsi. Nel circolo polmonare si hanno risposte del tutto opposte. Arterie e arteriole polmonari si contrag-

gono quando la tensione di ossigeno diminuisce e si rilasciano quando aumenta. Questa risposta, che favorisce il flusso sanguigno nelle aree di parenchima meglio ventilate, è responsabile della vasocostrizione generalizzata con conseguente ipertensione polmonare in caso di ipossia cronica da malattie respiratorie o da altitudine.

Origine e accrescimento

I t. m. lisci, come quelli striati, sono di origine mesodermica, ma esistono almeno due esempi importanti di cellule muscolari di origine ectodermica. I muscoli intrinseci dell'occhio, come lo sfintere dell'iride, che sono muscoli lisci nei mammiferi e striati negli uccelli, derivano dall'epitelio pigmentato dell'iride attraverso un processo di sdifferenziazione e ridifferenziazione. Le cellule mioepiteliali delle ghiandole sudoripare e mammarie sono anch'esse di origine ectodermica. Queste cellule di forma stellata si estendono con numerosi prolungamenti tra epitelio ghiandolare e lamina basale e facilitano con la loro contrazione l'espulsione del secreto dagli acini. All'esame ultrastrutturale il citoplasma appare occupato da miofilamenti simili a quelli presenti nelle comuni cellule muscolari lisce.

Cellule muscolari lisce possono, in certi casi, derivare da cellule di natura mesenchimale. Ad es., la contrazione delle ferite, di cui è responsabile il tessuto di granulazione, sembra dipendere dalla trasformazione di fibroblasti in miofibroblasti. Questi sviluppano nel loro citoplasma fasci di filamenti con corpi densi morfologicamente simili a quelli delle fibrocellule muscolari. I miofibroblasti reagiscono con anticorpi anti-muscolo liscio all'immunofluorescenza e *in vitro* rispondono contraendosi agli stessi agenti che inducono contrazione del muscolo liscio, ad es. serotonina e bradichinina, e con rilassamento ai farmaci che rilassano il muscolo liscio, ad es. papaverina.

Le cellule muscolari non perdono, con lo sviluppo, la potenzialità di riprodursi, e per effetto di stimoli adeguati sono capaci di dividersi. Questo si osserva, ad es., nel miometrio, che va incontro durante la gravidanza a un notevole aumento di massa (oltre 20 volte) dovuto soprattutto a ipertrofia (la lunghezza delle fibrocellule passa da 50 a 500 μm) ma anche a iperplasia delle cellule muscolari. La risposta ipertrofica e iperplastica è il risultato, in parte di influenze ormonali, in parte dello stiramento progressivo causato dalla crescita del feto. Infatti è possibile indurre sperimentalmente ipertrofia del miometrio di ratto mediante un palloncino inserito nella cavità uterina e gonfiato gradualmente. Lo stiramento meccanico delle fibrocellule è un importante stimolo all'ipertrofia per ogni tipo di muscolo liscio: così l'ipertrofia della parete muscolare dell'intestino a monte di una ostruzione dipende dall'aumentata distensione che si crea in quella sede.

Neoformazione di cellule muscolari si ha certamente nei vasi sanguigni, ad es. nel corso del rimodellamento vascolare che accompagna la formazione dei circoli collaterali: in questo caso, l'origine delle cellule muscolari non è del tutto chiara, essendosi anche ipotizzata la possibilità di una trasformazione di cellule endoteliali o di periciti in cellule muscolari.

La stessa placca aterosclerotica viene oggi interpretata come il risultato di un processo di iperplasia o, secondo alcuni, di neoplasia, data la sua apparente origine monoclonale, di cellule muscolari in parte migrate dalla media. Le potenzialità mitotiche delle cellule muscolari liscie sono, infine, ben documentate da studi su colture di tessuto. In coltura le cellule muscolari liscie, per lo meno quelle di origine vascolare che sono state soprattutto studiate, vanno incontro a un processo di sdifferenziazione, proliferazione e successiva ridifferenziazione.

La capacità rigenerativa dei t. m. lisci in caso di danno tessutale è tuttavia molto limitata e il risultato più frequente di lesioni di un t. m. è la riparazione cicatriziale.

Tessuto muscolare striato

Il t. m. striato costituisce la muscolatura scheletrica. Una forma particolare di t. m. striato è il tessuto miocardico per il quale si rimanda alla voce MIOCARDIO.

L'unità cellulare del t. m. scheletrico è la *fibra muscolare* (fig. 3), una cellula plurinucleata con diametro variabile

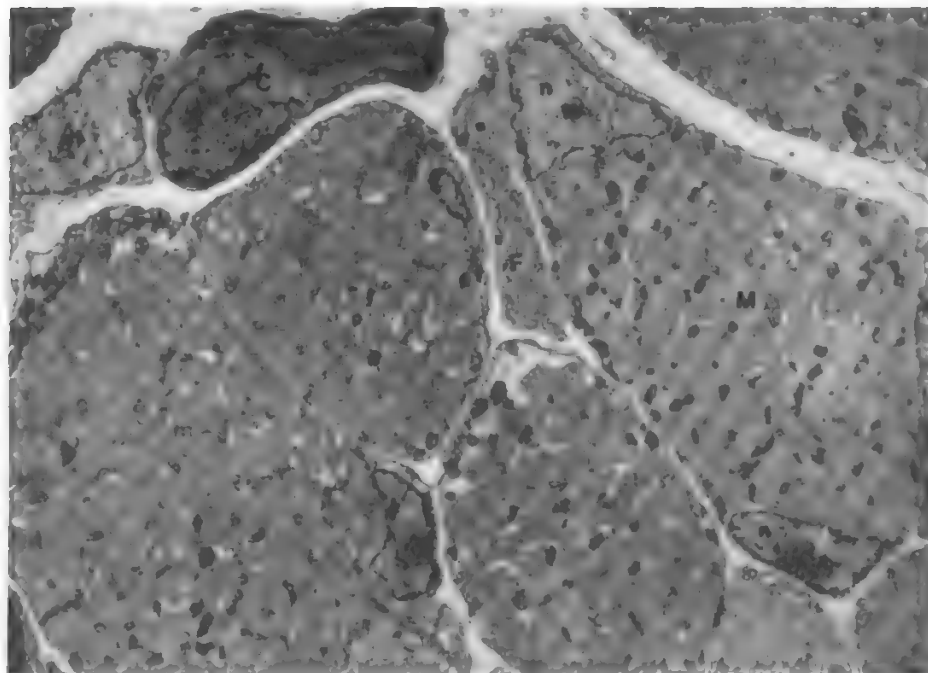



Fig. 3. Sezione trasversale di muscolo diaframma di ratto neonato. Sono presenti numerose fibre muscolari (M), fibroblasti (F) e capillari (C). I nuclei delle fibre muscolari (n) sono in posizione periferica: nella fibra a destra sono presenti due nuclei nello stesso piano della sezione. Il citoplasma è in gran parte occupato da campi miofibrillari suddivisi da aree chiare occupate da glicogeno e da elementi del reticolo sarcoplasmatico non visibili a questo ingrandimento. Mitocondri (m) sono presenti sia negli spazi intermiofibrillari che nelle aree sub-sarcolemmali. (*Osservazione Schiaffino*).

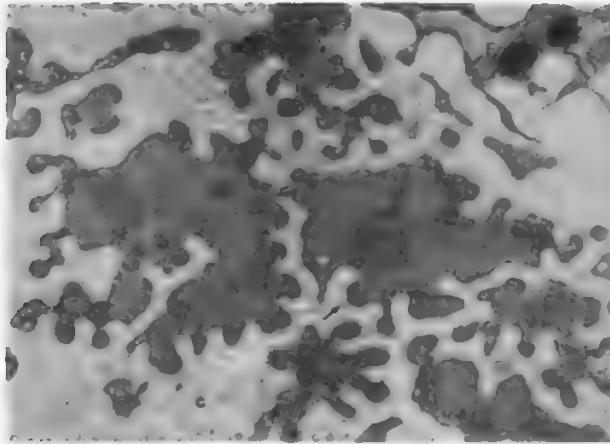



Fig. 4. Sezione trasversale a livello di una giunzione miotendinea. Le ramificazioni terminali di una fibra muscolare, rivestite dalla lamina basale (*freccia*), si interdigitano con i tralci tendinei costituiti di fibrille collagene (c). F) Fibroblasto.

La *giunzione neuromuscolare* o *placca motrice* è situata generalmente nella parte centrale della fibra muscolare. Le ramificazioni terminali dell'assone, circondate da lembi delle cellule di Schwann, si trovano in stretto contatto con il sarcolemma, che presenta una ampia depressione dalla quale si approfondano numerose invaginazioni. Per una descrizione più dettagliata della placca motrice si rimanda alla voce NEUROMUSCOLARE GIUNZIONE.

Al di sotto della lamina basale del sarcolemma, innicchiate nella superficie della fibra si trovano le *cellule satelliti*, piccole cellule mononucleate dotate di una propria membrana plasmatica distinta da quella della fibra (fig. 5). I nuclei delle cellule satelliti non sono distinguibili al microscopio ottico dai nuclei «veri» della fibra, situati anch'essi in posizione sub-sarcolemmale. I nuclei delle cellule satelliti rappresentano in condizioni normali ca. il 2-5% di tutti i nuclei della fibra. Il significato delle cellule satelliti nella rigenerazione muscolare verrà discusso più avanti.

La maggior parte del citoplasma della fibra muscolare è occupata da materiale contrattile, la cui regolare organizzazione è responsabile della striatura trasversale che

Fig. 5. Cellula satellite associata a una fibra muscolare di ratto. La freccia indica la lamina basale della fibra nel punto in cui si estende a ricoprire la cellula satellite. (*Osservazione Schiaffino*).

da 10 a oltre 100 μm e lunghezza fino a parecchi centimetri. Le fibre muscolari scheletriche sono disposte, di norma, parallelamente tra di loro, raggruppate in fascetti separati da setti connettivali (perimisio). A differenza delle fibrocellule muscolari liscie e delle cellule muscolari del miocardio, le fibre muscolari scheletriche non sono connesse da giunzioni, se non in fasi precoci dello sviluppo. Ogni fibra, avvolta dalla propria lamina basale, è separata dalle fibre adiacenti da connettivo interstiziale e alle estremità si inserisce nei tendini o nei setti connettivali del perimisio.

Struttura delle fibre muscolari

Le fibre muscolari striate sono limitate da una membrana plasmatica e, più all'esterno, da una lamina basale nella quale si inserisce una sottile trama di fibrille collagene rivelabili mediante impregnazione argentica. A questo complesso di membrane esterne della fibra si dà il nome di *sarcolemma*. Alle estremità della fibra, cioè a livello della *giunzione miotendinea*, il sarcolemma presenta profonde introflessioni nelle quali si inseriscono grossi fasci di fibre collagene (fig. 4). In questa sede è possibile dimostrare con tecniche istochimiche attività acetilcolinesterasica associata al sarcolemma, più debole di intensità rispetto a quella presente nella placca motrice e il cui significato resta ancora ignoto.

caratterizza le fibre muscolari scheletriche e miocardiche. Al microscopio ottico questa striatura appare come un regolare succedersi di bande scure (birifrangenti a luce polarizzata) e di bande chiare (monorifrangenti a luce polarizzata). Al microscopio elettronico la banda scura o *banda A* (anisotropa) risulta costituita da *filamenti spessi* (ca. 14 nm di diametro), detti anche filamenti di miosina dal loro principale componente, e la banda chiara o *banda I* (isotropa) da *filamenti sottili* (ca. 6,5 nm di diametro), detti anche filamenti di actina dal loro principale componente. La banda I è divisa a metà da una stria trasversa, stria Z o *disco Z* (ted. *Zwischenscheibe*) nel quale si inseriscono i filamenti di actina; la banda A è attraversata, a sua volta, da una stria mediana, la *linea M*, costituita da ponti trasversali che legano fra di loro i filamenti spessi. Il tratto compreso tra due dischi Z successivi è chiamato *sarcomero* e rappresenta l'unità contrattile elementare (figg. 6 e 7) del t. m. striato.

L'esame al microscopio elettronico dimostra che i filamenti sottili si estendono dalla linea Z, attraverso la banda I, anche in parte della banda A, interdigitandosi con i filamenti spessi. L'estensione della zona di sovrapposizione tra filamenti spessi e sottili varia a seconda del grado di distensione della fibra: nelle fibre stirate passivamente l'area di sovrapposizione è minima e corrispondentemente l'ampiezza della banda I è massima, così come la lunghezza del sarcomero (oltre 3 μm). Nelle

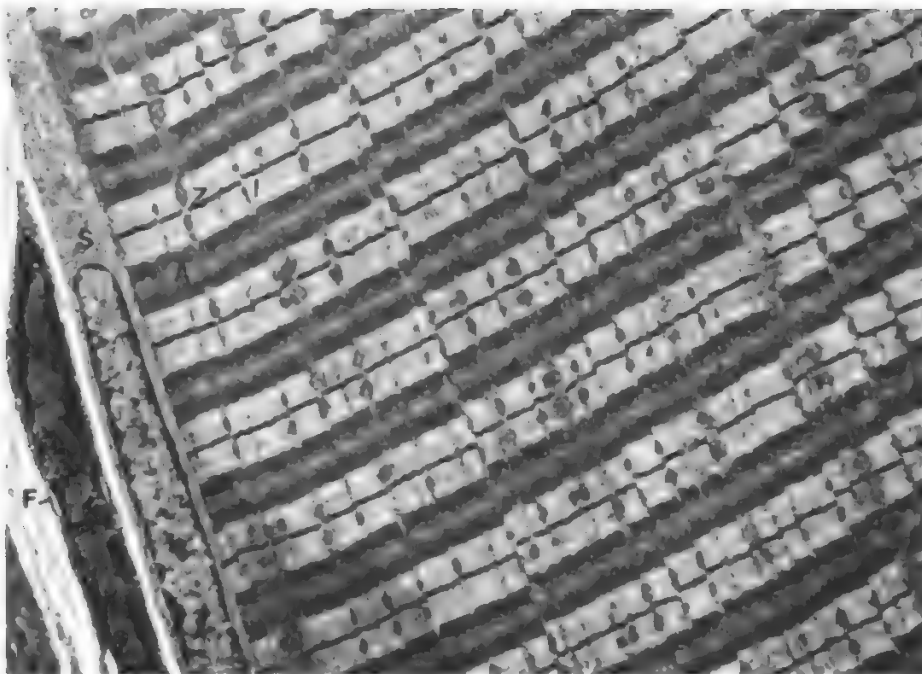



Fig. 6. Sezione longitudinale di fibra muscolare di ratto. Questa microfotografia elettronica a basso ingrandimento illustra la regolare suddivisione in sarcomeri del materiale contrattile. A) Banda A; I) banda I; Z) stria Z; F) fibroblasto; S) cellula satellite. (*Osservazione Schiaffino*).

fibre contratte i filamenti sottili e spessi sono completamente sovrapposti e corrispondentemente la banda I viene a ridursi fino quasi a scomparire: la lunghezza del sarcomero diventa allora quasi uguale alla lunghezza dei filamenti spessi (ca. 1,5 μm) (fig. 8). Queste osservazioni, insieme alla dimostrazione che i filamenti spessi e sottili mantengono in tutte le condizioni una lunghezza costante, hanno fornito la base per una teoria della contrazione proposta contemporaneamente da H. E. Huxley e A. F. Huxley nel 1949 e ormai unanimemente accettata: la teoria dello scorrimento dei filamenti di seguito illustrata.

In sezione trasversale i filamenti spessi appaiono regolarmente disposti secondo un ordine esagonale e ogni filamento spesso è, a sua volta, circondato da un esagono di filamenti sottili, ognuno dei quali è situato al centro del triangolo costituito da 3 filamenti spessi adiacenti (fig. 9). Questa disposizione, caratteristica di tutti i muscoli striati dei vertebrati, determina un rapporto numerico 1:2 tra filamenti spessi e sottili. Nella contrazione muscolare lo scorrimento dei filamenti sottili e spessi è accompagnato da un progressivo aumento delle distanze reciproche dei filamenti per l'espansione trasversale del sarcomero.

L'esame al microscopio ottico di sezioni trasversali di muscolo scheletrico dimostra, in certe condizioni, la suddivisione del materiale contrattile in unità elementari di ca. 1 μm di diametro, le cosiddette *miofibrille*. Al microscopio elettronico le miofibrille non appaiono, in realtà, come strutture completamente indipendenti: le membrane del sistema sarcotubulare separano chiaramente le miofibrille a livello della banda I e specialmente del disco Z, mentre a livello della banda A le miofibrille adiacenti appaiono parzialmente fuse in vasti campi miofibrillari. Questo è soprattutto evidente nelle fibre «lente» in cui il reticolo sarcoplasmatico è scarsamente sviluppato. Studi recenti di immunofluorescenza hanno mostrato che i dischi Z di miofibrille adiacenti sono legati insieme da una proteina, chiamata per questo desmina, analoga alla proteina costitutiva dei filamenti intermedi del muscolo liscio. Le connessioni dei dischi Z possono rendere conto del fatto che le bande dei sarcomeri sono in perfetto registro lungo tutta la fibra. Secondo Peachey, tuttavia, la disposizione dei sarcomeri non è perfettamente in registro in quanto le miofibrille sono disposte a spirale lungo l'asse della fibra: questa disposizione a spirale non appare evidente con le normali tecniche di microscopia ottica ed elettronica ma è dimostrabile mediante la microscopia elettronica ad alto voltaggio.

Le miofibrille, come si è detto, sono parzialmente circondate da una rete complessa di tubuli e cisterne, denominata *sistema sarcotubulare*. Il sistema sarcotubulare comprende due distinti componenti: il *reticolo sarcopla-*

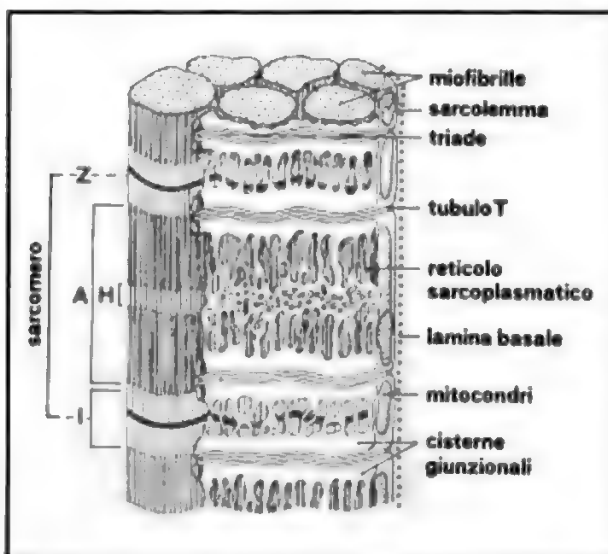



Fig. 7. Organizzazione del materiale contrattile e del sistema sarcotubulare nelle fibre muscolari striate dei mammiferi. (*Da Poirier e Ribadeau Dumas*).

Fig. 8. Sarcomero contratto (*in alto*) e rilasciato (*in basso*) del muscolo massetere di ratto. L'ingrandimento delle due microfotografie elettroniche è identico. L'ampiezza della banda A è uguale nei due casi mentre quella della banda I è notevolmente ridotta nel sarcomero contratto. I rapporti tra filamenti spessi e sottili nel muscolo contratto e in quello rilasciato sono schematizzati nel disegno a fianco. (*Osservazione Schiaffino*).

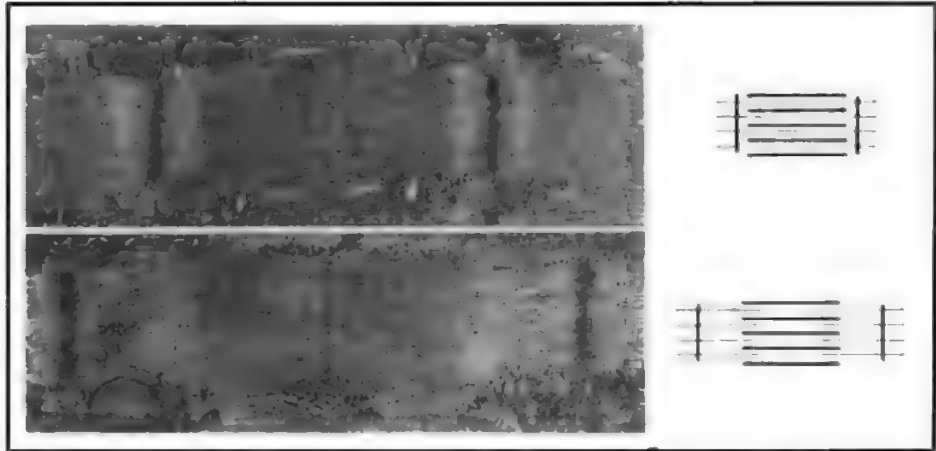
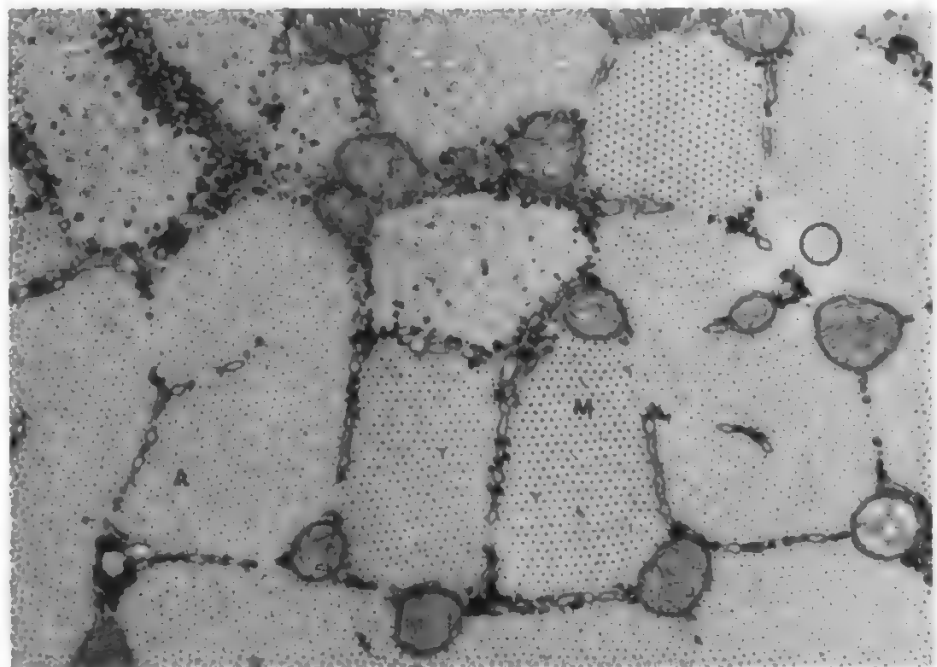



Fig. 9. Sezione trasversale di fibra muscolare di ratto. Miofibrille contigue sono sezionate a vari livelli del sarcomero. A livello della banda I (I) sono presenti solo filamenti sottili, a livello della banda A (A) filamenti sottili e spessi sono regolarmente interdigitati, mentre a livello della linea M (M) sono presenti solo filamenti spessi connessi da ponti trasversali. Si noti all'interno del cerchietto a destra, la regolare disposizione esagonale di sei filamenti sottili attorno a ogni filamento spesso. Negli spazi intermiofibrillari sono visibili tubuli del reticolo sarcoplasmatico, granuli di glicogeno e mitocondri. (*Osservazione Schiaffino*).

smatico, analogo al reticolo endoplasmatico di altri tipi di cellule per la sua continuità con la membrana nucleare, ma dotato di caratteri strutturali e funzionali unici; e il *sistema T*, costituito da tubuli a decorso prevalentemente trasversale invaginati dalla membrana plasmatica (fig. 7). Nei muscoli dei mammiferi i tubuli T sono disposti regolarmente in registro con le bande dei sarcomeri, e precisamente a livello del passaggio tra banda A e banda I. Qui essi stabiliscono speciali connessioni, dette *triadi*, con segmenti del reticolo sarcoplasmatico adiacenti alla banda A e rispettivamente alla banda I (fig. 10). A livello delle giunzioni triadiche le membrane del tubulo T e delle cisterne del reticolo sono unite da «ponti» di materiale elettrondenso distribuiti periodicamente. Le cisterne del reticolo associate ai tubuli T, dette cisterne giunzionali, si caratterizzano per un contenuto denso e granulare. In esse confluiscono i tubuli del reticolo che hanno un decorso prevalentemente longitudinale, ma sono ampiamente anastomizzati e in certi punti, per es. a livello della linea M, formano cisterne fenestrate. Negli spazi intermiofibrillari si trovano anche mitocondri più o meno numerosi disposti in file longitudinali o fusi in un esteso reticolo trasversale a livello della banda I. Numerosi granuli di glicogeno sono anche visibili in queste zone specie tra le cisterne del reticolo sarcoplasmatico. Reticolo rugoso è normalmente assente nelle fibre mature mentre è abbondante nelle fibre in sviluppo. L'apparato del Golgi è regolarmente presente vicino al nucleo dove si osservano occasionalmente lisosomi e, nella senescenza, pigmenti lipofuscinici.

Meccanismo contrattile

La sequenza di eventi che portano alla contrazione della fibra muscolare è ormai definita nelle sue linee generali. Lo stimolo nervoso induce la formazione di un potenziale d'azione che dalla giunzione neuromuscolare si diffonde lungo la membrana plasmatica e quindi anche lungo le sue invaginazioni, cioè i tubuli T. La depolarizzazione della membrana dei tubuli T determina, attraverso meccanismi ancora sconosciuti, che coinvolgono le giunzioni triadiche, la fuoriuscita di Ca^{2+} dalle cisterne giunzionali

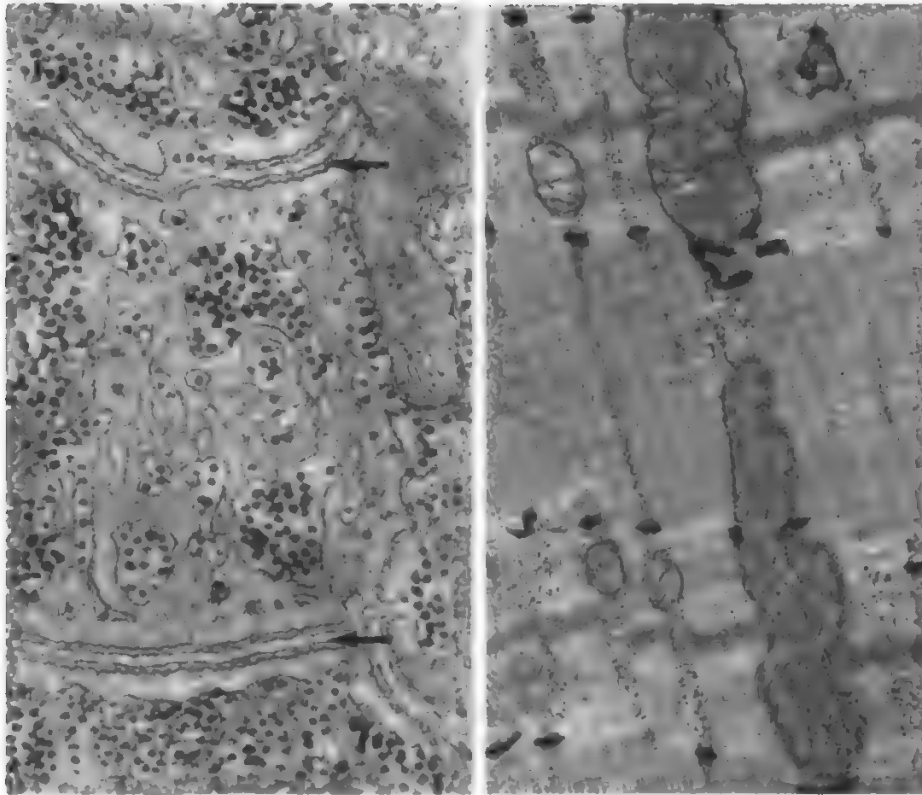



Fig. 10. Sezioni longitudinali di fibre muscolari di ratto. *A sinistra*: organizzazione di un segmento del reticolo sarcoplasmatico compreso tra due giunzioni triadiche (*frecce*; v. fig. 7). I tubuli del reticolo si anastomizzano tra di loro e confluiscono nelle cisterne giunzionali associate ai tubuli T (elementi centrali delle triadi). *A destra*: i tubuli T sono stati marcati con tracciante elettrondenso; si noti la precisa disposizione dei tubuli T all'estremità della banda A. (*Osservazione Schiaffino*).

del reticolo e la sua diffusione negli spazi miofibrillari. L'aumentata concentrazione del Ca^{2+} libero nel citoplasma (da 10^{-7} a 10^{-5} *M*) provoca l'attivazione del processo contrattile. Il Ca^{2+} viene rapidamente ricatturato dal reticolo sarcoplasmatico grazie alla potente pompa del Ca^{2+} ATP-dipendente associata alle membrane reticolari e nuovamente immagazzinato nelle cisterne giunzionali dove è legato da una proteina specifica, la calsequestrina. La diminuzione del Ca^{2+} libero blocca il processo contrattile e provoca il rilasciamento muscolare. Le membrane del sistema sarcotubulare rappresentano dunque le strutture responsabili dell'accoppiamento eccitazione-contrazione (o accoppiamento elettromeccanico) e del rilasciamento. Le modificazioni della concentrazione del Ca^{2+} che accompagnano il ciclo contrattile sono dimostrabili direttamente mediante l'uso di una fotoproteina sensibile alla concentrazione del Ca^{2+}, chiamata equorina. Fibre muscolari in cui sia stata iniettata equorina mostrano un aumento transitorio di emissione di luce, indice di aumentata concentrazione di Ca^{2+} nel citoplasma, che segue immediatamente il potenziale d'azione e precede l'accorciamento del muscolo.

Nel muscolo scheletrico come in quello cardiaco, il Ca^{2+} liberato dal reticolo agisce sulle cosiddette proteine regolatrici, troponina e tropomiosina, che controllano l'interazione actina-miosina. Le proteine regolatrici sono associate all'actina nei filamenti sottili: nel solco del filamento a doppia elica costituito da monomeri dell'actina si estende il sottile filamento delle molecole di tropomiosina al quale sono legati, a intervalli periodici, i componenti del complesso della troponina (fig. 11). Secondo un modello largamente accettato, basato su osservazioni me-

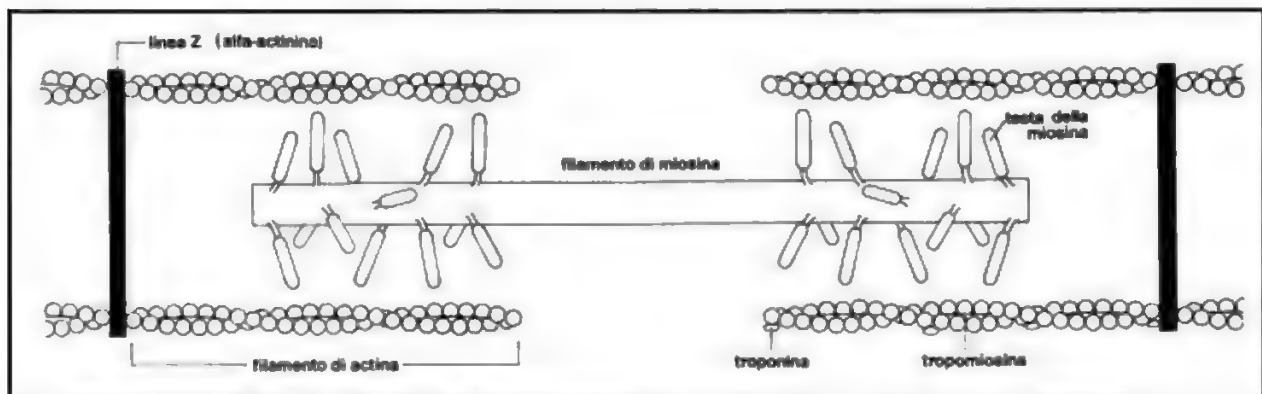



Fig. 11. Struttura molecolare dei filamenti di actina e miosina. (*Da Lazarides e Revel, ridisegnata*).

diante diffrazione ai raggi X, si ha contrazione quando la tropomiosina rientra più profondamente nel solco della doppia elica dell'actina, mentre in condizione di rilasciamento la tropomiosina ha una posizione più esterna per cui impedisce stericamente il legame actina-miosina. La posizione della tropomiosina è controllata a sua volta dalla troponina, un complesso di tre proteine una delle quali capaci di legare Ca^{2+}: in assenza di Ca^{2+} la troponina mantiene la tropomiosina in posizione di rilasciamento, in presenza di Ca^{2+} la troponina permette alla tropomiosina di spostarsi in posizione di contrazione.

La contrazione muscolare consiste nel ciclico attaccarsi e staccarsi della porzione globulare, o testa, della miosina al filamento di actina. La miosina è una grossa molecola con una porzione globulare, o testa, e una lunga coda: le molecole di miosina sono associate nei filamenti spessi dai quali sporgono a intervalli regolari le teste, visibili al microscopio elettronico come ponti trasversali (*cross-bridges*) che si estendono verso i filamenti di actina. L'estremità globulare della miosina contiene il sito di legame per l'actina e il sito dell'attività ATPasica. Quando il Ca^{2+} sblocca l'inibizione del complesso troponina-tropomiosina e la testa della miosina si può attaccare al filamento di actina si ha anche una rotazione della testa della miosina, per cui i filamenti spessi e sottili scorrono l'uno sull'altro (fig. 12). L'energia necessaria per questi processi è fornita dall'ATP che viene scisso dalla miosina durante il ciclo contrattile. In assenza di ATP si formano dei complessi stabili tra miosina e actina che rendono il muscolo inestensibile e sono responsabili del *rigor mortis*. La cinetica dell'interazione tra miosina, actina e ATP durante il ciclo contrattile non è stata chiarita in modo definitivo. Tra i problemi ancora aperti vi è anche quello di spiegare come l'interazione tra actina e teste della miosina non sia influenzata dal variare della distanza tra filamenti sottili e spessi, quale si ha durante l'accorciamento del sarcomero.

Differenziazione, crescita e rigenerazione muscolare

Il processo della differenziazione muscolare è stato oggetto di un gran numero di studi sia *in vivo* che *in vitro*. Gli studi su colture di tessuto muscolare hanno definitivamente dimostrato che le fibre muscolari scheletriche sono strutture sinciziali, derivate dalla fusione di precursori mononucleati, i mioblasti. I mioblasti sono elementi cellulari di origine mesodermica, inizialmente privi di caratteri differenziativi specifici. Non conosciamo ancora i fattori responsabili dell'acquisizione da parte di cellule mesodermiche in determinate sedi (ad es. somiti) di un assetto genetico specifico da cui dipende la successiva espressione del programma differenziativo muscolare. Secondo Filogamo il contatto precoce con le terminazioni nervose avrebbe una parte importante in questa fase ini-

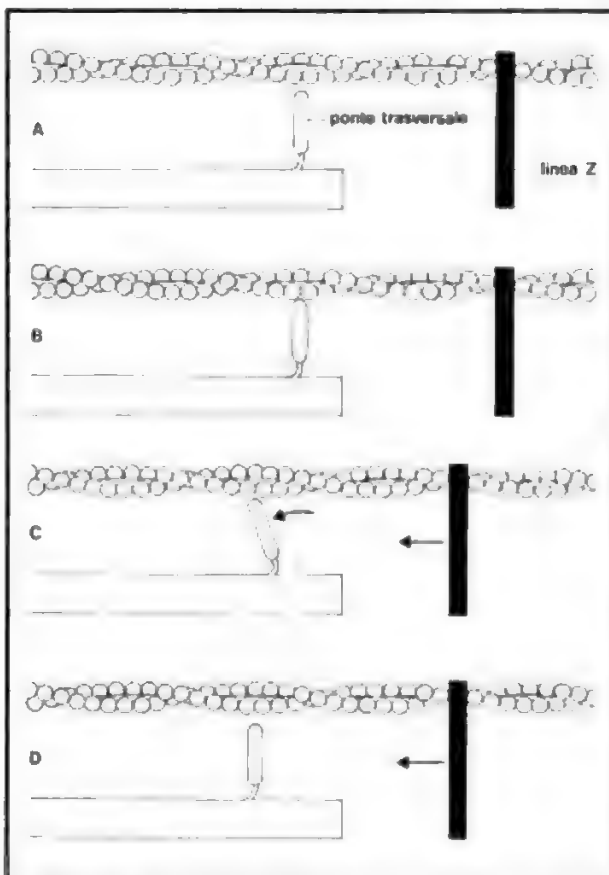



Fig. 12. Il ciclo contrattile consiste nell'attacco delle teste della miosina ai filamenti di actina (*B*), nella loro rotazione che produce lo spostamento del filamento di actina verso il centro del sarcomero (*C*) e infine nel distacco delle teste della miosina (*D*). *A*) Posizione di riposo. (*Da Murray e Weber, ridisegnata*).

Fig. 13. Coltura di muscolo embrionale di pollo trattata con anticorpi antimiosina marcati con fluoresceina. I sottili miotubi presentano una netta striatura trasversale con bande A fluorescenti. L'area scura (*freccia*) è dovuta alla presenza di un nucleo centrale. (*Osservazione Schiaffino*).

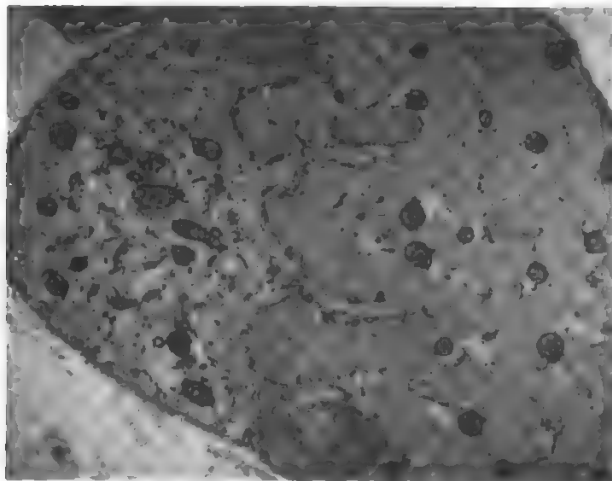



Fig. 14. Muscolo di feto di ratto, sezione trasversale. Una cellula muscolare in fase iniziale di differenziazione (a sinistra) è strettamente associata a una fibra relativamente matura. Pseudopodi della cellula indifferenziata penetrano in profondità nella fibra adiacente. (*Osservazione Schiaffino*).

ziale della determinazione delle cellule muscolari. Il ruolo del nervo come induttore muscolare è ben dimostrato in sistemi particolari come i muscoli intrinseci dell'occhio negli uccelli (Aloisi e Mussini).

Dopo una serie di replicazioni cellulari, il cui numero, secondo Holtzer, è rigidamente prefissato, i mioblasti cessano di dividersi e si fondono tra loro manifestando, nello stesso tempo, i primi segni biochimici e ultrastrutturali di differenziazione, come la sintesi di proteine contrattili, la comparsa di miofilamenti, tubuli T e giunzioni triadiche. La fusione dei mioblasti implica modificazioni della membrana superficiale non ancora definite in termini molecolari. Il processo di fusione e quello di differenziazione biochimica e strutturale non sono necessariamente interdipendenti, anche se temporalmente correlati. È possibile, infatti, mediante procedure diverse, ad es. mediante riduzione della concentrazione del Ca^{2+} nel mezzo di coltura o mediante aggiunta di citocalasina, inibire la fusione senza interferire col processo differenziativo. Come risultato della fusione di numerosi mioblasti si forma una struttura plurinucleata lunga e sottile, detta *miotubo* in quanto le prime miofibrille regolari si formano alla periferia mentre al centro rimangono i nuclei e, specie nella miogenesi *in vivo*, abbondanti accumuli di glicogeno (fig. 13). Più tardi i nuclei si spostano all'esterno e si forma la fibra vera e propria, che si accresce progressivamente per la continua fusione dei nuovi mioblasti. Attorno alla membrana plasmatica della fibra si sviluppa una lamina basale e un certo numero di mioblasti rimangono come cellule satelliti al di sotto della lamina basale stessa. Per un certo periodo dello sviluppo queste cellule satelliti continuano a dividersi e parte delle cellule figlie si fondono con la fibra madre adiacente. La crescita delle fibre muscolari non è dunque, come in genere si assume, un tipico processo di ipertrofia, cioè semplicemente aumento della massa citoplasmatica, in quanto è accompagnato da un aumento del numero dei nuclei per la progressiva incorporazione di nuove cellule satelliti. Un altro importante aspetto della crescita delle fibre muscolari *in vivo* merita di essere sottolineato. All'esame elettromicroscopico il muscolo fetale appare costituito sia da fibre indipendenti sia da raggruppamenti di fibre con una grossa fibra «primaria» e sottili fibre «secondarie» strettamente associate (fig. 14). Questi raggruppamenti sono inizialmente avvolti da una comune lamina basale. Nel corso dello sviluppo si ha la progressiva crescita e maturazione delle fibre secondarie che si distaccano dalla fibra primaria assumendo una propria lamina basale. L'apparente aumento del numero delle fibre muscolari nelle prime fasi della crescita postnatale è in realtà il risultato della separazione delle fibre primarie e secondarie. Le fibre muscolari *in vivo* tendono dunque a formarsi in stretta associazione a fibre preesistenti piuttosto che a svilupparsi come unità indipendenti.

Al termine del processo di crescita postnatale il muscolo scheletrico risulta costituito da fibre completamente separate l'una dall'altra, ognuna con il proprio corredo di cellule satelliti. In questa fase le cellule satelliti non si replicano più e si presentano come piccole cellule indifferenziate con scarso citoplasma. Tuttavia esse possono venire facilmente «attivate» e rientrare nel ciclo replicativo per effetto di una varietà di stimoli. Ad es., il sovraccarico di tensione meccanica indotto dall'eliminazione di muscoli sinergici produce un'ipertrofia vicariante accompagnata da attivazione delle cellule satelliti, parte delle quali si moltiplicano e si incorporano nella fibra madre (fig. 15): il processo di ipertrofia compensatoria ripete dunque il processo di crescita postnatale. Attivazione delle cellule satelliti si ha anche come risposta a un danno inflitto alla fibra: infatti, le cellule satelliti sono principalmente responsabili della rigenerazione muscolare. Lesioni muscolari di natura traumatica o tossica, così come le lesioni che compaiono spontaneamente nel corso della distrofia muscolare, sono seguite da un'intensa mobilitazione cellulare. Entro breve tempo dalla lesione i macrofagi attraversano la lamina basale, che in genere è molto resistente ad ogni azione lesiva, e fagocitano i residui necrotici del segmento di fibra lesa, mentre le cellule satelliti cominciano a moltiplicarsi (fig. 16). Secondo alcuni il *pool* delle cellule satelliti potrebbe aumentare per segregazione di nuclei muscolari veri, sopravviventi dal resto della fibra. Dopo una serie di divisioni cellulari le cellule satelliti vanno incontro a fusione e differenziazione, comportandosi come i mioblasti nello sviluppo. L'intero processo di ridifferenziazione che si svolge all'interno della lamina basale può essere seguito

Fig. 15. Muscolo di ratto in corso di ipertrofia compensatoria indotta da tenotomia di muscoli sinergici. Preparato autoradiografico dopo trattamento con timidina-^{3}H. La figura dimostra che una cellula satellite ha incorporato timidina, precursore del DNA, e quindi si avvia alla mitosi. (*Osservazione Schiaffino*).

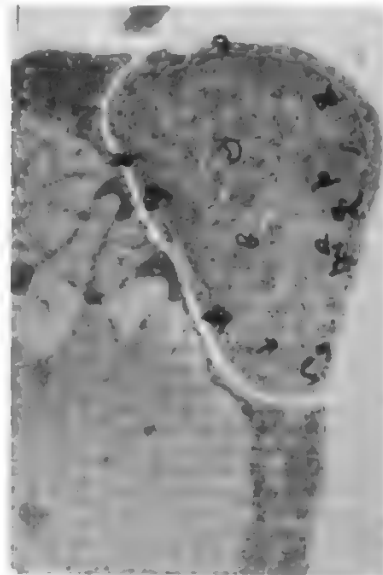
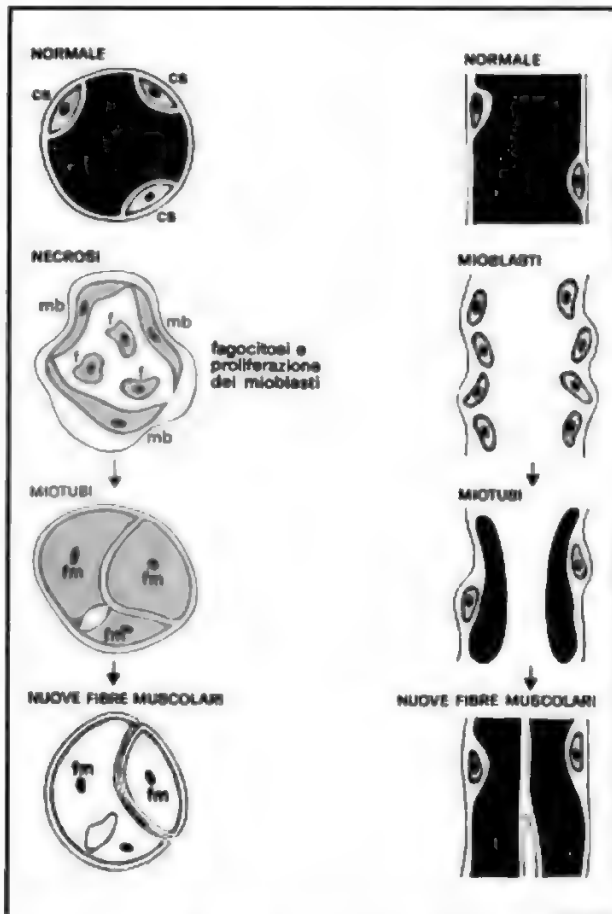



Fig. 16. Lo schema illustra, in sezione trasversale (*a sinistra*) e longitudinale (*a destra*), le varie fasi della rigenerazione muscolare all'interno della lamina basale di una fibra necrotica; fm) fibra muscolare; cs) cellula satellite; mb) mioblasti; f) fagocita. (*Da Schmalbruch*).

in vitro in fibre isolate. Il risultato finale del processo rigenerativo è molto variabile a seconda dell'entità del danno e delle sue cause, e la reazione connettivale finisce a volte per prevalere sulla rigenerazione muscolare. Fondendosi parzialmente fra di loro e con le porzioni illese della fibra i miotubi neoformati nel sacco sarcolemmale possono creare strutture ramificate che persistono indefinitamente. Una volta che si sia riassorbito il primitivo sacco sarcolemmale e si siano formate nuove lamine basali diventa difficile rintracciare i rapporti reciproci tra queste fibre neoformate. Fibre biforcate e ramificate si osservano anche in condizioni di ipertrofia muscolare dopo tenotomia o estirpazione di muscoli sinergici: in questo caso si è parlato di un processo di scissione longitudinale (*splitting*) delle fibre ipertrofiche. Questa interpretazione, tuttavia, è discussa in quanto anche nel muscolo ipertrofico si può avere neoformazione di fibre muscolari per attivazione e differenziazione di cellule satelliti.

È certo, comunque, che il muscolo scheletrico dimostra insospettate capacità adattative, e per effetto di una varietà di stimoli può andare incontro a complessi processi di rimodellamento strutturale, che in certi casi comportano una vera e propria iperplasia numerica delle fibre muscolari.

Rapporti neuromuscolari e diversificazione delle fibre muscolari

L'esistenza di differenze strutturali e funzionali tra i muscoli scheletrici è nota da tempo. Muscoli «bianchi» e «rossi», «rapidi» e «lenti» sono facilmente identificabili in diverse specie. L'introduzione di tecniche di istochimica enzimatica, e più recentemente di immunoistochimica e di microscopia elettronica, ha rivelato l'esistenza di una varietà di tipi di fibre nella muscolatura scheletrica. Questa eterogeneità muscolare può essere considerata come l'espressione, a livello periferico, dell'eterogeneità delle unità motorie. La struttura e la funzione dei vari tipi di fibre muscolari non può infatti essere correttamente interpretata se non facendo riferimento al tipo di innervazione.

Si è detto precedentemente che i rapporti tra nervo e muscolo sono molto precoci nell'ontogenesi. Nel corso dello sviluppo embrionale si stabiliscono contatti sempre più stretti tra le terminazioni nervose e le fibre muscolari, che assumono i caratteri di vere e proprie giunzioni neuromuscolari. Il nervo esercita, già a questo stadio, un'evidente azione trofica sul muscolo: la somministrazione di curaro, un agente che blocca la trasmissione neuromuscolare, *in ovo* interrompe lo sviluppo della muscolatura negli embrioni di pollo. Di converso i motoneuroni dipendono troficamente dalla muscolatura che essi innervano: l'ablazione di un arto in un embrione di pollo determina un'atrofia del corno anteriore del midollo spinale del lato corrispondente. Ogni assone mo-

Fig. 17. Sezione trasversale di muscolo scheletrico umano trattata con anticorpi fluorescenti selettivamente reattivi con miosina di muscolo lento. Le fibre di tipo I (lente) sono marcate, mentre le fibre di tipo II (rapide) sono negative. (*Osservazione Schiaffino*).

tore, ramificandosi ripetutamente, dà origine a un gran numero di terminazioni che stabiliscono contatti con molte fibre muscolari. Nei mammiferi, prima della nascita, i territori di innervazione degli assoni motori sono ampiamente sovrapposti e ogni fibra muscolare è innervata da assoni diversi. Questa innervazione polineuronale, nel ratto e nel gatto scompare del tutto nelle prime settimane dopo la nascita quando si formano le unità motorie definitive. Le unità motorie, cioè il complesso di un motoneurone con le fibre muscolari da esso innervate, si differenziano in vari tipi, ma le fibre muscolari di una stessa unità motoria presentano caratteri identici.

La nozione che ogni unità motoria è omogenea rispetto al tipo di fibra muscolare è un'acquisizione recente (Kugelberg; Burke). L'idea originale di Kugelberg è stata quella di stimolare un singolo assone motore analizzando le caratteristiche fisiologiche della corrispondente unità motoria, principalmente la velocità di contrazione e la resistenza alla fatica, cioè la capacità di mantenere la forza contrattile anche dopo stimoli ripetuti. Quindi l'assone veniva stimolato in maniera continua fino a esaurimento, in modo da consumare completamente le riserve di glicogeno delle fibre muscolari corrispondenti, che potevano essere così facilmente identificate in sezioni trasversali del muscolo colorate per il glicogeno. L'analisi di sezioni seriate incubate per la dimostrazione istochimica di diverse attività enzimatiche, come l'ATPasi miosinica e diversi enzimi ossidativi mitocondriali, ha rivelato che le fibre di una stessa unità motoria mostrano identica reattività istochimica. Le caratteristiche istochimiche di una fibra muscolare rispecchiano, dunque, le proprietà fisiologiche dell'unità motoria di cui la fibra fa parte. Recentemente sono state dimostrate differenze antigeniche tra le miosine presenti nei vari tipi di fibre che possono essere quindi identificate mediante tecniche di immunofluorescenza (fig. 17).

Fig. 18. Tipi di unità motorie nei muscoli scheletrici. La reazione istochimica per l'ATPasi miosinica (*in basso*) permette di distinguere fibre chiare (tipo I, lente), fibre molto scure (tipo IIA, rapide, resistenti alla fatica) e fibre scure (tipo IIB, rapide, non resistenti alla fatica). Lo schema mostra che le fibre di ogni unità motoria sono istochimicamente simili. Le fibre innervate da ogni singolo motoneurone sono in realtà disperse in diversi fascicoli e il loro numero varia da poche decine a parecchie centinaia, a seconda del tipo di muscolo. (*Per cortesia di S. Pierobon Bormioli*).

1 2

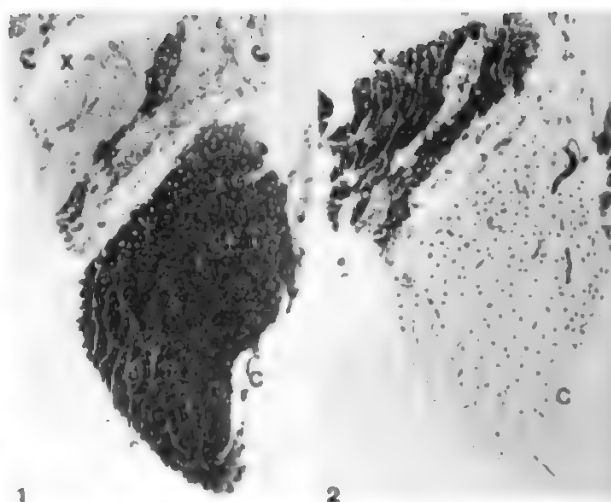



Fig. 19. Effetto della reinnervazione di un muscolo rapido (estensore lungo delle dita) di ratto, con nervo di un muscolo lento (soleo). Un muscolo di controllo (C) e un muscolo reinnervato (X) sono stati congelati insieme e sezionati al criostato come un unico blocco. Sezioni seriate sono state incubate per la dimostrazione istochimica dell'ATPasi miosinica dopo preincubazione a pH 10,4 (1) e a ph 4,3 (2). La preincubazione in mezzo acido produce un'inversione della reazione istochimica per cui le fibre di tipo II, prevalenti nel muscolo di controllo, diventano negative e, viceversa, le fibre di tipo I, rare nel controllo, diventano positive. Il muscolo reinnervato, relativamente atrofico rispetto al controllo, risulta costituito in grande prevalenza di fibre di tipo I. (*Osservazione Schiaffino*).

Gli studi di Kugelberg nel ratto e di Burke nel gatto hanno portato al riconoscimento di tre principali tipi di unità motorie (fig. 18):

a) unità motorie lente, caratterizzate da bassa velocità di contrazione ed elevata resistenza alla fatica, costituite da fibre muscolari di tipo I, con bassa attività ATPasica della miosina e ricco corredo di enzimi mitocondriali. Sono unità facilmente reclutabili data la bassa soglia di eccitabilità dei rispettivi motoneuroni e quindi in funzione quasi continuamente, spesso anche quando l'animale è a riposo. La presenza di una forma di miosina con bassa attività ATPasica consente a queste unità di sviluppare forza contrattile più economicamente;

b) unità motorie rapide resistenti alla fatica, caratteriz-

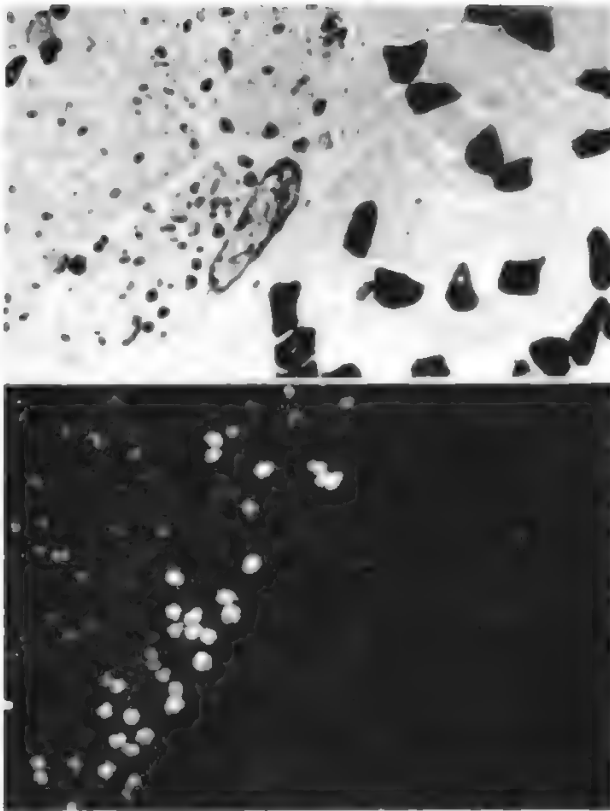



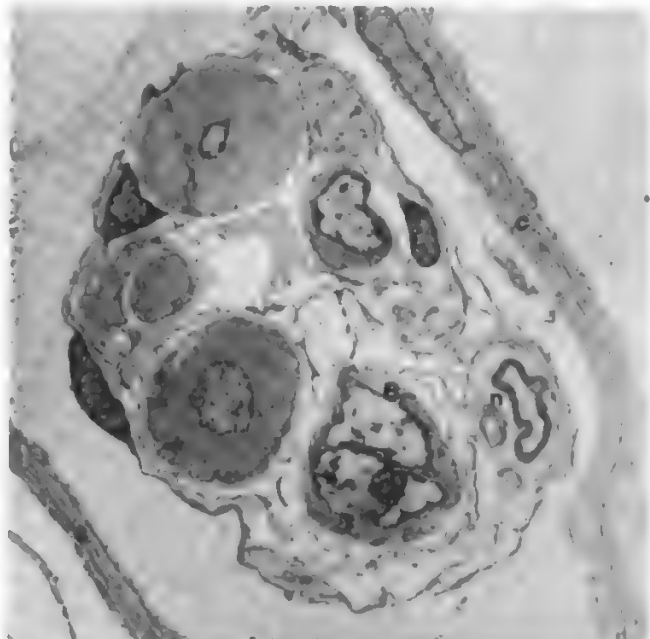
Fig. 20. Sezioni seriate di un blocco costituito da muscolo pettorale (a destra, fibre grandi) e muscolo retto superiore del bulbo oculare (a sinistra, fibre piccole). Reazione per l'ATPasi miosinica dopo preincubazione in mezzo acido (*in alto*) e reazione con anticorpi fluorescenti antimiosina di muscolo lentotonico di pollo (*in basso*). Un certo numero di fibre nel muscolo oculomotore sono reattive con l'antisiero antimiosina, mentre le fibre di tipo I e di tipo II del pettorale sono negative. L'analisi di sezioni seriate ha dimostrato che le fibre reattive possiedono un'innervazione multipla. (*Osservazione Schiaffino*).

zate da elevata velocità di contrazione e buona resistenza alla fatica, costituite da fibre muscolari di tipo II A, con elevata ATPasi miosinica e ricco corredo mitocondriale;

c) unità motorie rapide non resistenti alla fatica, caratterizzate da elevata velocità di contrazione e scarsa resistenza alla fatica, costituite da fibre muscolari di tipo II B, con elevata ATPasi miosinica e scarso corredo mitocondriale.

I due tipi di unità motorie rapide rappresentano, in realtà, le forme estreme di un ampio spettro di unità rapide con variabile resistenza alla fatica e corrispondentemente variabile contenuto di enzimi mitocondriali. Le unità rapide sono specializzate per uno sviluppo di forza contrattile a bassa economia e sono usate meno frequentemente delle unità lente. Le fibre rapide possiedono, inoltre, un reticolo sarcoplasmatico più sviluppato e una pompa del Ca^{2+} più potente in confronto alle unità lente: questo consente una più rapida attivazione e disattivazione del meccanismo contrattile. In conclusione: la velocità di contrazione e di rilasciamento della fibra muscolare è determinata in parte dal tipo di miosina e in parte dalle proprietà e dallo sviluppo del reticolo sarcoplasmatico; la resistenza alla fatica è determinata, da un lato, dal consumo di energia durante la contrazione; dall'altro, dalla capacità di produrre energia metabolica (cioè principalmente dal livello del metabolismo ossidativo).

Le caratteristiche specifiche di ogni fibra muscolare non sono fissate irreversibilmente ma sono indotte e mantenute dal motoneurone. Gli esperimenti ormai classici di Buller e Eccles di reinnervazione crociata (per cui un muscolo rapido, quando venga reinnervato dal nervo di un muscolo lento, acquisisce proprietà contrattili tipiche del muscolo lento, e viceversa) hanno mostrato che le proprietà specifiche di ogni fibra dipendono dal tipo di motoneurone e possono cambiare col cambiare dell'innervazione (fig. 19). Si è dibattuto a lungo se il motoneurone determini le proprietà delle fibre mediante la scarica di impulsi, che ha una frequenza diversa nei nervi rapidi e lenti, o mediante sostanze particolari liberate dalle terminazioni nervose. È noto che dalle terminazioni

Fig. 21. *A sinistra*, schema illustrante la struttura di un fuso neuromuscolare (esclusa l'innervazione). Si noti come le fibre a borsa nucleare (le due centrali) si estendano per un tratto al di fuori della capsula, mentre le fibre a catena nucleare (le due esterne) terminano all'interno della capsula. *A destra*, la microfotografia elettronica mostra un fuso sezionato trasversalmente a livello equatoriale. Si noti il piccolo diametro delle fibre intrafusali. Nella fibra a borsa nucleare in basso (B) due nuclei occupano quasi tutta l'area della fibra. c) Capsula; n) nervo. (*Per cortesia di S. Pierobon Bormioli*).

nervose si liberano continuamente quanti di acetilcolina, responsabili dei potenziali di placca in miniatura, e dai nervi sono stati isolati fattori capaci di favorire la differenziazione muscolare in coltura. Tuttavia, non vi è alcuna prova circa l'esistenza di fattori capaci di indurre proprietà di fibre rapide e lente. D'altra parte, esperimenti di stimolazione elettrica di muscoli scheletrici mediante elettrodi che riproducono il tipo di scarica di impulsi dei motoneuroni rapidi e lenti rispettivamente, suggeriscono che sia appunto la frequenza di scarica a determinare le caratteristiche distintive dei vari tipi di fibre muscolari. In contrasto con la notevole plasticità delle fibre muscolari, i motoneuroni dimostrano una capacità di trasformazione molto più limitata, almeno nell'animale adulto. Per effetto dell'esercizio fisico sembra documentata la possibilità di transizione tra i diversi tipi di unità rapide, mentre appaiono più difficili le transizioni rapido → lento e lento → rapido.

I tipi di fibre muscolari sin qui descritti non sono gli unici, data la grande complessità della muscolatura scheletrica, anche se si prendono in considerazione solo i muscoli dei vertebrati. Ulteriori tipi e sottotipi di fibre sono stati già identificati. Ad es., nei muscoli oculomotori è presente una categoria di fibre «lente-toniche» caratterizzata da un'innervazione multipla, per cui l'assone stabilisce più connessioni a diversi livelli della fibra invece di un'unica giunzione. Queste fibre sono capaci di mantenere contrazioni prolungate e possiedono un tipo di miosina antigenicamente distinto dalla miosina presente nelle comuni fibre lente di tipo I (fig. 20).

Nei fusi neuromuscolari è presente una categoria del tutto particolare di fibre muscolari striate. I fusi sono recettori distribuiti con variabile frequenza nella muscolatura scheletrica, dove svolgono un ruolo importante nel controllo dell'attività motoria. Un fuso si compone di un fascetto di piccole fibre striate, da 4 a 10, circondate nella zona centrale da una capsula piena di liquido (fig. 21). Ogni fibra intrafusale presenta due regioni polari contenenti materiale contrattile e una regione equatoriale ricca di nuclei e quasi priva di miofibrille. A seconda della disposizione dei nuclei si distinguono due classi principali di fibre intrafusali: le fibre a borsa nucleare, con aggregati di nuclei irregolarmente ammassati, e le fibre a catena nucleare, più piccole e con un'unica fila di nuclei. I due tipi di fibre si differenziano anche per caratteristiche istochimiche e ultrastrutturali. Recenti osservazioni istochimiche e immunoistochimiche hanno rivelato l'esistenza di due sottotipi di fibre a borsa nucleare, uno dei quali contiene un tipo di miosina antigenicamente molto simile a quella presente nelle fibre lente-toniche dei muscoli oculari. Nella regione equatoriale del fuso sono principalmente concentrate le terminazioni sensitive delle fibre nervose afferenti che si avvolgono a spirale attorno alle fibre muscolari, mentre le terminazioni degli assoni motori del fuso neuromuscolare o assoni γ si distribuiscono prevalentemente verso le estremità delle fibre con le quali stabiliscono diversi tipi di contatti neuromuscolari. Le terminazioni sensitive registrano la lunghezza del muscolo, e la loro risposta ai cambiamenti di lunghezza è variamente modulata dall'azione degli assoni motori del fuso neuromuscolare.

Bibliografia

Bohr D. F., Somlyo A. P., Sparks H. V. eds., *Handbook of Physiology*. Sect. 2, *The Cardiovascular System*, vol. II, *Vascular Smooth Muscle*, 1980, American Physiological Society, Bethesda.

Bourne G. H. ed., *The Structure and Function of Muscle*, 1973, 2 ed., Academic Press, New York.

Bülbring E., Bolton T. B. eds., *Smooth Muscle*, in *Br. Med. Bull.*, 1979, **35**.

Lazarides E., Revel J. P., *Le Scienze*, 1979, **131**, 58.

Mauro A. ed., *Regeneration of Striated Muscle and Myogenesis*, 1970, Excerpta Medica, Amsterdam.

Mauro A. ed., *Muscle Regeneration*, 1979, Raven, New York.

McGeachie J. K., *Smooth Muscle Regeneration*, 1975, *Monographs in Developmental Biology n. 9*, Karger, Basel.

Murray J., Weber A., *Le Scienze*, 1974, **69**, 71.

Needham D. M., *Machina carnis*, 1971, Cambridge Univ. Press.

Pette D. ed., *Plasticity of Muscle*, 1980, de Gruyter, Berlin.

Poirier J., Ribadeau Dumas J. L., *Review of Medical Histology*, 1977, Saunders, Philadelphia.

STEFANO SCHIAFFINO

MUSCOLO

F. *muscle*. - I. *muscle*. - T. *Muskel*. - S. *músculo*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Amiotonia congenita	MIOATONIA CONGENITA
Anatomia	MUSCOLO; ADDOMINALE PARETE (I, 566); ARTO (II, 1119); COLLO (IV, 520); CRANIO (IV, 1324); COSCIA (IV, 1174); CUORE (IV, 1622); DIAFRAMMA (IV, 2409); FACCIA (VI, 553); PELVI; TORACE; v. anche: APONEUROSI (II, 551); BORSE MUCOSE (III, 73); TENDINI E GUAINE TENDINEE; UTERO
Anomalie congenite	MUSCOLO
Anticorpi antimuscolo liscio	ORGANOSPECIFICI E NON-ORGANOSPECIFICI AUTOANTICORPI
Aponeurosi	APONEUROSI (II, 551); MUSCOLO
Artrogriposi	ARTROGRIPOSI (II, 1280)
Atrofie muscolari	MUSCOLO; DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE (V, 438)
Biochimica	MUSCOLO; MIOCARDIO
Bioelettricità	BIOELETTRICITÀ (II, 2250)
Biomeccanica	BIOMECCANICA (II, 2239)
Biopsia muscolare	MUSCOLO; DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE (V, 438)
Calorimetria	CALORIMETRIA (III, 548); METABOLISMO BASALE
Chirurgia	MUSCOLO; MICROCHIRURGIA
Cinematizzazione	CINEMATIZZAZIONE (III, 2258)
Cinesiterapia	CINESITERAPIA (III, 2263)
Clono	CLONO (IV, 178)
Composizione chimica	MUSCOLO; MIOCARDIO
Contrattura muscolare	CONTRATTURE (IV, 993); MUSCOLO; VOLKMANN, CONTRATTURA DI
Contratture ischemiche	MUSCOLO
Contrazione muscolare	MUSCOLO
Contrazioni fibrillari o fascicolari	MIOCLONIE
Contusioni muscolari	MUSCOLO
Crampo muscolare	CRAMPO (IV, 1297)
Dermatomiosite	DERMATOMIOSITE (IV, 2224); MALATTIE AUTOIMMUNI
Distrofie muscolari progressive	DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE (V, 438); v. anche: MUSCOLO
Eccitabilità del muscolo	MUSCOLO; ECCITABILITÀ (V, 719)
Farmaci cardiocinetici	DIGITALE (V, 216); DIGITALOIDI (V, 234); CUORE (IV, 1875); STROFANTO

ARGOMENTI	RIMANDI
Farmaci della muscolatura liscia	PARASIMPATICOMIMETICI FARMACI; PARASIMPATICOLITICI FARMACI; SIMPATICOMIMETICI FARMACI; SIMPATICOLITICI FARMACI; SPASMOLITICI; v. anche: GANGLIOPLEGICI FARMACI (VI, 2115); METONIO, DERIVATI DEL (IX, 1079)
Farmaci della muscolatura liscia dell'occhio	MIDRIATICI; MIOTICI; ATROPINA E DERIVATI (II, 1572); ESERINA (VI, 193); PILOCARPINA
Farmaci miorilassanti centrali	MIORILASSANTI FARMACI
Farmaci miorilassanti periferici della muscolatura scheletrica	ANESTESIA CHIRURGICA (I, 2141); CURARO E SOSTANZE CURAROSIMILI (IV, 1919); METONIO, DERIVATI DEL (IX, 1079)
Farmaci ossitocici	OSSITOCICI FARMACI; PROSTAGLANDINE
Fatica muscolare	MUSCOLO; FATICA (VI, 900)
Ferite	MUSCOLO
Fisiologia	MUSCOLO; MIOCARDIO; v. anche: BIOELETTRICITÀ (II, 2250); CRONASSIA (IV, 1598); ECCITABILITÀ (V, 719); ELETTROFISIOLOGIA (V, 1011); LAVORO MUSCOLARE (VIII, 1238); LOCOMOZIONE (VIII, 2312); MEDIATORI CHIMICI; MIOGLOBINE; MOTORIO SISTEMA; RECETTORI; SENSITIVO SISTEMA
Fisiopatologia	MUSCOLO
Giunzione neuromuscolare	NEUROMUSCOLARE GIUNZIONE
Glicogenosi	MUSCOLO; CELLULARE PATOLOGIA (III, 1485); GLICOGENOSI (VII, 372)
Immunologia	DERMATOMIOSITE (IV, 2224); MIASTENIA; MUSCOLO; MALATTIE AUTOIMMUNI
Infarto miocardico	INFARTO MIOCARDICO (VII, 1790)
Infiammazioni	MIOSITI
Innervazione	MUSCOLO; MOTORIO SISTEMA; NEUROMUSCOLARE GIUNZIONE; RECETTORI
Ipertrofia muscolare	MUSCOLO
Irrorazione	MUSCOLO
Istologia	MIOCARDIO; MUSCOLARE TESSUTO
Lavoro muscolare	LAVORO MUSCOLARE (VIII, 1238)
Malattia di Oppenheim o mioatonia congenita	MIOATONIA CONGENITA
Malattia di Steinert	MIOTONIA ATROFICA
Malattia di Thomsen	MIOTONIA CONGENITA
Massoterapia	MASSOTERAPIA
Meccanica muscolare	MUSCOLO; ARTO (II, 1119); BIOMECCANICA (II, 2339); LOCOMOZIONE (VIII, 2312); LOCOMOTORE APPARATO (VIII, 2300)
Metabolismo	MUSCOLO; ADENOSINTRIFOSFORICO ACIDO (I, 622); FOSFATASI (VI, 1852); FOSFORILAZIONE (VI, 1882); FOSFORO (VI, 1886); GLICIDI (VII, 329); GLICOGENO (VII, 367); LATTICO ACIDO (VIII, 1193)
Miastenia	MIASTENIA
Miocardio	MIOCARDIO; CUORE (IV, 1622); MUSCOLARE TESSUTO; MUSCOLO

ARGOMENTI	RIMANDI
Miocardiopatie	MIOCARDIOPATIE
Miocele o ernia muscolare	MUSCOLO
Miochimia	MIOCHIMIA; MIOCLONIE
Mioclonie	MIOCLONIE
Miodistrofia fetale deformante	ARTROGRIPOSI (II, 1280)
Mioglobine	MIOGLOBINE; MUSCOLO
Mioglobinurie	MUSCOLO; EMOGLOBINURIE (V, 1448); MIOGLOBINE
Miomi	MIOMI
Miositi	MIOSITI
Miositi ossificanti	MIOSITI
Muscoli attivatori del movimento delle singole articolazioni	LOCOMOTORE APPARATO (VIII, 2300); ARTO (II, 1119); LOCOMOZIONE (VIII, 2312)
Neuromione	MUSCOLO
Ossificazione metatraumatica del muscolo	MUSCOLO; MIOSITI
Parassitosi	MUSCOLO; CARDIOCHIRURGIA (III, 806); CISTICERCOSI (IV, 4); TRICHINOSI
Patologia generale	MUSCOLO; v. anche: CELLULARE PATOLOGIA (III, 1426)
Placca motrice	NEUROMUSCOLARE GIUNZIONE; MOTORIO SISTEMA
Rigenerazione	MUSCOLO
Rotture muscolari	MUSCOLO; SPORT, MEDICINA DELLO
Semeiotica	MUSCOLO; CRONASSIA (IV, 1598); ELETTROCARDIOGRAFIA (V, 883); ELETTRODIAGNOSTICA (V, 947); ELETTROMIOGRAFIA (V, 1053)
Spasticità	SPASTICITÀ
Stiramenti	MUSCOLO; SPORT, MEDICINA DELLO
Strappi muscolari	MUSCOLO; SPORT, MEDICINA DELLO
Tessuto muscolare cardiaco	MIOCARDIO; MUSCOLARE TESSUTO; v. anche: CUORE (IV, 1622); MUSCOLO
Tessuto muscolare liscio	MUSCOLARE TESSUTO; MUSCOLO
Tessuto muscolare striato	MUSCOLARE TESSUTO; MUSCOLO
Tetano muscolare	MUSCOLO
Tono muscolare	MUSCOLO
Torcicollo	TORCICOLLO
Traumi	MUSCOLO
Tumori	MUSCOLO; DESMOIDE (IV, 2267); MIOMI; CARDIOCHIRURGIA (III, 803); MIOBLASTOMA; RABDOMIOMA; RABDOMIOSARCOMA
Unità motoria	MOTORIO SISTEMA
Vascolarizzazione	MUSCOLO
Voci correlate	ATETOSI (II, 1494); COREE (IV, 1066); EMIPLEGIA (V, 1313); NEVRITI; PARALISI E PARESI; SPASMI

SOMMARIO GENERALE

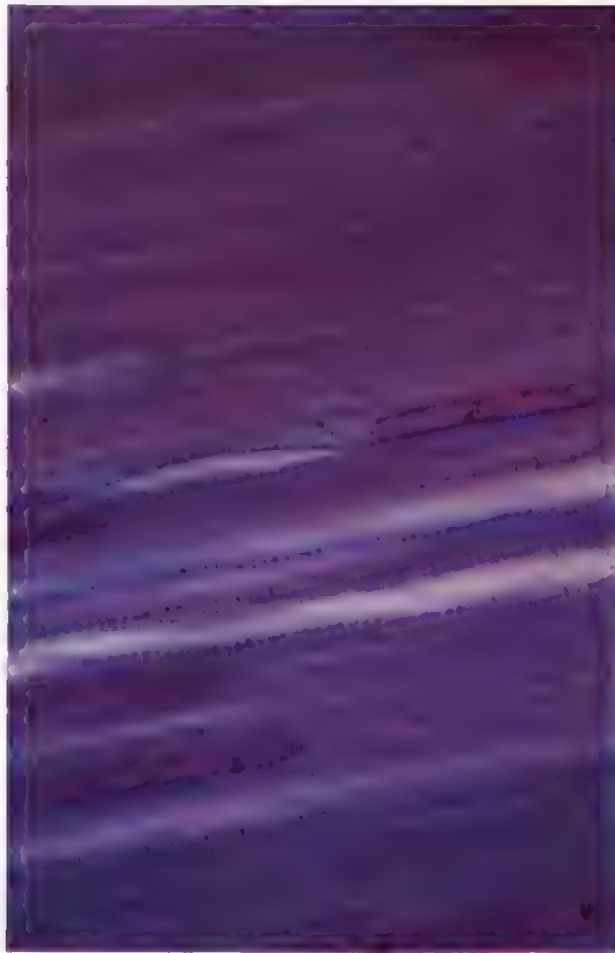



Fig. 1. Sezione longitudinale di un m. striato di mammifero che mostra la caratteristica striatura trasversale e la presenza di più nuclei per ogni cellula in posizione sottosarcolemmatica. Colorazione Azan-Mallory. 3200 ×. (*Osservazione Motta*).

ANATOMIA

SOMMARIO

Definizione

Il muscolo è l'organo capace di contrarsi per effetto di uno stimolo adeguato. Nei vertebrati si distinguono 3 tipi di m. (v. MUSCOLARE TESSUTO):

1) i m. striati o scheletrici o volontari (fig. 1);
2) i m. lisci o viscerali o involontari (fig. 2);
3) il m. cardiaco (v. CUORE; MIOCARDIO) (fig. 3).

Muscoli striati

I *m. striati* o scheletrici o volontari sono organi contrattili posti sotto il controllo del S.N.C. e periferico. Infatti la contrazione del m. si verifica per effetto di un comando motorio di origine nervosa, trasmesso per mezzo della placca motrice.

I m. striati rappresentano ca. il 50% in peso dell'organismo, e pertanto in un uomo giovane, sano, adulto, tutti i m. pesano ca. 35 kg. Sebbene la loro massa sia così imponente, essi ricevono una relativamente scarsa quantità di sangue nell'unità di tempo; infatti solo il 10% della gittata sistolica ematica è destinato al distretto circolatorio muscolare. Tale quantità di sangue aumenta enormemente anche di 10-20 volte durante lo sforzo fisico muscolare, durante gli allenamenti e le gare sportive.

Circa il numero preciso dei m. volontari non vi è accordo tra i diversi AA. in quanto alcuni tralasciano di contare i piccoli m. intrinseci dell'orecchio medio oppure non enumerano i m. striati presenti in alcuni visceri (esofago, faringe, retto, vescica, etc.), o non considerano i capi soprannumerari di alcuni m., oppure adottano una differente numerazione per i m. profondi del dorso: ed ecco che il numero totale dei m. varia tra 329 (Eisler) e 501 (Sappey).

Caratteristiche generali

I m. scheletrici solo raramente si presentano isolati: infatti, il più delle volte si associano tra loro e formano considerevoli masse carnose. Di ogni m. bisogna considerare la forma, la consistenza, la troficità, il tono, il colore.

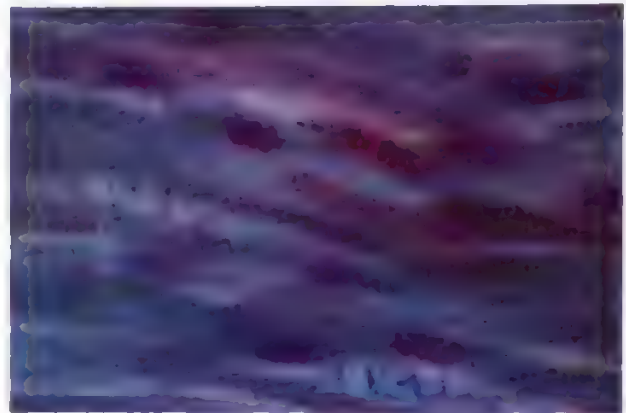



Fig. 2. Sezione longitudinale di un m. liscio di mammifero che mostra l'assenza di striatura trasversale e la presenza di un nucleo per ogni cellula in posizione centrale. Colorazione Azan-Mallory. 2200 ×. (*Osservazione Motta*).

Fig. 3. Sezione longitudinale di miocardio di mammifero. Colorazione speciale per evidenziare i dischi intercalari. 2200 ×. (*Osservazione Motta*).

1) La *forma* del m. è «l'immagine plastica della sua funzione». Infatti le caratteristiche anatomiche di ogni m. dipendono dall'azione e dalla funzione che esso è chiamato a svolgere.

2) *Consistenza*: la consistenza del m. varia a seconda dei 3 stati funzionali: completo rilasciamento, stato di riposo, stato di contrazione. Il m. è un organo duro-elastico: è a tutti nota la caratteristica durezza che presentano alla palpazione le masse muscolari validamente contratte; e, infatti, il grado di contrazione dei m. è giudicabile proprio dalla variabile durezza che questi assumono in proporzione al grado di contrazione.

3) *Troficità*: la condizione ottimale del m. si definisce *tonico-trofica* e dipende sia dal tono che dal trofismo. Per trofismo si intende il buono stato di nutrizione del m.: esso dipende dall'irrorazione arteriosa, venosa e linfatica, dall'innervazione, che porta sostanze neurotrofiche, e dall'uso che si fa di quel dato m. Quanto maggiore e più appropriato è l'allenamento del m. alla fatica, tanto più elevato ne è il trofismo.

4) *Tono*: tutti i m. del nostro organismo non sono mai allo stato di riposo, né completamente rilasciati, né completamente contratti, ma sono in uno stato perenne di semicontrazione, chiamato *tono*, pronti a contrarsi validamente sotto lo stimolo degli impulsi nervosi. È il tono muscolare che nell'uomo determina la caratteristica posizione degli arti, della testa e del tronco nel normale equilibrio e nei consueti atteggiamenti. Recenti studi elettromiografici hanno evidenziato che il tono non dipende da una contrazione attiva delle fibre muscolari ma è dovuto all'elasticità posseduta dal m. stesso.

5) In relazione al *colore*, i m. si distinguono in rossi e bianchi. Alcuni animali presentano muscolatura bianca (cosiddette «carni bianche»: ad es., pesce, pollo, etc.); altri presentano contemporaneamente m. rossi e m. bianchi (ad es., coniglio); altri presentano solo muscolatura rossa.

Nell'uomo la presenza di mioglobina conferisce al m. il colorito rosso. Però non tutti i m. presentano la medesima intensità di colore: ad es., il m. diaframma è molto più rosso del m. sternocleidomastoideo. Ciò è dovuto al diverso contenuto di fibre muscolari bianche e rosse. Infatti, in ogni m. sono presenti contemporaneamente, ma in proporzioni diverse, fibre rosse e bianche. Le fibre bianche si contraggono molto rapidamente, ma subito si rilasciano; invece la contrazione delle fibre rosse è meno rapida ma più potente e duratura.

La concentrazione di mioglobina varia nei differenti m., e nello stesso m. varia a seconda della specie animale considerata. Ad es., nel m. pettorale è stata trovata la seguente concentrazione di mioglobina: pollo 0,007%; uomo 0,1%; colombo 0,25%; cavallo 0,7%; bue 1%; foca 7%.

In rapporto alla forma i m. si distinguono in: lunghi, larghi, brevi e misti.

I *m. lunghi* si trovano specialmente negli arti e sono sviluppati soprattutto in lunghezza e non in larghezza né in spessore.

I *m. larghi* concorrono a formare le pareti delle tre grandi cavità: toracica, addominale e pelvica, e sono sviluppati specialmente in larghezza e non in lunghezza o in spessore.

I *m. brevi* sono quelli nei quali le tre dimensioni (lunghezza, larghezza e spessore) quasi si equivalgono, e sono presenti specialmente a livello delle mani e dei piedi nonché della faccia.

I *m. misti* possiedono forme proprie e singolari: ad es., i m. sfinteri hanno le fibre che si dispongono circolarmente per rinforzare la parete di alcuni orifici. Il m. diaframma, laminato e sottile, ha le sue fibre muscolari curvilinee che convergono verso il centro tendineo: esse si spianano nella contrazione facendo variare il volume delle cavità che concorrono a delimitare (cavità toracica e addominale). Altri m. misti sono composti di due ventri carnosi separati da un tendine (m. digastrici o biventri), oppure posseggono più tendini distinti che originano da una stessa massa carnosa (m. bicipite, tricipite, quadricipite, etc.); vi sono, infine, m. che presentano il loro corpo carnoso più volte interrotto dai tendini (iscrizioni o intersecazioni tendinee o tendini intermediari): ad es., m. retti dell'addome. Anche i m. piramidali dell'addome appartengono ai m. misti. Infine, appartengono alla categoria dei m. misti anche i m. pellicciai e i m. mimici situati nel sottocutaneo della faccia e del collo.

In rapporto ai tipi di inserzione delle fibre muscolari sul tendine (v. TENDINI E GUAINE TENDINEE) distinguiamo:

1) *m. a inserzione diretta o immediata*: in essi il tendine continua in linea retta la direzione della fibra muscolare, cioè non si forma nessun angolo tra fibra muscolare e fibra tendinea e l'una rappresenta la continuazione diretta dell'altra;

2) *m. penniformi o pennati*: assomigliano alle penne degli uccelli in cui lo scheletro è rappresentato dal tendine mentre le barbe sono rappresentate dalle fibre muscolari, cioè le fibre muscolari si impiantano obliquamente e circolarmente per tutti i 360° intorno al tendine, che si addentra più o meno nello spessore del corpo muscolare;

3) *m. semipenniformi o semipennati*: assomigliano alla metà esatta di una penna degli uccelli. In tal caso, le fibre muscolari si impiantano obliquamente per un solo lato del tendine, per 180° o meno, e il tendine è situato su un lato del m.;

4) *m. pseudopenniformi o pseudopennati*: in essi le fibre muscolari si impiantano su di un tendine alla maniera dei m. penniformi mentre sull'altro tendine si inseriscono convergendo ad angolo acuto.

Meccanica muscolare

Ai fini della meccanica muscolare ha grande importanza stabilire quali sono i rapporti tra la direzione delle fibre muscolari del ventre carnoso e la direzione delle fibre tendinee dei tendini d'inserzione. Si possono verificare quattro possibilità.

a) Le fibre muscolari e quelle tendinee sono sullo stesso asse, cioè sono le une la continuazione delle altre e sono parallele all'asse longitudinale del ventre muscolare. Il m. ha la forma di cilindro, di nastro, di lamina o di fuso. La lunghezza delle singole fibre muscolari è uguale, all'incirca, a quella del ventre muscolare e il diametro trasverso del ventre muscolare non supera di molto il diametro trasverso del tendine.

b) Le fibre muscolari e quelle tendinee non sono in asse e hanno direzione obliqua rispetto all'asse longitudinale del ventre muscolare. In tal caso la lunghezza delle singole fibre muscolari è sempre minore di quella del ventre muscolare, ma, in compenso, la sezione trasversa del ventre muscolare è sempre superiore di molto alla sezione trasversa del tendine.

Nel primo caso la lunghezza del m. prevale sul diametro trasverso: si tratta, perciò, di m. atti a determinare spostamenti ampi poiché, per l'effetto utile, viene utilizzato tutto l'accorciamento. Inoltre questi m. presentano notevole velocità delle contrazioni, ma per liberare una sufficiente quantità di energia meccanica devono essere molto voluminosi.

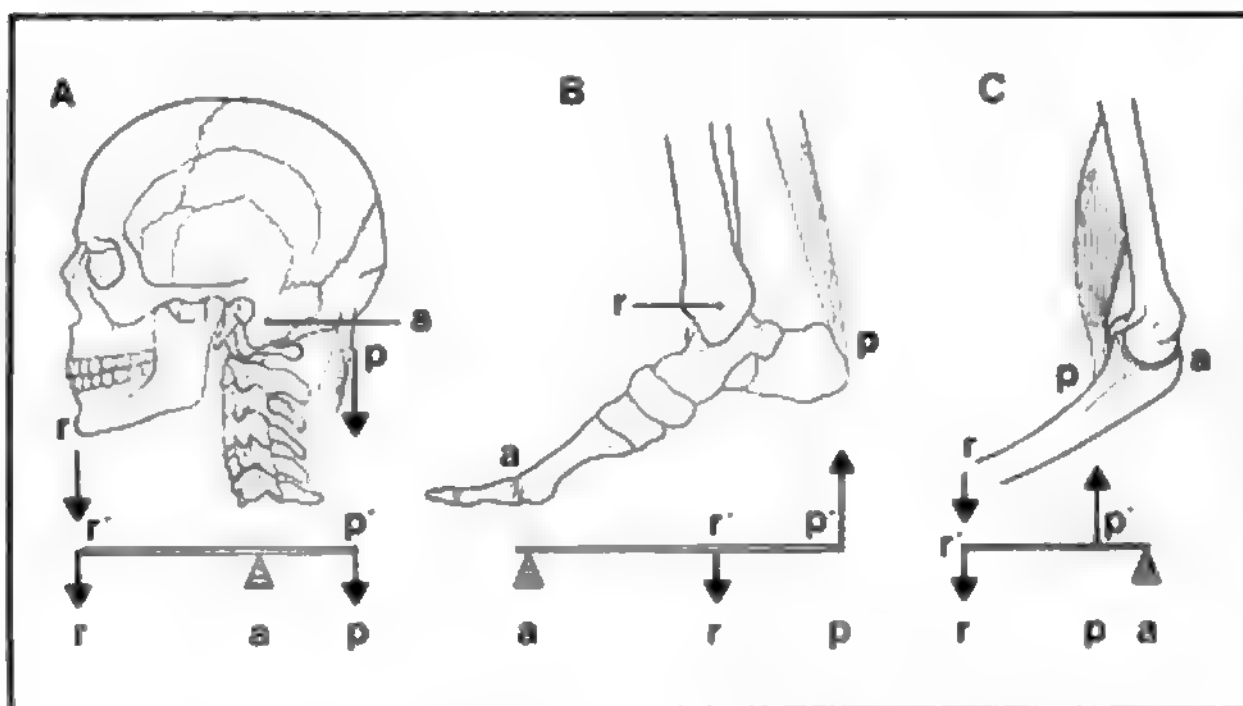



Fig. 4. Schema rappresentante le varie specie di leve nei loro rapporti con l'azione meccanica dei m. *A*) Leva di I genere; *B*) leva di II genere; *C*) leva di III genere. Al di sotto di ciascun schema si trova rappresentata la leva corrispondente. a) Punto d'appoggio; p) potenza, con p') punto d'applicazione della potenza; r) resistenza, con r') punto d'applicazione della resistenza. (*Da Testut, ridisegnata*).

Nel secondo caso il diametro trasverso prevale sulla lunghezza del m.: si tratta, perciò, di m. atti a determinare spostamenti piccoli ma molto resistenti, in quanto la durata della contrazione è lunga mentre la velocità è scarsa. Si tratta di m. molto validi anche se essi non raggiungono un grande volume perché permettono di concentrare molte fibre muscolari in poco spazio. Bisogna ricordare che parte del loro accorciamento va perduto poiché serve ad avvicinare tra loro i tendini d'inserzione, e pertanto questi m. non sono adatti per produrre movimenti ampi.

c) Tendine laminare o aponeurosi. In senso stretto, il termine *aponeurosi* non va riferito al rivestimento connettivale del m., ma a una espansione laminare del tendine di inserzione.

Questa modalità di inserzione avviene, ad es., a livello del capo distale del m. bicipite brachiale. Infatti, qui, il tendine prima d'inserirsi si espande in forma laminare e forma quella che, secondo l'esatta terminologia, si chiama *aponeurosi*. Per convenzione tale termine viene invece riferito alla guaina connettivale che avvolge il ventre carnoso dei singoli m. o che avvolge singoli gruppi muscolari.

d) Tendine riflesso: alcuni tendini, prima di inserirsi su un segmento scheletrico, compiono una curva o riflessione di 90° intorno a una spina ossea detta *troclea* o *puleggia di riflessione*. È, ad es., quanto avviene nel m. obliquo esterno del bulbo oculare, detto anche per questo *m. trocleare*. Esso è innervato dal IV paio di nervi cranici chiamato *nervo trocleare*.

In tal caso esiste un angolo di 90° tra il decorso delle fibre muscolari e quello delle fibre tendinee.

I m., contraendosi, compiono un lavoro meccanico che consiste, generalmente, nell'avvicinamento di un segmento scheletrico a un altro. Il segmento che si muove corrisponde a quella macchina semplice conosciuta in meccanica col nome di *leva*. Nell'uomo sono rappresentati tutti e tre i tipi di leva, ma predomina quella di III genere, pur essendo la meno economica, per il fatto che le possibilità di accorciamento di un m. sono limitate (fig. 4).

Struttura del muscolo

Il m. striato è costituito da due parti: la carne, o ventre muscolare, e il tendine.

La *carne*, o *ventre muscolare*, formata da tessuto muscolare striato, è capace di accorciarsi durante la contrazione ed è dotata sempre di un certo grado di elasticità ed estensibilità.

Il *tendine* è formato da tessuto connettivo denso. Di solito i tendini sono due, situati alle estremità del ventre muscolare e ben distinguibili da questo per il caratteristico colorito bianco-madreperlaceo e per le caratteristiche fisiche, poiché i tendini sono anelastici ed inestensibili. Mediante i tendini, i m. si fissano sul segmento scheletrico o sul derma della cute.

Alla composizione strutturale del m. partecipano, oltre il ventre muscolare e i tendini, numerosi tessuti che formano il m. inteso come unità pluritessutale. Infatti, nel m., oltre alle due parti sopraelencate, cioè la carne muscolare e il tendine, sono presenti il tessuto connettivo

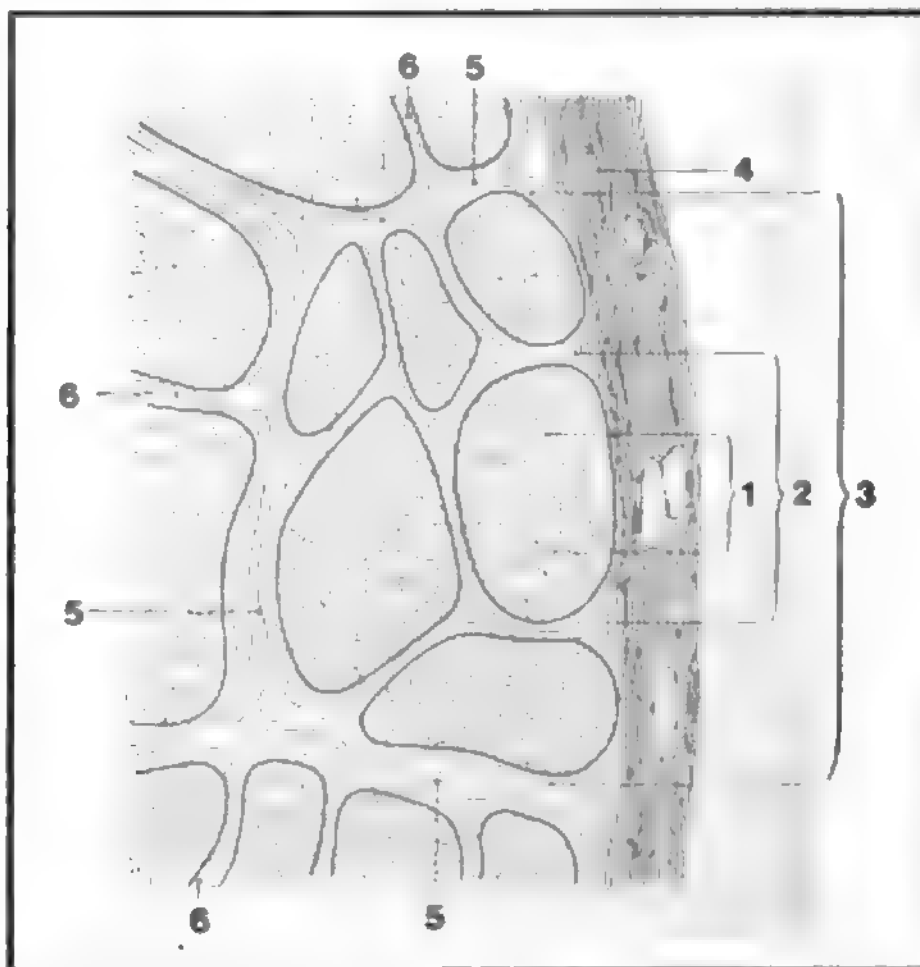



Fig. 5. Rappresentazione schematica di una sezione trasversale di un m., che dimostra la disposizione delle fibre muscolari e dei setti connettivali. 1) Fasci primitivi addossati gli uni agli altri per formare: 2) un fascio secondario, 3) un fascio terziario. 4) Perimisio esterno attorniante il m.; 5) setto di I ordine delimitante il fascio terziario (3); 6) vari setti di II ordine delimitanti i fasci secondari (2).

lasso, che forma un involucro fibroso intorno alle fibre muscolari e che viene indicato con il termine generico *perimisio* (figg. 5 e 6), i *vasi arteriosi, venosi e linfatici*, che servono a nutrire il m. e che formano una rete fitta a maglie allungate situata nel perimisio e nell'endomisio (o perimisio interno), e i *nervi*.

I tronchi nervosi penetrano nel m. seguendo il perimisio e l'endomisio dove costituiscono il plesso terminale di Valentin. Distinguiamo:

a) fibre nervose ortosimpatiche motrici viscerali, destinate alla parete dei vasi;

b) fibre nervose motrici somatiche, destinate alla placca motrice o giunzione neuromuscolare;

c) fibre nervose sensitive somatiche e propriocettive, destinate ai fusi neuromuscolari, agli organi neurotendinei (fig. 7), e agli altri recettori presenti nel m. (v. MOTORIO SISTEMA; NERVOSO TESSUTO; NEUROMUSCOLARE GIUNZIONE; RECETTORI).

Per altri particolari sulla struttura del m. striato si rinvia alla voce MUSCOLARE TESSUTO.

Al microscopio elettronico a scansione è possibile evidenziare numerose caratteristiche morfologiche del m. striato (figg. 8 e 9).

Fig. 7. Terminazioni nervose nei corpuscoli muscolotendinei. 1) Corpuscolo muscolotendineo; 2) limite del suo rivestimento; 3) tendine; 4) fibre muscolari; 5) fibra nervosa mielinica, con 5') sua entrata nel corpuscolo muscolotendineo; 6) e 6') ramificazioni mielinizzate; 7) punto in cui la fibra nervosa perde la sua mielina; 8) e 8') arborizzazioni terminali. (*Da Golgi*).

Annessi dei muscoli

La funzione dei m. è agevolata da organi che, o ne facilitano lo scorrimento, oppure servono a mantenerli addossati ai segmenti scheletrici, oppure ne modificano l'azione. Tali organi formano gli annessi muscolari. Elenchiamo le seguenti formazioni.

1) Le *fasce fibrose* sono lamine di tessuto connettivale fibroso, generalmente sottile, superficiale (situato nel sottocutaneo: tela sottocutanea), oppure profondo (situato sotto il sottocutaneo, ma al di sopra dell'aponeurosi). Tali lamine avvolgono i m. scheletrici di quella determinata regione.

2) Le *lamine* o *guaine aponeurotiche*, o *aponeurosi di rivestimento*, sono fasce fibrose che avvolgono il singolo m. Non vi è identità fra fascia fibrosa e aponeurosi. L'aponeurosi serve anche da inserzione alle fibre muscolari e si continua con il tendine (v. APONEUROSI).

3) I *setti intermuscolari* vanno, perpendicolarmente, dalla fascia fibrosa superficiale ai segmenti scheletrici e dividono un gruppo muscolare dall'altro. Possono servire

Fig. 6. Sezione trasversale di un m. striato di mammifero che dimostra la disposizione delle fibre muscolari e dei setti connettivali: perimisio interno. Colorazione blu di metilene. 230 ×. (*Osservazione Motta*).

Fig. 8. Sezione longitudinale di m. striato di ratto al microscopio a scansione (600 ×). Si nota un gruppo di fibre muscolari striate cilindriche e alcune fibre collagene del tessuto connettivo (CF). La lamina basale e il sarcolemma sono indicate con (Sl). I nuclei delle cellule muscolari (N) sono localizzati in posizione sottosarcolemmatica. La striatura trasversale delle fibre è evidente nelle zone indicate con l'asterisco (*). (*Da Motta, Andrews, Porter*).

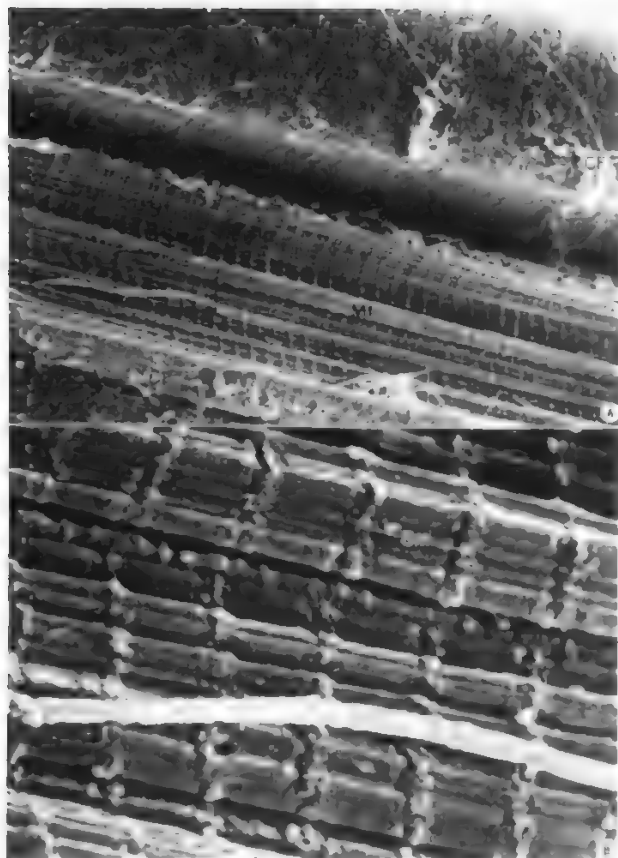



Fig. 9. *A*) Sezione longitudinale di m. striato di ratto al microscopio a scansione (2500 ×). La fibra muscolare in basso è stata privata del sarcolemma (Sl) per mettere in evidenza le miofibrille (Mf). Da notare la natura filamentosa reticolare della membrana cellulare con la sua guaina (CF). *B*) Particolare della figura precedente (parte compresa nel rettangolo) a più forte ingrandimento (8000 ×). Le miofibrille (Mf) sono costituite da sarcomeri (Sm) limitati da due linee Z (Z) a livello delle quali appaiono gli elementi vescicolari della triade o del sistema a T (Sr). Le procedure di preparazione del materiale sono responsabili della distorsione di alcuni dettagli. (*Da Motta, Andrews, Porter*).

anche come punti d'inserzione dei m. e pertanto sono più simili alle aponeurosi che alle fasce fibrose.

4) Il *gherone* è una lamina fibrosa di forma triangolare posta tra un tendine e una aponeurosi (ad es., m. sternocleidomastoideo e clavicola); durante la contrazione del m. tale lamina si può allungare o restringere come la lamina presente nella zampa delle oche.

5) Le *arcate tendinee* si formano mediante fasci fibrosi arciformi che si fissano con le due estremità fra due segmenti scheletrici contigui oppure tra due punti dello stesso segmento scheletrico. Nel primo caso danno inserzione a fibre muscolari, nel secondo caso lasciano passare vasi, nervi oppure altri fasci muscolari.

6) Le *borse sinoviali* o *mucose* sono formazioni che agevolano lo scorrimento dei tendini, o anche dei legamenti quando questi sono costretti a scorrere su superfici ossee o su formazioni fibrose resistenti. All'interno delle borse sinoviali è contenuto liquido sinoviale o mucoso (v. BORSE MUCOSE).

7) Le *guaine fibrose*, dette anche *anelli fibrosi* o *docce fibrose*, oppure dette *guaine sinoviali*, oppure ancora *legamenti vaginali*, formano canali osteofibrosi là dove il tendine, durante la contrazione del m., tende a sollevarsi molto sul piano scheletrico (ad es., canale osteofibroso del carpo).

8) Le *cartilagini* e le *ossa sesamoidee*: alcuni tendini, specialmente se strisciano su parti ossee, possono presentare nel loro spessore dei piccoli frammenti di tessuto cartilagineo, o anche di tessuto osseo, detti, rispettivamente, *cartilagini* e *ossa sesamoidee*.

9) Le *membrane interossee* sono lamine fibrose che si fissano ai margini di due segmenti scheletrici adiacenti (ad es., radio e ulna) e funzionano come legamenti, ma, nello stesso tempo, separano due gruppi di m. dando anche inserzione alle fibre muscolari.

Bisogna sottolineare che l'azione determinata dal m. non dipende solo dalla contrazione, cioè dall'accorciamento del ventre muscolare, ma dipende anche dall'azione contemporanea e coordinata degli annessi muscolari. Infatti la contrazione delle singole fibre muscolari si ripercuote a livello di tutti gli annessi del m., in particolare a livello dei setti intermuscolari e dell'aponeurosi. Quando il m., per effetto dell'impulso nervoso, si contrae, la sua lunghezza diminuisce per l'avvicinarsi di una delle due inserzioni o estremità tendinee e contemporaneamente la massa carnosa muscolare aumenta di spessore e di consistenza, ma non di volume. È da notare che una delle due inserzioni rimane fissa, cioè non partecipa all'accorciamento, e pertanto quest'ultimo avviene per effetto dell'avvicinamento della sola inserzione mobile verso quella fissa.

Rapporti e variazioni dalla norma

I m. hanno relazioni di vicinanza con altri m., oppure con segmenti scheletrici, oppure con vasi e nervi o, infine, con altri organi. I rapporti più importanti dei m. sono quelli con speciali spazi (interstizi) nei quali passano fasci vascolonervosi, oppure rappresentanti luoghi di minor resistenza delle pareti del corpo attraverso cui possono farsi strada le ernie. Tali spazi sono facilmente aggredibili dal punto di vista chirurgico.

Considerando il rapporto dei m. con vasi e nervi possono verificarsi due evenienze: 1) il m. è satellite di quel vaso o di quel nervo, cioè accompagna per tutto il decorso quel determinato vaso o nervo: in alcuni casi il m. può essere anche facilmente identificabile dall'esterno; 2) il m. risulta attraversato da vasi e nervi. Tale passaggio avviene, di solito, attraverso occhielli tendinei onde evitare che durante la contrazione il m. possa comprimere i vasi e i nervi che lo attraversano.

Se prendiamo in esame i rapporti dei m. con i segmenti scheletrici, dobbiamo anche qui distinguere due evenienze: 1) m. monoarticolari, sono quelli che nel loro decorso sorpassano una sola articolazione; 2) m. poliarticolari, sono quelli che nel loro decorso sorpassano più articolazioni.

Di solito i m. monoarticolari servono a tener uniti i capi ossei articolari (m. del manicotto muscolare), mentre i m. poliarticolari sono m. di movimento.

Nei diversi tipi di m. sono presenti più ordini di fibre muscolari (fig. 10).

I m. presentano, con notevole frequenza, variazioni dalla norma. Tali variazioni possono interessare entrambi i lati (simmetriche) o un solo lato (asimmetriche).

Esse consistono in modificazioni della forma, delle inserzioni, del decorso o dei rapporti di un determinato m. Inoltre possiamo osservare mancanza parziale o totale di un m. oppure comparsa di un m. in soprannumero, o ancora aumento del numero o divisione dei ventri musco-

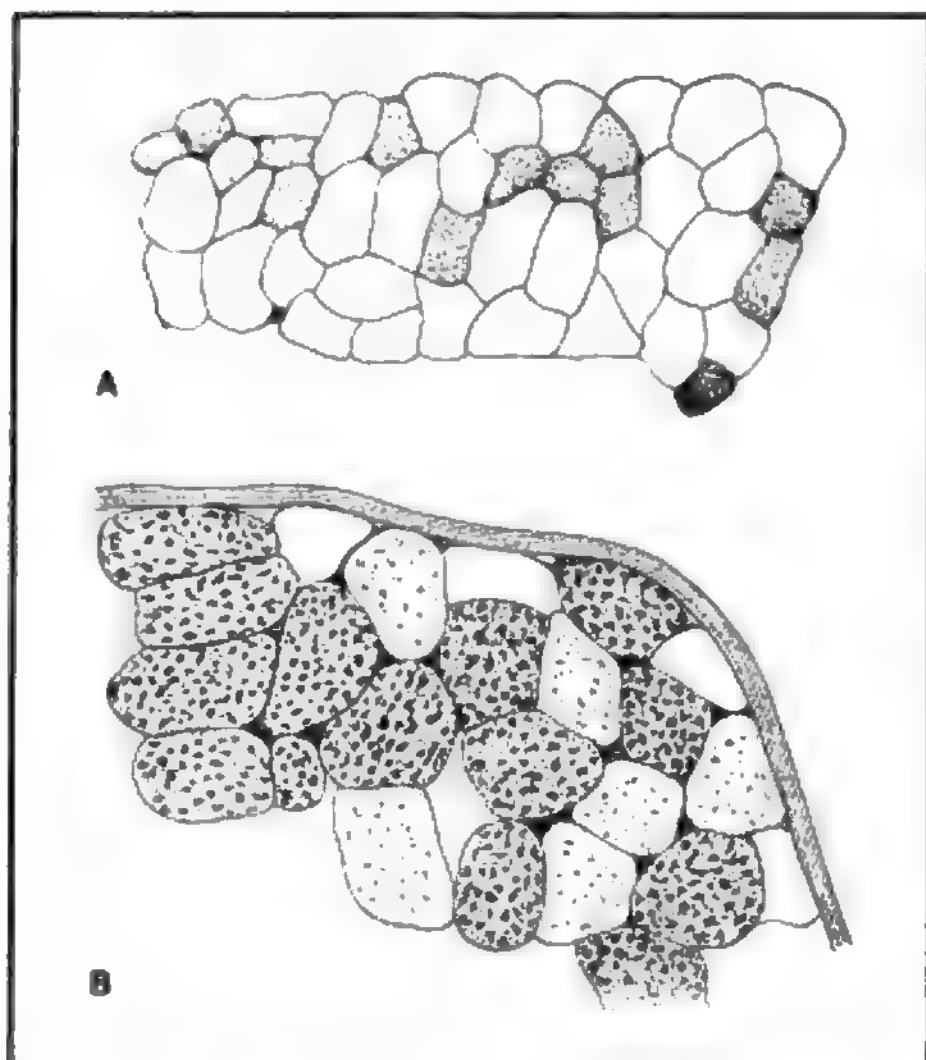



Fig. 10. Due sezioni di m. striato dell'uomo, per mostrare la presenza nello stesso m. di più ordini di fibre. *A*) Sternoioideo; *B*) trapezio. I campi scuri rappresentano le fibre ricche in sarcoplasma; i campi chiari, le fibre povere di sarcoplasma. (*Da Schaffer, in Testut*).

lari, oppure fusione di un m. con i m. vicini o, infine, comparsa di fasci muscolari accessori.

Alcune variazioni, specialmente quelle di maggiore entità, possono offrire interesse per la pratica chirurgica in quanto si possono alterare i rapporti con i fasci vascolo-nervosi e può rendersi difficoltosa la ricerca di vasi e di nervi.

Altre variazioni interessano l'anatomia comparata in quanto possono trovare il loro riscontro in disposizioni presenti in altri animali vertebrati.

Irrorazione e innervazione dei muscoli

Esaminando la struttura dei m. abbiamo visto che questi come tutti gli organi sottoposti a intensa attività, sono riccamente provvisti di vasi arteriosi, venosi e linfatici. Le arterie che raggiungono i m. possono classificarsi in principali e accessorie; esse penetrano nel ventre muscolare in più punti e si suddividono in numerose ramificazioni che decorrono nei setti connettivali e si anastomizzano a costituire una rete arteriosa. Da tale rete arteriosa nascono numerosissimi capillari che decorrono tra le fibre muscolari. In condizione di riposo, non tutti i capillari funzionano; ma, in condizione di attività muscolare e di superlavoro, si ha un aumento notevole del numero di capillari funzionanti, tale da garantire un apporto di sangue anche 10-20 volte superiore a quello che si ha in condizioni di riposo.

Ciò serve, sia per garantire un sufficiente apporto di ossigeno e di materiali energetici necessari alla contrazione muscolare, sia per assicurare l'allontanamento dei cataboliti e dell'ac. lattico. Se i cataboliti delle cellule muscolari non vengono allontanati mediante il circolo venoso, si accumulano nel m. e danno luogo ai fenomeni

della fatica e del dolore muscolare. Uno degli obiettivi del progressivo allenamento all'esercizio fisico è proprio quello di raggiungere una facile adattabilità della circolazione capillare del m. in caso di aumentata richiesta funzionale.

Il m. risulta anche provvisto di una ricca innervazione. Di tutte le fibre nervose che arrivano ad un m., solo il 60% è costituito da fibre motrici, mentre il 40% è costituito da fibre sensitive o appartenenti al sistema nervoso vegetativo.

Le fibre nervose motrici, penetrate nel m., raggiungono le singole fibre muscolari e qui si espandono nella placca motrice. Esse conducono gli impulsi per la contrazione muscolare e contribuiscono al mantenimento del tono e del trofismo muscolare.

Le fibre nervose sensitive conducono stimoli dolorifici, termici, tattili e propriocettivi provenienti da recettori specifici situati nei m., nei tendini e nel perimisio. La presenza di recettori dolorifici nel m. è dimostrata dalla facile e viva dolorabilità nel corso di strappi muscolari o tendinei, o quando vengono sottoposti a sforzo o a superlavoro.

Le fibre dolorifiche sono, però, in numero modesto poiché il maggior numero di fibre sensitive del m. hanno funzione propriocettiva. Le fibre nervose appartenenti al sistema neurovegetativo hanno un decorso proprio: infatti non degenerano se si recide il nervo motore. Esse sono di preferenza destinate ai vasi sanguiferi nella cui compagine decorrono, ma si ammette anche che alcune fibre simpatiche possano provvedere al tono ed al trofismo delle fibre muscolari. È da notare che alcuni m. con organogenesi complessa presentano una differente innervazione segmentale delle singole porzioni.

Contrazione dei muscoli

Un m. non è mai solo nel produrre un determinato movimento, ma più m. coordinano la loro azione per raggiungere questo scopo: tali m. sono chiamati *m. agonisti* o *associati*.

Nell'ambito dei m. agonisti distinguiamo i *m. principali* (quelli che da soli determinano il movimento) e i *m. accessori* (quelli che collaborano a determinare il movimento aumentandone l'ampiezza e adeguandola allo scopo da raggiungere).

Si chiamano invece *m. antagonisti* quelli che si oppongono agli agonisti e sono capaci di eseguire un'azione opposta: così, ad es., in un arto esistono i m. flessori che sono tutti tra loro agonisti e tutti insieme hanno per antagonisti i m. estensori. Nel considerare un determinato movimento bisogna sempre definire:

1) i m. principali; 2) i m. accessori; 3) i m. antagonisti; 4) l'ampiezza normale del movimento; 5) la resistenza da vincere; 6) i punti fissi del movimento; 7) i fattori che limitano l'ampiezza del movimento; 8) i m. monoarticolari del manicotto muscolare; 9) l'articolazione interessata dal movimento.

I m. monoarticolari sono quelli che scavalcano un'articolazione e hanno il compito di mantenere aderenti i due capi ossei articolari costituendo un vero e proprio manicotto muscolare attorno alla giuntura mobile.

I m. di movimento possono, invece, essere mono- o bi- o pluriarticolari e hanno il compito di determinare i movimenti dei segmenti scheletrici e non quello di assicurare l'adesione delle superfici articolari.

Per la descrizione dei singoli m. o gruppi muscolari V. ADDOMINALE PARETE; ARTO; COLLO; COSCIA; FACCIA; GAMBA; etc.

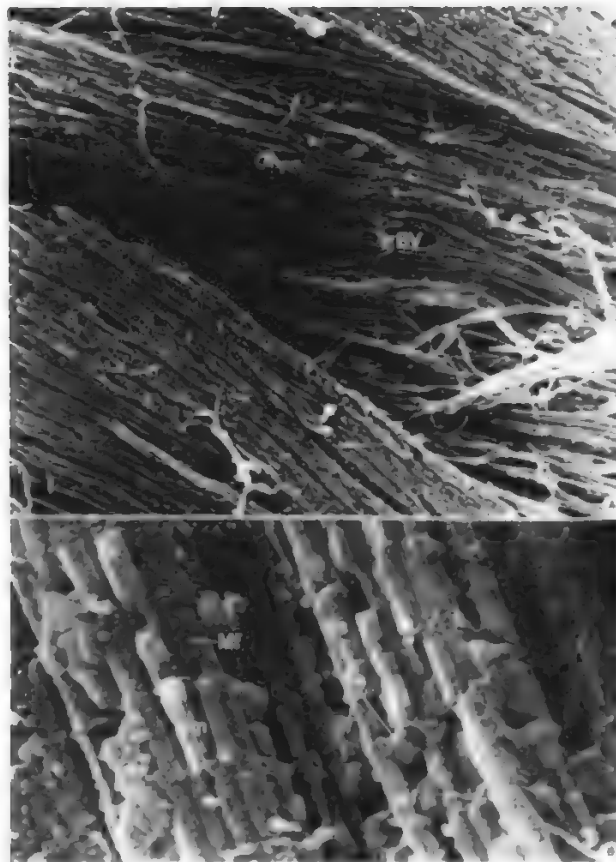



Fig. 11. *A*) Sezione longitudinale di m. cardiaco di ratto a piccolo ingrandimento al microscopio a scansione (100 ×). È evidente la formazione di fibrocellule e la presenza di dischi intercalari. Piccoli capillari sanguigni (BV) sono contenuti nel tessuto miocardico. *B*) Sezione longitudinale di m. cardiaco di ratto a forte ingrandimento (9000 ×). Le miofibrille (Mf) sono lineari e striate come nel m. scheletrico. Le bande Z limitano i sarcomeri (Sm). Grossi mitocondri o sarcosomi (Ss) sono contenuti in questo m. che necessita per il suo lavoro di un elevato apporto energetico. (*Da Motta, Andrews, Porter*).

Muscoli lisci

I m. lisci, o viscerali, o involontari, rappresentano un'importante componente dell'organismo, in quanto costituiscono la porzione contrattile della parete del sistema digerente (dal terzo medio dell'esofago allo sfintere interno dell'ano); delle ghiandole esocrine annesse al sistema digerente; del sistema respiratorio (dalla trachea fino ai bronchioli respiratori); delle vie urinifere e genitali; delle arterie, vene e dotti linfatici.

Inoltre la muscolatura liscia è contenuta nei seguenti organi: cute (m. erettori dei peli); capsula e involucri connettivali della prostata e della milza; legamento largo dell'utero; pleura viscerale; iride.

La muscolatura liscia si trova, pertanto, nella parete degli organi cavi, dei vasi sanguigni, dei dotti linfatici, dei dotti escretori delle ghiandole, delle vie urinifere, genitali, bilifere, lacrimali, etc.

Raramente le cellule muscolari lisce si presentano isolate e circondate da tessuto connettivo; generalmente esse sono raggruppate in fascetti che formano l'unità funzionale contrattile del m. liscio. Queste unità sono le cosiddette lamine muscolari.

Il tessuto connettivo è responsabile della coesione dei singoli fasci di cellule in modo che questi possano formare tuniche di muscolatura liscia.

La vascolarizzazione, sia ematica che linfatica, della muscolatura liscia è generalmente scarsa. I capillari arteriosi si fermano nel perimisio e non penetrano mai nei singoli fascetti di fibre.

L'innervazione della muscolatura liscia deriva dal sistema nervoso vegetativo. I nervi motori viscerali sono formati da ca. 100 fibre nervose che, prima di penetrare nel m. liscio, si dividono in gruppi di 10-20 fibre, situandosi nel tessuto connettivo interfascicolare. Di tanto in tanto una fibra nervosa abbandona il tronco nervoso interfascicolare, penetra nel fascetto muscolare e lo innerva. Tra fibra nervosa vegetativa e fascetto di fibre muscolari lisce non si forma una placca motrice ma si attuano dei rapporti neuromuscolari più semplici evidenziati dalla microscopia elettronica.

Muscolo cardiaco

Il m. cardiaco, o miocardio, è formato da cellule muscolari striate con un solo nucleo centrale. Spesso le cellule sono unite e le due membrane cellulari sono fuse. Si formano così le strie scalariformi (fig. 11). Oltre alle cellule muscolari troviamo i fibrociti che sono situati nel tessuto connettivo presente tra le fibre miocardiche. Troviamo, inoltre, una ricca rete di capillari arteriosi e di vasi linfatici. L'innervazione è data da fibre nervose simpatiche e parasimpatiche che si ramificano nella parete degli atri e dei ventricoli. Per maggiori particolari V. CUORE; MIOCARDIO.

Bibliografia

Barer R., *Biol. Rev.*, 1948, **23**, 159.

Bennet H. S., in Bourne G. H. ed., *Structure and Function of Muscle*, 1960, Academic Press, New York.

Bloom W., Fawcett D. W., *A Textbook of Histology*, 1968, Saunders, Philadelphia.

Chiarugi G., *Istituzioni di anatomia dell'uomo*, 1968, Vallardi, Milano.

Fawcett D. W., *Circulation*, 1961, **24**, 336.

Fumagalli Z., *Guida allo studio dell'anatomia dell'uomo*, 1973, Vallardi, Milano.

Fumagalli Z., *Guida allo studio della istologia*, 1969, Vallardi, Milano.

Motta P., *Atlante di anatomia microscopica*, 1972, Vallardi, Milano.

Motta P., Andrews P. M., Porter K. R., *Atlas of Scanning Electron Microscopy*, 1977, Lea & Febiger, Philadelphia.

Paturet G., *Anatomie humaine*, 1964, Masson, Paris.

Rodahl K., Horvath S. M., *Muscle as a Tissue*, 1962, McGraw-Hill, New York.

Szent-Györgyi A., *Chimica della contrazione muscolare*, 1955, Einaudi, Torino.

CARLO CAVALLOTTI

FISIOLOGIA

SOMMARIO

Generalità sul ruolo funzionale dei muscoli

La proprietà principale del m. è la *contrattilità*: sotto l'azione di uno stimolo il m. si accorcia e sviluppa una ten-

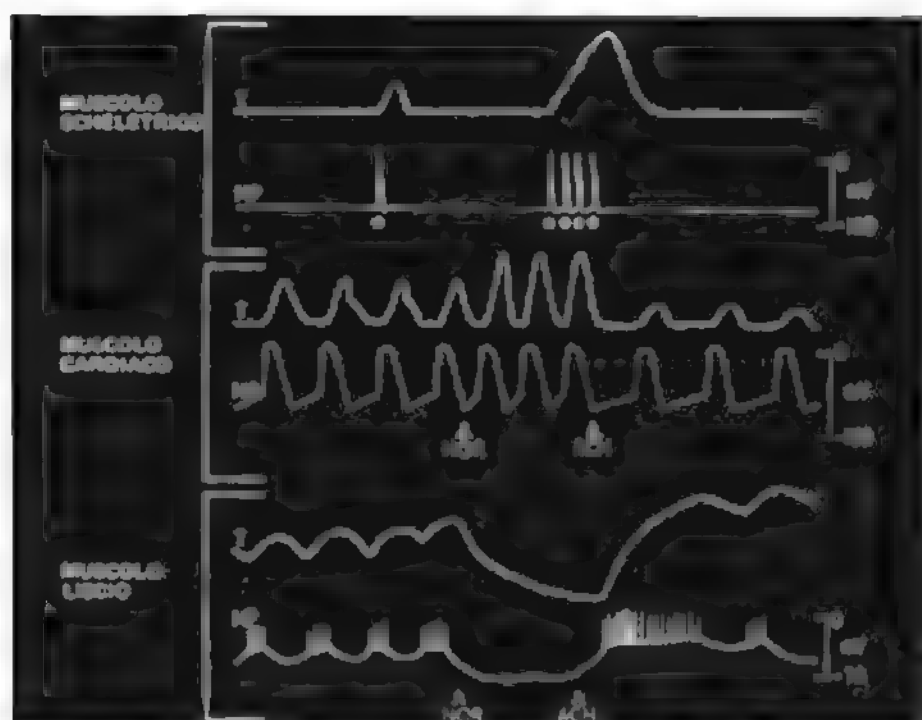



Fig. 12. Principali differenze fisiologiche fra i tre tipi di tessuto muscolare. T) Tensione sviluppata durante la contrazione; MP) potenziale di membrana. Nel tracciato riguardante il m. scheletrico gli stimoli sono indicati sotto forma di dischetti sottostanti l'elettromiogramma. Negli altri due tracciati NOR e ACH corrispondono all'aggiunta di noradrenalina e, rispettivamente, di acetilcolina al liquido in cui sono immersi i frammenti di m.

sione; la forza che si genera può spostare una massa e compiere lavoro. La contrattilità e la motilità di cellule o di loro parti non sono proprietà esclusive del tessuto muscolare ma proprietà generali della materia vivente: anche le amebe, i leucociti, le piastrine contraggono i loro pseudopodi citoplasmatici. Mentre però, in questi casi, la cellula può contrarsi in tutte le direzioni possibili, nella fibra muscolare il movimento avviene secondo l'asse longitudinale fra le due posizioni estreme: di rilasciamento e di contrazione. La fibra muscolare è infatti una cellula allungata, fusiforme, istologicamente altamente differenziata con una struttura del tutto particolare (v. MUSCOLARE TESSUTO).

I *m. striati* o *somatici* sono inseriti, mediante le estremità tendinee, sulle ossa e, quando si contraggono, ravvicinano le inserzioni e fanno muovere come una leva la parte mobile sulla parte fissa dello scheletro o reciprocamente ambedue. Essi intervengono nella prensione, nella locomozione, nella respirazione e in numerosi altri atti della vita di relazione e della vita vegetativa.

I *m. lisci* o *vegetativi* generalmente si trovano nella parete dei visceri cavi e dei tubi in cui scorrono i liquidi dell'organismo: tubo digerente, utero, vasi sanguigni, vie urinarie, etc. Contraendosi e rilasciandosi essi fanno variare il calibro degli organi cavi.

Nel *m. cardiaco* le fibre muscolari striate hanno una struttura diversa perché formano un sincizio funzionale. Anche in questo caso la contrazione e il rilasciamento fanno variare il volume degli atri e dei ventricoli e consentono al cuore di funzionare come una pompa aspirante e premente (v. CUORE; MIOCARDIO). Nella fig. 12, sono presentate schematicamente le principali differenze funzionali dei 3 tipi di tessuto muscolare.

Qualunque sia il tipo di m. considerato: striato, liscio o cardiaco, la contrazione avviene secondo le stesse modalità. In ogni caso le modificazioni di lunghezza e di tensione delle fibre muscolari hanno il comune denominatore nella ultrastruttura a livello molecolare dei componenti contrattili e nelle reazioni biochimiche che portano alla liberazione dell'energia utilizzata per compiere lavoro. Il processo di trasduzione dell'energia chimica in energia meccanica è lo stesso in tutti i m. Come si dirà in seguito, il raccorciamento della fibra muscolare risulta dallo scorrimento dei miofilamenti e questi sono formati quasi sempre da miosina, actina e tropomiosina. Il fattore che innesca il processo contrattile e opera l'accoppiamento eccitazione-contrazione è sempre lo ione calcio e l'energia utilizzata dal m. (v. sotto, col. 2209) è quella che si libera dall'idrolisi dell'ac. adenosintrifosforico (ATP) in ac. adenosindifosforico (ADP) e fosforo inorganico:

$$\text{ATP} + \text{HOH} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}_i + \Delta\,\text{G}^\circ$$

questa energia deriva, in ultima analisi, dall'ossidazione del glicoso in CO_2 e H_2O, oppure dalla glicolisi. Il valore di Δ G° per l'idrolisi dell'ATP è eguale a — 7,30 kcal a 37 °C e a pH 7,0.

La contrazione del m. è tanto più economica quanto più lentamente avviene la trasformazione dell'energia chimica in energia meccanica. Però, quanto più lenta è la contrazione, tanto minore è la potenza sviluppata. I m. hanno compiti assai diversi: consentire gli spostamenti del corpo da un punto all'altro, mantenerlo nella stazione eretta, assicurare il flusso continuo dei liquidi circolanti. Ciò ha portato a gradi diversi di adattamento affinché la contrazione avvenga in ogni caso col minimo dispendio di energia. Se la forza richiesta è grande, la contrazione avviene molto rapidamente; quando, invece, la forza necessaria è minore, ma deve durare a lungo, la contrazione è lenta. Il bicipite dell'uomo si contrae rapidamente per sollevare un peso e lo stesso fanno i m. delle zampe di una rana quando l'animale salta in uno stagno: in entrambi i casi il processo è poco economico ma dura per breve tempo. Viceversa i m. posturali, che devono sviluppare la forza necessaria per mantenere in piedi l'animale, hanno una attività assai più lenta e duratura ma anche più economica. Un caso limite è rappresentato dal m. adduttore dei molluschi bivalvi che, per mantenere serrata la conchiglia, sviluppa una grande tensione per molte ore senza grande dispendio di energia. Un altro caso limite, ma in senso opposto, è dato dai m. alari di molti insetti che si contraggono con ritmo oscillatorio da diverse centinaia a più di 1000 volte al secondo.

Il m. cardiaco e la muscolatura liscia dell'intestino e di altri visceri sono variazioni sullo stesso tema: essi hanno sviluppato meccanismi particolari per cui sono capaci di contrarsi ritmicamente e autonomamente.

Muscolo striato somatico (scheletrico)

Proprietà fisiche: estensibilità, elasticità, viscosità

Il m. a riposo è elastico ed estensibile. Sotto la forza di un peso, esso si distende passivamente, ma l'allungamento non è proporzionale al peso come avviene, per es., con la gomma. Il m., cioè, non segue la legge di Hooke, ma diventa sempre più inestensibile quanto più fortemente esso viene stirato. La differenza è dovuta alle caratteristiche particolari di visco-elasticità del tessuto. Il limite di estensibilità si raggiunge presto: se il peso è troppo grande, il m. non torna più alla lunghezza originaria, ma finché questo limite non sia stato sorpassato, il fenomeno è reversibile (v. ELASTICITÀ; ELASTICO TESSUTO).

L'elasticità e l'estensibilità del m., hanno importanza fisiologica perché consentono l'immagazzinamento di energia meccanica della contrazione, che viene restituita al momento in cui il m. deve agire su una parte mobile dello scheletro.

Anche in condizioni di riposo i m. sono sempre più o

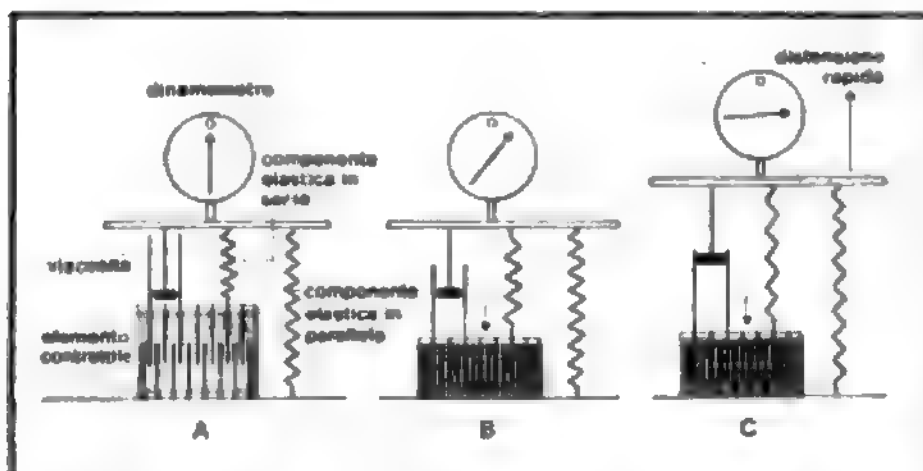



Fig. 13. Schema dell'intervento della componente elastica nella tensione sviluppata da un m. scheletrico. In *A* la fibra è rilasciata e nessuna tensione si produce. In *B* l'accorciamento delle fibre contrattili determina una tensione ma il dinamometro segna solo una parte della forza sviluppata, la restante essendo spesa per la distensione degli elementi elastici e per vincere la viscosità. Se però il m. già contratto viene disteso da una forza esterna (*C*), si manifesta completamente la forza contrattile.

meno stirati sulle inserzioni ossee terminali: se si taglia un m. nella parte centrale, si vede che i due monconi si retraggono bruscamente verso i punti di attacco. Anche in questo caso lo stiramento ha importanza fisiologica perché, quando arriva l'impulso, la contrazione avviene più rapidamente.

L'elasticità del m. a riposo è dovuta principalmente alla rete di tessuto connettivo presente fra le miofibrille, i cui filamenti diventano sempre più rigidi quanto più fortemente il m. viene stirato: esattamente come quando si stira una calza di nylon. Il tessuto connettivo è disposto parallelamente al componente contrattile del m. Esso costituisce il *componente elastico in parallelo* (fig. 13). Non è chiaro se questo componente sia indipendente dal componente contrattile. Nel m., però, ci sono altre strutture elastiche, rappresentate soprattutto dai tendini. Essi formano i *componenti elastici in serie* (v. sotto).

Eccitabilità del muscolo

Il m. è un tessuto eccitabile: esso reagisce agli stimoli adeguati contraendosi perché possiede una proprietà chiamata *eccitabilità*.

Anche l'eccitabilità è una proprietà generale della materia vivente: tutte le cellule rispondono agli stimoli e il tipo di reazione che si osserva non dipende dalla natura dello stimolo ma è caratteristico della cellula considerata (*legge delle energie specifiche*). Nel caso del m. la reazione è appunto la contrazione. Dal punto di vista quantitativo non esiste alcun rapporto fra intensità di uno stimolo sopraliminare ed entità della risposta visibile: l'energia che si libera nell'organo stimolato non è proporzionale all'energia necessaria per produrre l'eccitamento. Questa è *la legge del tutto o nulla* che vale non solo per i m. ma per la maggior parte dei tessuti eccitabili.

Lo stimolo fisiologico del m. è l'impulso nervoso, cioè il *potenziale di azione* propagato che arriva a esso attraverso il neurone motore e le sue ramificazioni terminali. L'impulso nervoso si propaga alla fibra muscolare attraverso la *giunzione neuromuscolare* (v. sotto; v. anche NEUROMUSCOLARE GIUNZIONE).

Il m. reagisce anche a stimoli artificiali, cioè a stimoli che non intervengono mai in condizioni fisiologiche normali. Essi possono essere di diversa natura: meccanica, termica, elettrica, chimica e si sono rivelati di grande utilità per studiare il meccanismo della contrazione muscolare.

1. *Stimoli artificiali.* – Stimolanti chimici, per es., il cloruro di potassio, l'acetilcolina, la caffeina, etc., sono stati usati per identificare i componenti del m. che partecipano al processo dell'eccitamento. Il cloruro di potassio, modificando il rapporto $[K^+]_{int}/[K^+]_{est}$, causa la depolarizzazione della membrana plasmatica che è l'evento più importante prodotto dall'impulso nervoso; l'acetilcolina depolarizza la placca motrice e dà origine al potenziale propagato nel m.; la caffeina, agendo probabilmente sulle vescicole del reticolo sarcoplasmatico, causa la fuoriuscita degli ioni calcio. Questi agenti chimici, cioè, hanno consentito di scomporre il complesso meccanismo della contrazione nei suoi vari componenti e di studiarli separatamente.

La stimolazione elettrica, però, è di gran lunga la più usata per lo studio della contrazione muscolare. Gli stimoli elettrici, infatti, hanno il vantaggio di essere facilmente maneggevoli, graduabili per intensità e durata e di non produrre alterazioni irreversibili nel tessuto. Il m. può essere stimolato elettricamente ripetute volte per tutto il tempo richiesto dall'esperimento. Bastano stimoli di breve durata, da 0,1 a 10 msec che si possono ottenere con circuiti assai semplici (fig. 14) (v. anche: ELETTROFISIOLOGIA).

La capacità eccezionale del m. di sopravvivere per lungo tempo isolato dall'organismo e l'uso degli stimoli elettrici hanno consentito di studiarne accuratamente la fisiologia e i fenomeni chimici, termici, elettrici, etc. che accompagnano la contrazione muscolare.

Il m. *in vitro* resiste e funziona a lungo purché sia bagnato da una soluzione fisiologica, cioè da un liquido che ha la stessa concentrazione osmotica e approssimativamente la stessa composizione ionica del liquido interstiziale (liquido di Ringer per i m. di rana). Se il m. in esame è povero di glicogeno, bisogna aggiungere glicoso

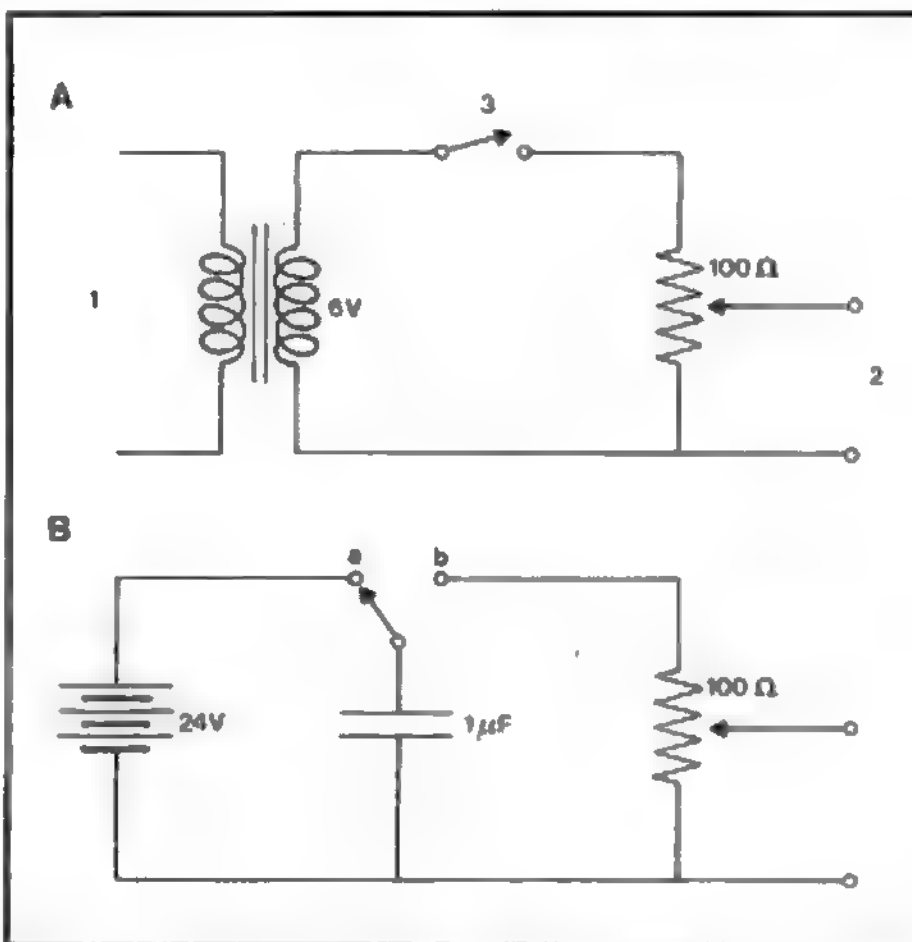



Fig. 14. *A*) Schema di un circuito per stimolare il m. 1) Linea di alimentazione a corrente alternata (50-60 Hz); 2) uscita al m.; 3) interruttore. *B*) Schema di un altro stimolatore semplice. Ogni volta che il commutatore passa dalla posizione a alla b, il condensatore si scarica determinando lo stimolo sul m.; il potenziometro da 100 ohm consente la regolazione dell'intensità della scarica.

alla soluzione fisiologica; in ogni caso questa deve essere satura di ossigeno.

Gli stimoli elettrici sono portati sul nervo motore o direttamente sul m. tramite gli elettrodi di stimolazione. Fra la punta degli elettrodi e il tessuto c'è sempre un velo di soluzione fisiologica e il passaggio della corrente dal metallo alla soluzione può causare reazioni elettrolitiche che inducono la polarizzazione degli elettrodi e la formazione di prodotti che possono danneggiare il tessuto. Per tale ragione non si usano elettrodi di rame perché gli ioni Cu^{2+} sono tossici. Si adoperano generalmente elettrodi d'argento rivestiti di uno strato di cloruro d'argento. Gli elettrodi preferiti sono quelli inerti, per es., di platino o di grafite.

Per produrre una risposta, lo stimolo elettrico deve essere sufficientemente intenso e deve avere una certa durata. Esso, cioè, deve raggiungere determinati valori di soglia: *soglia di intensità* e *soglia di durata*. Questi valori sono legati fra loro da una relazione approssimativamente iperbolica: la curva dell'eccitabilità in funzione del tempo (v. CRONASSIA). Inoltre lo stimolo deve intervenire bruscamente. Una corrente elettrica che aumenta lentamente non agisce come stimolo nemmeno quando diventa *sopraliminare*. È questo il fenomeno dell'*accomodamento* dei tessuti eccitabili. Uno stimolo *subliminare* da solo è perciò inefficace. Ma se, a breve intervallo di tempo, si fa cadere un secondo stimolo eguale al primo, il m. può reagire. Questo è il fenomeno dell'*addizione latente*, anch'esso comune a tutti i tessuti eccitabili. L'addizione latente si spiega ammettendo che il primo stimolo subliminare abbia prodotto nel tessuto un *catelettrotono* che abbassa la soglia di eccitabilità. Se il secondo stimolo interviene prima che il catelettrotono sia scomparso e la soglia di eccitabilità sia tornata al valore normale, esso può essere efficace.

2. *Stimolazione diretta e indiretta.* – Il m. può essere stimolato direttamente o indirettamente. Si ottiene, cioè, una contrazione sia che si pongano gli elettrodi di stimolazione sul m. sia che si pongano sul suo nervo motore. Per lungo tempo ci si è chiesto se anche nella stimolazione diretta il m. non venga eccitato tramite gli elementi nervosi che esso contiene. Oggi la domanda può sembrare peregrina perché sappiamo che l'eccitabilità risiede nella membrana plasmatica dei tessuti eccitabili. Per il m. il problema fu risolto brillantemente con numerose prove sperimentali fra cui quella classica di Claude Bernard: nella rana curarizzata scompare l'eccitabilità muscolare indiretta ma i m. continuano a contrarsi come di norma se stimolati direttamente.

3. *Influenza dello stimolo sull'eccitabilità.* – Quando si applica uno stimolo a un m., si verificano modificazioni temporanee dell'eccitabilità. Il m., infatti, diventa insensibile, o meno sensibile, all'azione di un altro stimolo per un periodo di tempo più o meno lungo. Si dice che l'eccitamento è seguito da un *periodo refrattario*. Questo si divide in due parti: *periodo refrattario assoluto*, durante il quale l'eccitabilità è completamente abolita e il m. non risponde nemmeno agli stimoli più intensi, seguito da un periodo di *refrattarietà relativa* in cui l'eccitabilità è semplicemente diminuita e il m. risponde a stimoli di intensità maggiore. Nel corso del periodo refrattario relativo la soglia di eccitabilità torna progressivamente al suo valore normale.

Il periodo refrattario assoluto di una singola fibra muscolare dura quanto il potenziale di azione: ca. 1 msec (v. sotto). Quello del m. intero, invece, è più lungo, da 4 a 5 msec, perché le fibre non si contraggono tutte sincronicamente.

Fenomeni meccanici della contrazione muscolare

In condizioni fisiologiche il m. scheletrico stimolato entra prima in tensione e poi comincia ad accorciarsi facendo variare intorno all'articolazione la posizione delle ossa sulle quali è inserito. La tensione, però, rimane invariata durante l'accorciamento. Si dice che la contrazione del m. è *isotonica*. Sempre in condizioni fisiologiche, se la forza da esercitare supera la massima tensione che quel m. può esplicare, oppure se un ostacolo impedisce il movimento della leva ossea intorno all'articolazione, il m. non si accorcia ma la tensione aumenta fino a raggiungere un valore massimo. In questo caso la contrazione è *isometrica*.

Quando si studiano i fenomeni meccanici nel m. isolato, queste due situazioni vengono realizzate di proposito onde poter analizzare separatamente le variazioni di lunghezza e di tensione durante la contrazione: a tal fine basta lasciare il m. libero di accorciarsi oppure mantenerlo fisso ai due estremi. Però la contrazione dei m. striati è talmente rapida che le modificazioni di lunghezza o di tensione non possono essere seguite con la semplice osservazione. L'analisi delle varie tappe diventa possibile se si fa in modo che il m. registri esso stesso, per es. su un chimografo, la contrazione e il rilasciamento in funzione del tempo. Ciò si ottiene mediante i *miografi isotonici* e i *miografi isometrici* (fig. 15).

1. *Contrazione isotonica.* – Se si fissa il tendine di un m. isolato, ad es., il gastrocnemio di rana, a un supporto inamovibile e si lega il tendine dell'estremo opposto a una leva orizzontale mobile munita di stilo, questo segna

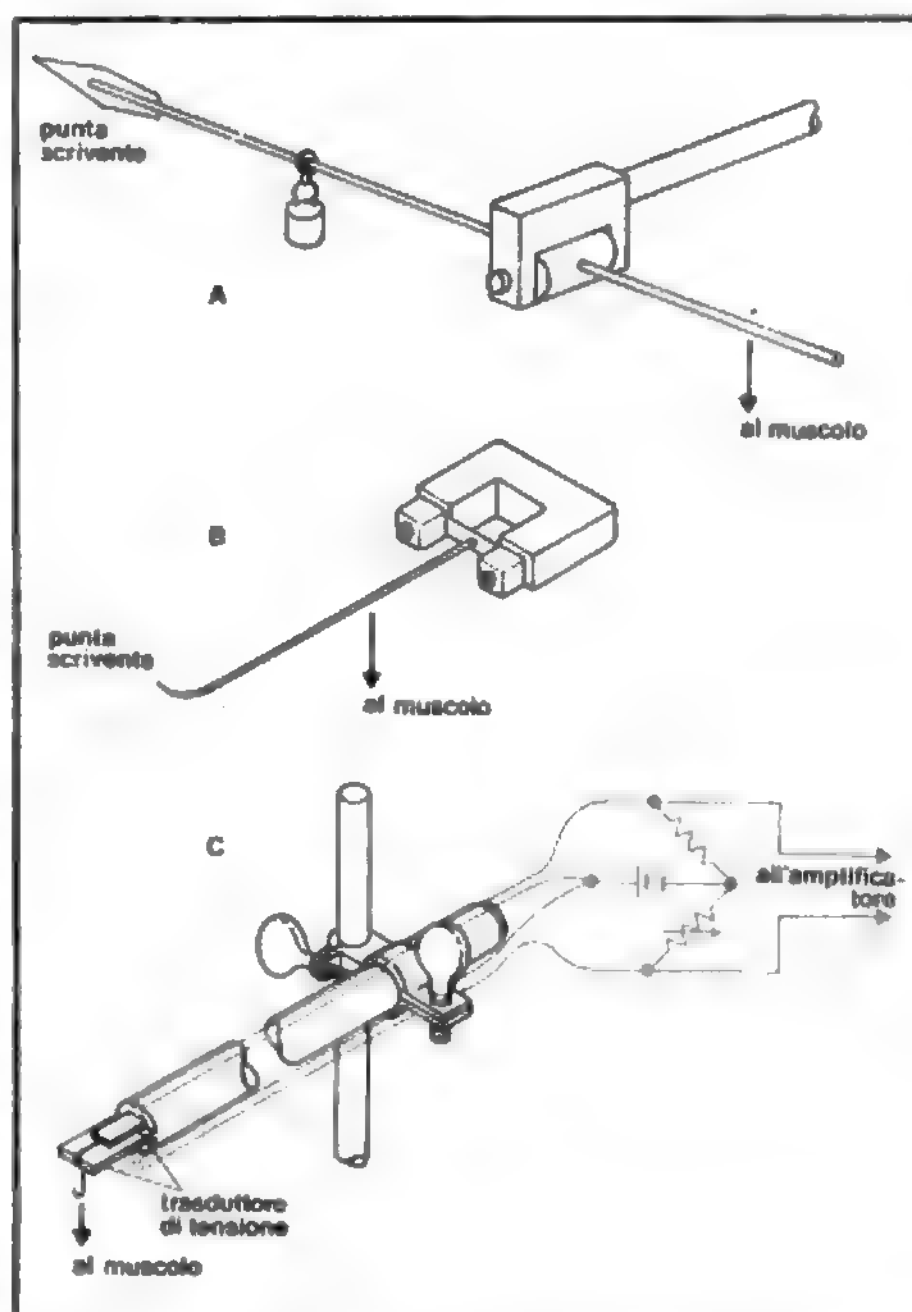



Fig. 15. Esempi di miografi. *A*) Leva isotonica; *B*) miografo isometrico meccanico; *C*) miografo isometrico elettrico.

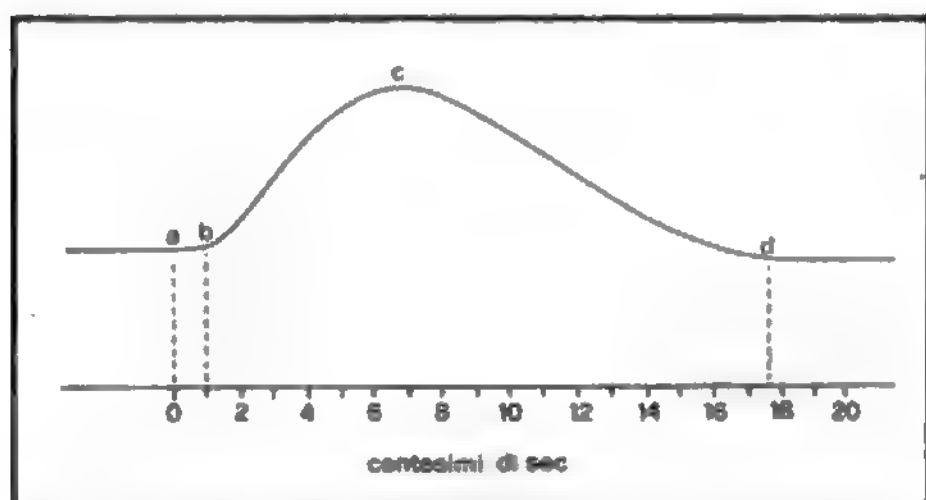



Fig. 16. Grafico della scossa muscolare (per la spiegazione v. testo).

sul chimografo un grafico che, al momento della stimolazione, descrive la curva della contrazione isotonica in funzione del tempo. Essa si chiama *miogramma isotonico* o *scossa muscolare semplice*. Come è indicato nella fig. 16, la scossa muscolare semplice si divide in 3 parti: periodo latente (da a a *b*), periodo di energia crescente della contrazione (da *b* a *c*), periodo di energia decrescente o di rilasciamento (da *c* a *d*). Il grado d'accorciamento del m. dipende dall'entità del peso che esso deve sollevare. Quanto maggiore è il peso, tanto minore è l'accorciamento totale e tanto minore è anche la velocità massima d'accorciamento.

Il *periodo latente* o *tempo perduto* della contrazione muscolare è il piccolo intervallo che passa fra il momento in cui cade lo stimolo e il momento in cui il m. comincia ad accorciarsi. Esso varia da 2 a 10 msec a seconda che la stimolazione sia diretta o indiretta. Durante questo tempo perduto, che precede la contrazione, insorge il potenziale d'azione, il m. entra in tensione e inizia il tempo refrattario assoluto.

Il *periodo di energia crescente* dura poco più di 50 msec e corrisponde all'accorciamento del m. Esso è sempre più breve della fase di rilasciamento. Il periodo di energia decrescente che segue immediatamente dura ca. 100 msec: in questo periodo il m. si rilascia e torna alla sua lunghezza originaria.

La durata della contrazione semplice (e delle sue parti) non è però sempre la stessa in tutti i m. striati. Esistono

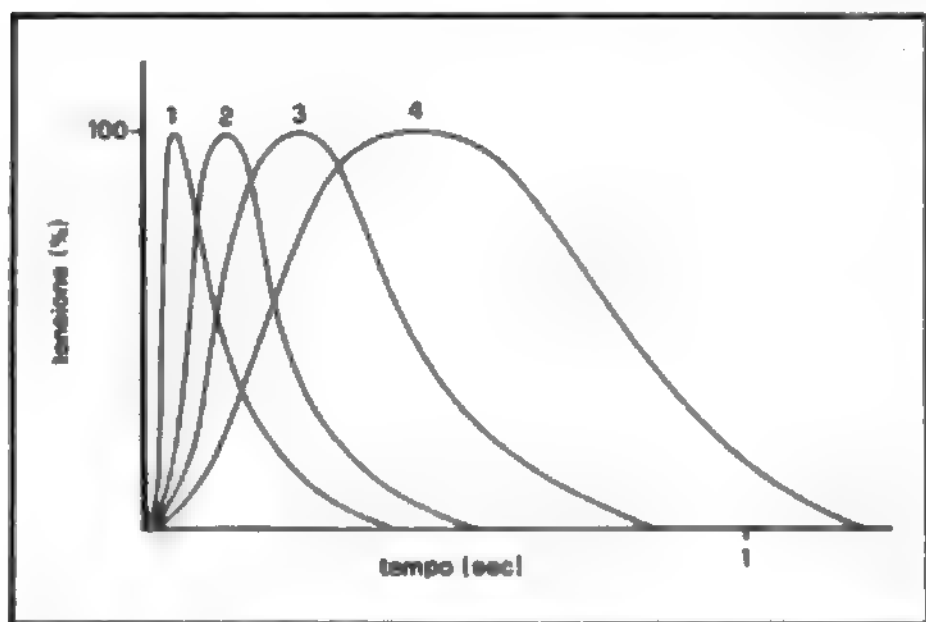



Fig. 17. Scosse semplici di m. diversi o a temperature diverse. L'altezza dei picchi è stata normalizzata. 1) Gastrocnemio di mammifero; 2) soleo di mammifero; 3) sartorio di rana a 10 °C; 4) sartorio di rana a 0 °C.

m. più rapidi e m. più lenti; ma, se si modifica la scala del tempo, le curve isotoniche diventano sovrapponibili (fig. 17).

Nei m. rossi di coniglio i tre periodi sono più lunghi che nei m. bianchi dello stesso animale. Ma la durata del miogramma dipende anche da fattori fisici. Così, per es., la diminuzione della temperatura prolunga il tempo di energia crescente mentre un carico maggiore prolunga il periodo latente.

Nel m. di mammifero, curarizzato e stimolato direttamente, il processo contrattile si propaga alla velocità di 10 ÷ 15 m/sec (e assai più lentamente nei vertebrati eterotermi) sotto forma di onda avente una lunghezza da 480 a 960 mm, cioè molto superiore alla lunghezza delle singole fibre. Ciò consente che tutta la fibra possa trovarsi contemporaneamente in tensione in quanto la distanza fra il punto che entra per primo in eccitazione (zona della placca motrice, circa alla metà della lunghezza della fibra) e quello in cui l'eccitazione giunge per ultima è assai inferiore alla lunghezza dell'onda di contrazione.

2. *Contrazione isometrica*. – I miografi isometrici non registrano le variazioni di lunghezza (che sono impedite), ma le modificazioni della tensione. Essi sono dei trasduttori, dei dinamometri che trasformano le variazioni di tensione in un segnale elettrico proporzionale il quale può essere facilmente rilevabile con un oscilloscopio. Esistono numerosi tipi di leve isometriche come quelli riportati nella fig. 15. Le curve isotoniche e le curve isometriche hanno lo stesso andamento generale; queste ultime, però, descrivono più fedelmente il fenomeno della contrazione e sono perciò preferite nello studio della fisiologia muscolare.

3. *Contrazione tetanica*. – Se si sottopone un m. scheletrico all'azione di stimoli ripetuti che si succedono a intervalli progressivamente più brevi, si vede che, a un certo momento, le contrazioni cominciano a sommarsi e finiscono col fondersi completamente. Dopo il periodo latente e la fase d'accorciamento, il miogramma descrive un *plateau* più o meno orizzontale che dura per tutto il tempo della stimolazione.

L'accorciamento è più accentuato di quello che si ottiene con uno stimolo isolato della stessa intensità perché gli stimoli cadono sul m. prima che esso si sia rilasciato completamente ed è quindi ancora parzialmente contratto. Fino a quando gli stimoli sono ancora alquanto distanziati e il m. ha il tempo per cominciare a rilasciarsi, il miogramma ha un andamento ondulato: il tetano si dice allora *incompleto*. Quando, invece, gli stimoli si succedono con maggiore rapidità, le scosse si fondono completamente e si ha il *tetano completo* (fig. 18).

Quanto più lunga è la durata della scossa semplice, tanto più bassa è la frequenza necessaria per causare il tetano completo. Mentre per i m. rossi di coniglio e per il gastrocnemio di rana bastano, rispettivamente, 10 e 20 stimoli al sec, per i m. rapidi degli insetti è necessaria una frequenza di più di 200 stimoli al sec.

Che, nonostante l'apparenza, il tetano completo sia un fenomeno discontinuo, cioè formato dalla sommazione di numerose scosse elementari, si dimostra mediante la registrazione contemporanea dei potenziali d'azione: si vede che questi si succedono con la stessa frequenza della stimolazione sotto forma di un elettromiogramma discontinuo.

È ovvio che la frequenza degli stimoli può aumentare fino a un certo punto. Se lo stimolo successivo cade durante il periodo di refrattarietà assoluta (4-5 msec) esso trova il m. in stato di ineccitabilità.

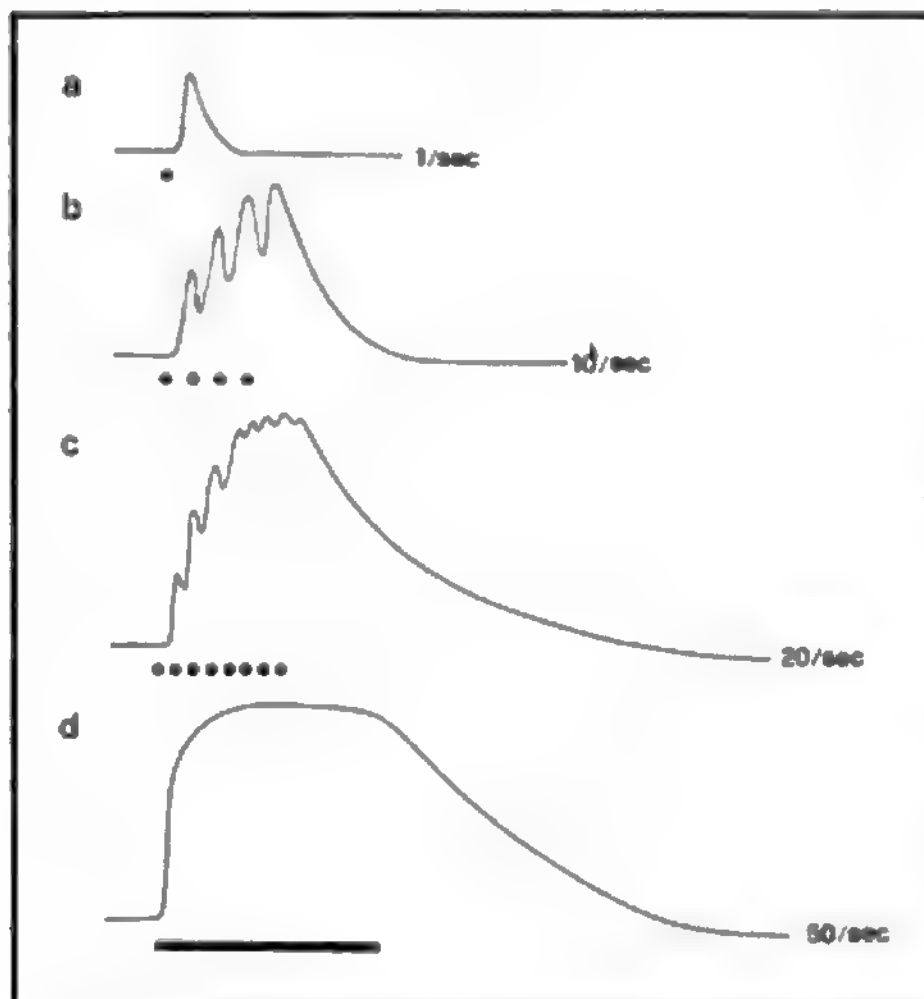



Fig. 18. Effetto di stimoli ripetuti sul m. *a*) Scossa semplice; *b*) e *c*) tetani incompleti; *d*) tetano completo.

4. *Fenomeno della scala.* – Se si eccita un m. con stimoli di intensità crescente, il miogramma diventa sempre più alto fino a un valore massimo. Si direbbe che l'energia della risposta dipenda dall'intensità dello stimolo e che, perciò, il m. scheletrico non segua la legge del tutto o nulla scoperta da Bowditch nel 1871 studiando la contrazione del m. cardiaco. L'influenza dell'intensità dello stimolo sul grado d'accorciamento del m. scheletrico è dovuta, invece, al fatto che l'energia della risposta *totale* del m. dipende dal numero di fibre che entrano in contrazione. Uno stimolo appena sopraliminare interesserà solo le fibre che si trovano più vicine agli elettrodi. Per le fibre più lontane esso è ancora subliminare. Se l'intensità dello stimolo aumenta progressivamente, esso ecciterà un numero sempre maggiore di fibre fino alla loro totalità. La validità della legge del tutto o nulla anche per il m. scheletrico è stata confermata in tempi recenti sperimentando sulla muscolatura isolata, ma era già stata dimostrata nel 1905 da Keith Lucas. Questo A. usava un fascetto del m. cutaneo dorsale della rana formato da una ventina di fibre. Facendo cadere su questo fascetto stimoli di intensità crescente e registrando con un metodo ottico le contrazioni, egli vide che l'entità della risposta cresce in maniera discontinua, a gradini; il numero dei gradini non dipende dal numero delle stimolazioni e non è mai maggiore del numero delle fibre presenti nel fascetto. Questa classica scoperta va sotto il nome di *fenomeno della scala.*

Il cuore non può presentare il fenomeno della scala perché le fibre miocardiche non sono fisiologicamente separate l'una dall'altra, ma formano un sincizio funzionale (v. sotto). Quando una di esse entra in attività, l'eccitamento si propaga a tutte le altre fibre e la contrazione dell'organo è sempre massimale in accordo con la legge del tutto o nulla.

5. *Diagramma tensione-lunghezza.* – Il m. a riposo è elastico e si distende passivamente quando viene stirato, ad es., da un peso (v. sopra). Già nel 1846 E. Weber aveva dimostrato che l'allungamento non è proporzionale al peso: il m. si allunga sempre di meno con l'aumentare del carico. Nella fig. 19 sono riportate le curve tensione-lunghezza di diversi tipi di m. di rana che differiscono per avere un contenuto progressivamente minore di tessuto connettivo: il gastrocnemio, il sartorio, il semitendinoso. La linea punteggiata è la curva tensione-lunghezza del m. a riposo, che è determinata prevalentemente dalla quantità di tessuto connettivo. La linea continua è, invece, la curva tensione-lunghezza del m. in stato di attività: essa indica la tensione che si sviluppa quando il m. viene tetanizzato a vari gradi di stiramento, cioè quando viene stimolato *dopo* aver fissato la sua lunghezza stirandolo passivamente. Poiché il tessuto connettivo è meccanicamente in parallelo col tessuto contrattile, la tensione totale è uguale alla somma delle tensioni sviluppate dai due tessuti. La tensione sviluppata dal solo tessuto contrattile varia anch'essa col grado di stiramento ed è rappresentata dalla linea tratteggiata che si ottiene sottraendo la curva punteggiata da quella continua. La differenza che esiste fra i tre tipi di m. risulta evidente dal progressivo accentuarsi della caduta della linea continua, dovuto proprio alla diversa quantità e distribuzione del tessuto con-

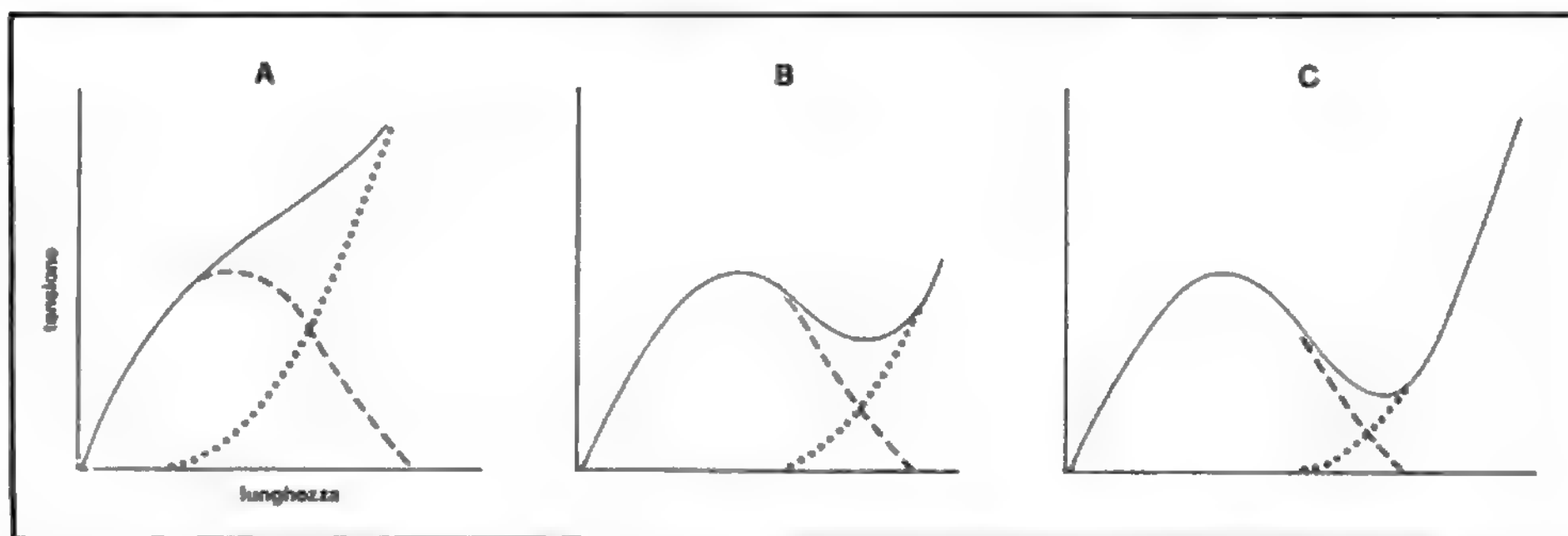



Fig. 19. Diagramma tensione-lunghezza di tre m. di rana: *A*) gastrocnemio; *B*) sartorio; *C*) semitendinoso. *Linea continua*: curva tensione-lunghezza del m. in stato di attività. *Linea punteggiata*: curva tensione-lunghezza del m. a riposo. *Linea tratteggiata*: curva tensione-lunghezza del solo tessuto contrattile. (Per ulteriori spiegazioni v. testo).

nettivo nel m. La tensione massima che si sviluppa durante una contrazione tetanica varia da 1,5 a 4,0 kg/cm^2 per i m. di rana e di mammifero fino a ca. 10 kg/cm^2 per il m. adduttore dei molluschi bivalvi.

La tensione sviluppata dal tessuto contrattile (linea tratteggiata nella fig. 19) diminuisce oltre un certo grado di allungamento e cade a zero quando il m. è stirato al massimo. Questo fenomeno, che è rimasto incompreso per più di cento anni, si spiega bene con l'ipotesi dello scorrimento dei filamenti sottili di actina sui filamenti grossi di miosina nel sarcomero durante la contrazione (v. sotto). Secondo questa ipotesi la tensione sviluppata dal tessuto contrattile è dovuta al grado di sovrapposizione dei filamenti sottili sui filamenti grossi. Quando il m. viene stirato, i due filamenti si allontanano progressivamente gli uni dagli altri fino a staccarsi: a questo punto la tensione cade a zero. Ciò è stato verificato sperimentalmente nel 1966 da A. M. Gordon, A. F. Huxley e F. J. Julian misurando accuratamente, al microscopio elettronico, la lunghezza dei miofilamenti grossi e sottili e l'entità della loro sovrapposizione a diversi gradi di accorciamento del sarcomero. Questi AA. hanno anche misurato la curva tensione-lunghezza e hanno riferito i valori ottenuti alla lunghezza del sarcomero invece che a quella del m. *in toto* (fig. 20).

Per eliminare l'influenza del tessuto connettivo, gli esperimenti sono stati fatti su una singola fibra muscolare priva di tessuto connettivo. Le misure sono state effettuate sui sarcomeri situati nella parte mediana della fibra per escludere gli effetti della disomogeneità meccanica delle porzioni estreme. Perciò la curva tensione-lunghezza ottenuta non è continua, ma segmentata, e gli angoli corrispondono ai vari gradi di sovrapposizione dei miofilamenti.

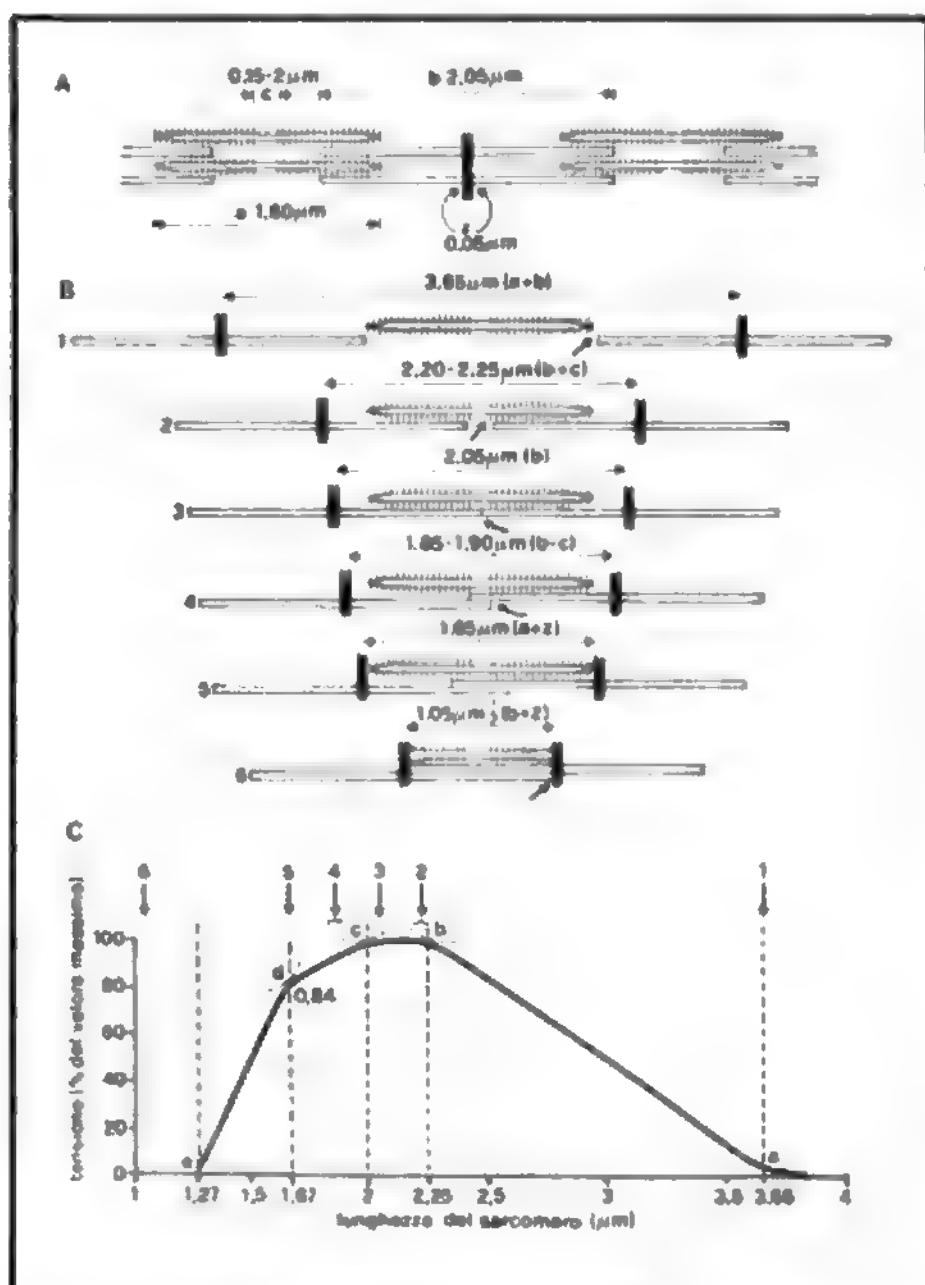



Fig. 20. Per la spiegazione v. testo. (*Da A. M. Gordon et al., 1966, ridisegnata*).

La caduta a sinistra della curva è più difficile da spiegare. Essa può essere dovuta al fatto che, al massimo grado d'accorciamento, il numero dei ponti che legano i filamenti grossi ai filamenti sottili diminuisce. Nella fig. 20 sono riportati in *A* la lunghezza dei miofilamenti nel m. a riposo, in *B* i vari momenti studiati di sovrapposizione dei filamenti sottili sui filamenti grossi, in *C* la curva tensione-lunghezza di un sarcomero.

6. *Diagramma forza-velocità.* – La forza che un m. *in toto* può produrre è in rapporto inverso con la velocità del movimento provocato dalla contrazione isotonica del m. stesso: la velocità è massima quando nessun carico è applicato al capo libero del m. e diminuisce con l'aumento del peso (e, quindi, della forza) fino a quando questo non raggiunge il valore corrispondente alla massima tensione isometrica; raggiunto tale valore, la velocità, ovviamente, è zero. Esiste anche una velocità critica di accorciamento oltre la quale il m. non può produrre tensione meccanica, velocità che varia nei diversi m. e che dipende in misura notevole dalla temperatura. L'andamento della curva forza-velocità è influenzato dalla lunghezza assoluta del m., dalle sue condizioni (grado di ossigenazione, fatica) e dalla durata della stimolazione. Le relazioni fra queste variabili sono di particolare interesse per la fisiologia applicata al lavoro e allo sport (v. anche: SPORT, MEDICINA DELLO).

TAB. I. CONCENTRAZIONE DEGLI IONI POTASSIO, SODIO E CLORO DENTRO E FUORI LA FIBRA MUSCOLARE (mmoli per l)

Interno		Esterno (plasma)	
K^+	90	K^+	3
Na^+	15	Na^+	115
Cl^-	4	Cl^-	120

Fenomeni elettrici del muscolo

1. *Potenziale di riposo.* – Carlo Matteucci nel 1844 e Emil Du Bois Reymond nel 1848 scoprirono che, se si taglia con un rasoio un m. in senso trasversale e si pongono due elettrodi impolarizzabili collegati a un galvanometro, uno sulla superficie intatta e l'altro sulla superficie di taglio, si osserva una corrente che va dal primo al secondo elettrodo: la superficie lesa è sempre elettronegativa rispetto alla superficie intatta elettropositiva. Gli AA. la chiamarono *corrente di lesione* o *di demarcazione*.

Oggi sappiamo che la superficie cellulare è sede di fenomeni bioelettrici perché la membrana plasmatica non è uniformemente permeabile a tutti gli ioni presenti e perché questi non sono egualmente distribuiti ai due lati della membrana (tab. I). Ciò porta all'insorgenza di un *potenziale di membrana* dell'ordine di grandezza di 50-100 mV con l'interno della cellula carico negativamente rispetto all'esterno. Il potenziale di membrana si chiama anche *potenziale di riposo* e la membrana è *polarizzata*.

Per ogni tipo di ione diffusibile, all'equilibrio si genera un *potenziale di equilibrio* che è dato dall'equazione di Nernst:

$$E = -\frac{RT}{zF} \ln \frac{[C]_i}{[C]_e}$$

dove $[C]_i$ e $[C]_e$ sono le concentrazioni dello ione considerato dal lato interno e da quello esterno della membrana, R è la costante dei gas, T la temperatura assoluta, z la valenza ionica e F la costante di Faraday. Considerando i tre ioni principali: potassio, sodio e cloro, il potenziale di membrana misurato è dato dalla somma dei loro potenziali di equilibrio secondo l'equazione seguente:

$$E = \frac{RT}{zF} \ln \frac{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e}{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i}$$

in cui i rapporti di concentrazione degli ioni K^+, Na^+ e Cl^- dentro e fuori la cellula sono moltiplicati per la permeabilità (P) relativa a ogni ione. (Per la trattazione delle basi ioniche del potenziale di riposo, v. BIOELETTRICITÀ).

2. *Potenziale di azione.* – Ogni volta che il potenziale di riposo diminuisce, cioè ogni volta che la parte interna della fibra muscolare diventa meno negativa, il m. tende a contrarsi. È quello che gli antichi fisiologi chiamavano *variazione negativa* della corrente di demarcazione.

Poiché il potenziale di riposo è dato dalla permeabilità selettiva della membrana agli ioni, ogni agente fisico o chimico che annulli questa proprietà causa la depolarizzazione della membrana e può generare un *potenziale di azione.* Nel m. (e nel nervo) il potenziale d'azione è il risultato di modificazioni della conduttanza agli ioni sodio e potassio. Il potenziale di membrana passa rapidissimamente da —85 mV a zero, indi cambia di segno perché l'interno diventa positivo rispetto all'esterno e poi torna più lentamente al valore iniziale. Tutto avviene entro qualche millesimo di secondo e si svolge durante il periodo latente della contrazione muscolare (fig. 21). Per la sua forma, il potenziale di azione si chiama anche *potenziale a punta* o *spike* (v. BIOELETTRICITÀ).

Fenomeni termici della contrazione muscolare

L'esercizio muscolare libera calore e il calore prodotto ha un ruolo importante nella termoregolazione degli animali omeotermi. Lo studio dell'andamento temporale della produzione di calore durante la contrazione muscolare ha richiesto tecniche di misura molto sensibili, non solo perché il fenomeno è molto rapido, ma anche perché le variazioni di temperatura ammontano appena a pochi millesimi di grado. Intorno al 1940 A. V. Hill e W. Hartree, usando termopile sensibili fino a 10^{-6} °C riuscirono a misurare il calore prodotto dal m. nelle varie fasi della contrazione con una precisione di gran lunga maggiore di quella ottenibile con qualsiasi metodo chimico.

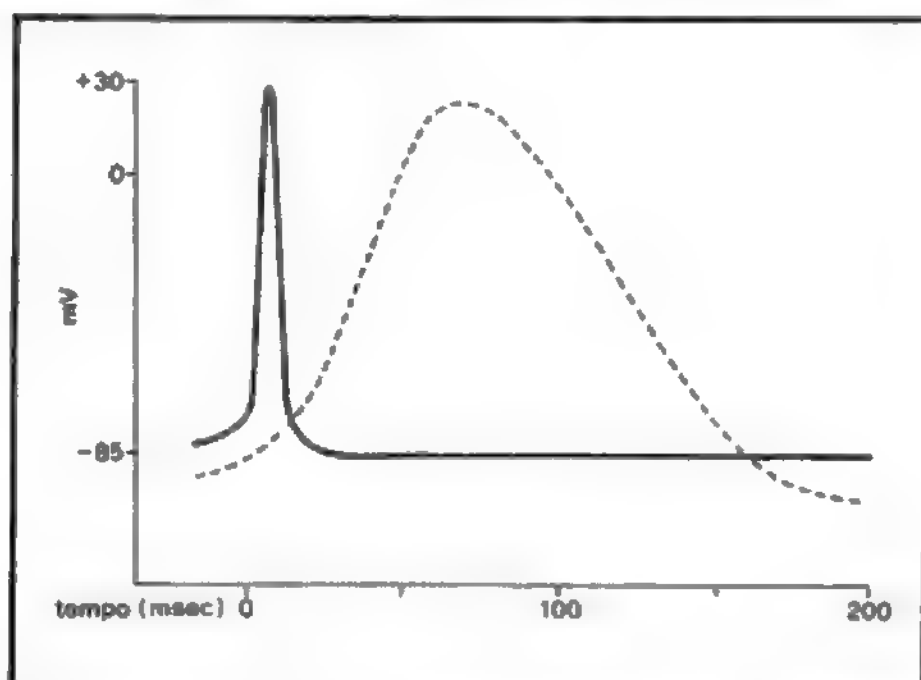



Fig. 21. *Linea continua*: potenziale d'azione del m. scheletrico. *Linea tratteggiata*: miogramma.

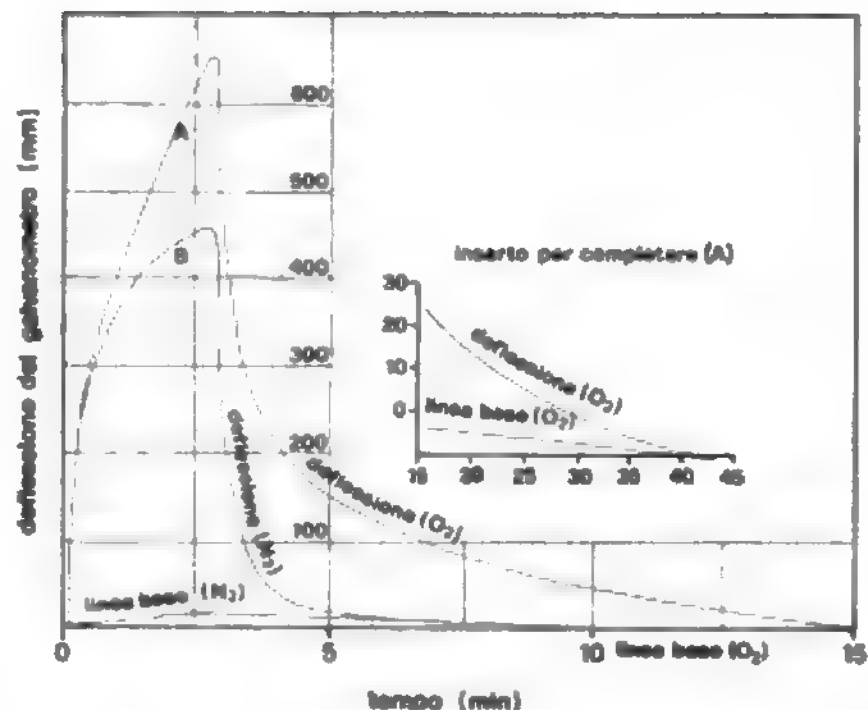



Fig. 22. Registrazione galvanometrica della produzione di calore durante la contrazione del m. in ossigeno (A) e in azoto (B). Nell'inserto è riportata la parte inferiore della curva A in scala diversa, dopo il tempo di 15 min. Il calore prodotto è dato dall'area delimitata dalle curve e dalle loro linee di base. (*Da A. V. Hill, 1949, ridisegnata*).

La contrazione muscolare, sia semplice che tetanica, è sempre accompagnata da liberazione di calore che avviene in due tempi: all'inizio e alla fine della contrazione. Il m. a riposo, a 15 °C, libera 6,3 × 10^{-5} cal/g/sec; durante la stimolazione tetanica, quando la tensione si mantiene al suo valore massimo, la produzione di calore aumenta rapidamente fino a ca. 2 × 10^{-1} cal/g/sec. È questo il *calore iniziale.* Alla fine della stimolazione la produzione di calore diminuisce, prima bruscamente e poi sempre più lentamente, mantenendosi però sempre a valori superiori a quelli del m. a riposo. Questo si chiama *calore ritardato.* La somma del calore iniziale C_i e del calore ritardato C_r è il *calore totale* C_t. Hill ha dimostrato che nel m. isolato di rana il rapporto C_t/C_i è eguale a 2, sia nella contrazione isometrica che nella contrazione isotonica. Cioè il calore ritardato è dello stesso ordine di grandezza del calore iniziale (fig. 22).

Il *calore iniziale* è stato oggetto di ricerche molto accurate nella speranza di ottenere da esso informazioni precise sulla natura del processo contrattile. Se la contrazione è isometrica, cioè il m. non produce un lavoro, il calore iniziale è quello che si libera dalle reazioni chimiche che portano il m. in stato di attività. Esso perciò si chiama anche *calore di attivazione.* Nel tetano isometrico la produzione di calore si mantiene pressoché invariata per tutta la durata della contrazione: è il *calore di mantenimento*; esso non è altro che la somma dei calori di attivazione prodotti dalle singole risposte meccaniche, che, fondendosi, si manifestano col tetano.

Quando, invece, la contrazione è isotonica e il m. compie un lavoro, il calore iniziale comprende anche l'equivalente calorico del lavoro prodotto. Esso si può suddividere in 3 parti: *calore di attivazione, calore di accorciamento* e *calore di rilasciamento.* Il calore d'accorciamento si sovrappone a quello di attivazione ed è proporzionale al grado di accorciamento del m. Il calore di rilasciamento non è dovuto a fenomeni attivi, ma alla de-

gradazione termica dell'energia meccanica potenziale che si era accumulata nel m. durante l'accorciamento per effetto del lavoro compiuto.

Dal punto di vista energetico, il calore di accorciamento rappresenta la differenza fondamentale fra la contrazione isometrica e la contrazione isotonica. Poiché si tratta di un extracalore che si aggiunge al calore di attivazione, ne deriva che, a parità di condizioni, viene prodotta più energia durante la contrazione isotonica che durante quella isometrica: ciò va sotto il nome di *effetto Fenn*. Nel 1923, infatti, W. O. Fenn dimostrò che la quantità di energia liberata dal m. isolato di rana (cioè: il calore + il lavoro compiuto) non è costante, ma varia col carico ed è tanto maggiore quanto più il carico è grande. In altre parole, il m. è capace di regolare la quantità di energia da liberare a seconda del compito che deve svolgere. In termini moderni si può dire che il potenziale di azione produce l'idrolisi di un numero maggiore di molecole di ATP in condizioni isotoniche che in condizioni isometriche. Non esiste, cioè, un rapporto tutto o nulla fra eccitamento e dispendio energetico.

Il *calore ritardato* deriva dalle reazioni esergoniche che avvengono durante il periodo di ristoro del m. Mentre il calore iniziale è lo stesso sia in presenza che in assenza di ossigeno, il calore ritardato è dieci volte minore in anaerobiosi. Ciò indica che l'energia richiesta per la contrazione non deriva dal metabolismo ossidativo mentre il processo di recupero dipende esclusivamente dalle reazioni di ossidazione (v. sotto). La produzione del calore ritardato persiste a lungo, per parecchi minuti; la maggiore durata compensa la minore intensità e per questo il calore ritardato risulta, come si è detto, quasi eguale al calore iniziale.

Rendimento. – Il m. è una macchina che trasforma l'energia chimica in energia meccanica. Le misure della produzione di calore e del consumo di ossigeno indicano che il rendimento massimo del m. è eguale al 20-25%. Questo valore è basso rispetto al rendimento di una turbina (35%), di un motore Diesel (40%) o di una pila a combustibile (60-80%). Non si sa quanto, dell'energia chimica rimanente, venga perduto durante la conversione dell'energia chimica in lavoro meccanico nella fase di attività e quanto durante il processo più lento di ricupero.

Variazioni di pH durante la contrazione

Sempre nell'intento di conoscere i processi chimici che si svolgono nel m. durante la contrazione, in passato sono stati fatti molti sforzi per rilevare le modificazioni di pH nelle varie fasi del processo contrattile.

I primi tentativi risalgono a Meyerhof e Lippmann, i quali, mediante un metodo gasometrico, dimostrarono per la prima volta che il m. stimolato diventa prima alcalino e poi si acidifica. Nel m. avvelenato con ac. monoiodoacetico compare, invece, solo la prima fase alcalina.

Queste ricerche furono riprese da M. Dubuisson nel 1937. Usando una tecnica più perfezionata, questo A. riuscì a localizzare in maniera precisa i due momenti di variazione di pH durante una breve contrazione tetanica. Come si vede nella fig. 23, la fase di alcalinizzazione copre tutto il periodo di attività, mentre la fase di acidificazione cade durante la fase di recupero del m. Questi risultati, che oggi hanno solo un valore storico, furono di grande aiuto per accertare la successione temporale degli eventi biochimici che si svolgono durante la contrazione; come dimostrarono i risultati delle analisi chimiche, l'idrolisi del fosfageno (causa dell'alcalinizzazione) precede la formazione dell'ac. lattico alla quale è dovuta l'acidificazione (v. sotto).

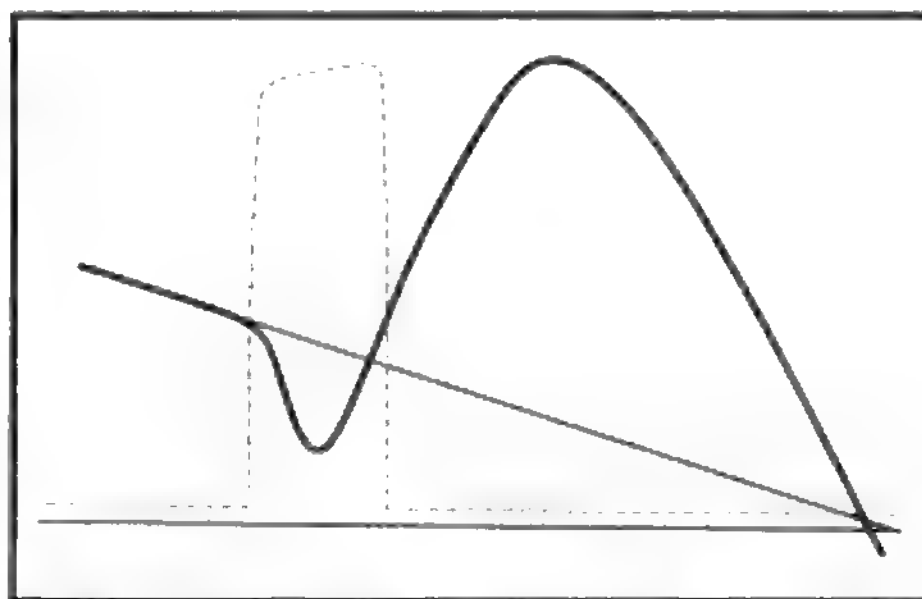



Fig. 23. Variazioni di pH del m. gastrocnemio di rana durante la contrazione muscolare. La linea tratteggiata riproduce il miogramma. La curva al disotto della linea obliqua indica la diminuzione della concentrazione degli idrogenioni, quella al di sopra l'aumento della stessa. (*Da Dubuisson, 1943, ridisegnata*).

Innervazione del muscolo scheletrico

Tutti i m. scheletrici sono controllati direttamente dal sistema nervoso. Fisiologicamente, essi si contraggono quando sono stimolati dagli impulsi che arrivano tramite le fibre nervose motrici. Il punto di contatto fra la terminazione della fibra nervosa e la fibra muscolare si chiama *giunzione neuromuscolare* o *placca motrice*.

Spesso molte fibre di un m. (o anche fibre di m. diversi) sono innervate dalle terminazioni di una stessa fibra nervosa motrice. In questo caso si dice che la fibra nervosa e tutte le fibre muscolari innervate formano una *unità motrice* (v. MOTORIO SISTEMA). Ogni fibra muscolare riceve solo una terminazione della fibra nervosa (*innervazione monoterminale*); in molti invertebrati la fibra muscolare possiede, invece, diverse placche motrici perché è innervata da parecchie terminazioni di una o più fibre nervose (*innervazione multiterminale*).

Il passaggio dell'impulso nervoso dal nervo motore e dalle sue terminazioni alla fibra muscolare avviene nella placca motrice ed è mediato dall'acetilcolina (v. NEUROMUSCOLARE GIUNZIONE). Da alcuni AA. l'insieme del motoneurone e delle fibre muscolari viene chiamato *neuromione* (v. sotto, col. 2220).

Tono muscolare

Anche quando è a riposo, il m. scheletrico mantiene un certo grado di tensione come se fosse ancora parzialmente contratto. Si definisce infatti il tono muscolare come lo stato di leggera contrazione residua che posseggono i m. in riposo.

Il tono del m. scheletrico è causato da impulsi nervosi che provengono dal midollo spinale ed evocati, in parte, dai fusi muscolari localizzati nel m. stesso. Questi meccanocettori inviano segnali quasi continuamente attraverso le radici posteriori del midollo spinale dove stimolano i neuroni motori. Se si tagliano le radici posteriori, il tono scompare e il m. diventa flaccido. Il tono muscolare è quindi un fenomeno riflesso che ha il suo centro nel midollo spinale ed è profondamente influenzato dai centri superiori. Esso è abolito anche quando si separano i centri spinali da quelli cerebrali.

Durante la contrazione del m. scheletrico, solo parte del numero totale di fibre si trova in attività nello stesso momento. Ogni m. infatti è un raggruppamento di unità neuromotrici ognuna delle quali è formata da un neurone

motore e da un certo numero (assai variabile) di fibre muscolari. Secondo le ricerche di Forbes e di Adrian, le unità neuromotrici del m. scheletrico entrano in attività gradualmente a seconda dell'entità dell'azione richiesta. Quanto più questa è grande, tanto maggiore è il numero delle unità neuromotrici che agiscono nello stesso tempo. Durante un'azione moderata, le unità funzionano alternativamente fornendo così una attività continua senza affaticarsi. Nella compagine del m., gruppi di fibre attive sono perciò mescolati a gruppi di fibre inattive e i periodi alterni di riposo e di attività delle unità neuromotrici spiegano la capacità di mantenere un certo grado di tensione senza dar segno di stanchezza. Così per es., il m. adduttore dei bivalvi (che è però un m. liscio) è capace di tenere serrata la conchiglia per molte ore, senza grande dispendio di energia metabolica. Ma anche nei vertebrati e nell'uomo molti m. striati sono capaci di esercitare una forza per lungo tempo senza produrre alcun movimento. Essi cioè sviluppano una tensione senza accorciarsi.

Si ritiene che l'attività saltuaria delle unità motrici sia responsabile della tensione o tono muscolare che si riscontra nel m. scheletrico anche nello stato di riposo. A tutt'oggi, però, ciò non è stato confermato con le analisi sensibili e precise della tecnica elettromiografica. Infatti un elettrodo introdotto in un m. in condizioni di rilasciamento non registra alcuna attività elettrica. Non esistono nervi efferenti che causino il rilasciamento del m. La fibra muscolare si rilascia solo quando cessa lo stimolo del nervo motore. Secondo molti AA. il tono muscolare è determinato in parte dall'elasticità passiva e dal turgore del tessuto, anche se il componente principale rimane l'azione riflessa del sistema nervoso.

Emodinamica del muscolo

L'energia per la contrazione muscolare deriva dal metabolismo ossidativo: in particolare dalla demolizione dell'ATP che viene risintetizzato mediante le fosforilazioni ossidative (v. sotto). Ciò implica che, durante l'attività, il m. ha bisogno di maggiori quantità di ossigeno, che deve essere prelevato dall'atmosfera dai polmoni durante la respirazione e trasportato dal sangue. Il m., infatti, non ha riserve di ossigeno: la mioglobina che è presente nei m. rossi, più che avere funzione di deposito, serve per facilitare la diffusione dell'ossigeno portato dall'emoglobina. L'esercizio muscolare è accompagnato, perciò, da un aumento dell'attività respiratoria e della quantità di sangue che arriva al m. nell'unità di tempo. Infatti non appena il m. entra in attività, le sue piccole arterie si dilatano, più sangue penetra nei capillari e più ossigeno passa per diffusione nelle fibre muscolari.

La vasodilatazione che avviene nel m. in attività è provocata da più di un fattore, e C. R. Honig ha proposto un'ipotesi unificatrice del suo complesso meccanismo (1979). Ricordiamo preliminarmente che le modificazioni del calibro arteriolare portano all'apertura di molti capillari non pervi in condizioni di riposo, per cui si passa da valori medi di 300-600 capillari per mm^2 di sezione trasversa di m. scheletrico a riposo a valori 3-5 volte superiori durante intensa attività (la letteratura in proposito è alquanto discorde giacché i dati riportati si riferiscono a specie animali e a tecniche sperimentali notevolmente diverse). Generale accordo vi è sul fatto che l'*allenamento* porta a un consistente e duraturo aumento del numero dei capillari pervi.

La portata sanguigna, pertanto, varia da $4 \div 7$ ml/min per 100 g di m. scheletrico a riposo fino anche a 100 ml/min/100 g durante il massimo lavoro, con un aumento di ca. 20 volte.

Secondo Honig (1979) una vasodilatazione attiva, attribuita alle fibre estrinseche colinergiche del simpatico arteriolare, può precedere la contrazione con meccanismo di condizionamento: questa risposta anticipatrice raggiunge il suo massimo in una decina di sec e cessa in 30-45 sec. Nel frattempo, neuroni intrinseci della parete arteriolare interverrebbero sul calibro di questi vasi entro 500 msec dall'inizio della contrazione e la dilatazione che ne consegue si completerebbe in 30-45 sec. Questo tempo corrisponde alla contrazione della massima parte del debito di O_2.

A favore dell'intervento nervoso durante una contrazione fasica sostenuta con flusso sanguigno non ostacolato, stanno i seguenti dati sperimentali: 1) in certe condizioni si può avere una vasodilatazione massima senza rilascio rilevabile di metaboliti; 2) quando questi compaiono, la loro concentrazione nel tessuto e nel sangue non sempre corrisponde al grado di dilatazione; 3) il fenomeno, durante una contrazione sostenuta, può essere parzialmente impedito mediante anestetici locali (che agirebbero sui neuroni intrinseci) e questo effetto è inversamente proporzionale alla concentrazione di metaboliti.

Quando il m. si rilascia, l'azione dei nervi cessa rapidamente (semitempo < 1 min) ma persiste una sostenuta dilatazione, da attribuire completamente all'accumulo di metaboliti: la sua grandezza e la sua durata dipendono dalla portata di O_2, dalla durata e dal carico del lavoro eseguito.

È noto, inoltre, che il flusso di sangue nel m. in attività fasica (ad es., contrazione ritmica dei m. poplitei durante la deambulazione) presenta oscillazioni periodiche sincrone con la contrazione (diminuzione del flusso) e il rilasciamento (aumento), dovute alla compressione del letto capillare e venoso da parte dei fascetti di fibre, ma la portata media aumenta. Invece, nella contrazione isometrica sostenuta con sviluppo di una tensione $> 50\%$ della massima, la portata diminuisce progressivamente e cessa del tutto se la tensione muscolare è prossima o pari alla massima.

Una vasodilatazione periferica generale durante l'esercizio muscolare sarebbe controproducente per i m. stessi in quanto causa di una diminuzione della pressione, e di conseguenza del flusso del sangue. Intervengono, perciò, dei meccanismi di controllo che impediscono che ciò avvenga: i recettori di pressione aortici e carotidei, per via riflessa, fanno aumentare la gettata cardiaca in maniera proporzionale all'entità dell'esercizio muscolare.

Muscolo cardiaco

Il m. cardiaco è striato, ma la sua funzione differisce per molti aspetti da quella del m. scheletrico. Infatti il cuore si contrae ritmicamente da sé, senza l'intervento di uno stimolo esterno, grazie alla presenza del *tessuto nodale* autoeccitabile e del *tessuto di conduzione*. La membrana delle fibre del tessuto nodale tende a depolarizzarsi dando origine a potenziali di azione spontanei.

Il potenziale di azione delle fibre contrattili (per es. del ventricolo) dura molto di più di quello della fibra muscolare scheletrica, ca. 300 msec, cioè quasi quanto la contrazione stessa (fig. 24). È per questo che il m. cardiaco non è tetanizzabile. Infatti, fino a quando la membrana non si sia ripolarizzata, la fibra permane in stato di refrattarietà assoluta.

Nel m. cardiaco l'eccitamento si trasmette da una fibra muscolare all'altra attraverso i dischi intercalari a bassa resistenza elettrica. La contrazione del cuore segue, perciò, la legge del tutto o nulla e non presenta il fenomeno della scala come il m. scheletrico, in cui l'accorciamento e

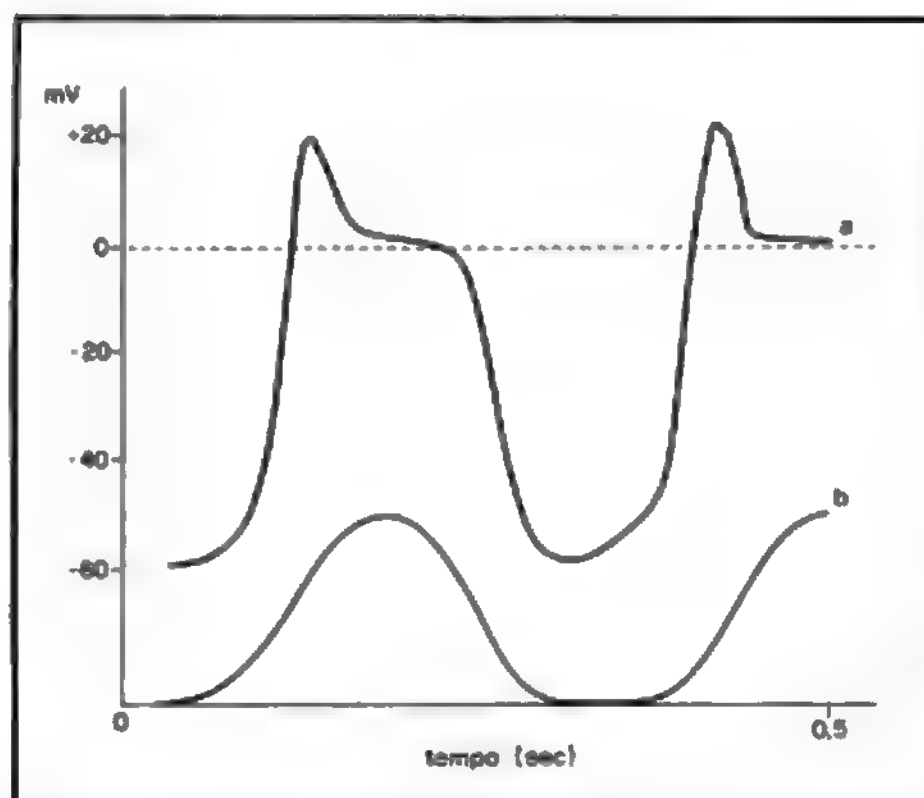



Fig. 24. Andamento del potenziale di azione (a) del m. cardiaco in rapporto al cardiogramma (b).

lo sviluppo della tensione variano proporzionalmente al numero delle unità motrici che sono stimolate.

Anche l'adattamento dei vasi del miocardio alle maggiori richieste metaboliche durante l'esercizio fisico si differenzia rispetto a quello del m. scheletrico: infatti, la portata coronarica, che, nell'organismo a riposo, è già molto elevata (60 ÷ 70 ml/min/100 g di tessuto) può aumentare solo di ca. 5 volte. Questo fatto, associato all'elevata estrazione di O_2 dal sangue in condizioni di riposo, che è intorno al 70 ÷ 80%, rappresenta il principale fattore limitante la massima capacità aerobica dell'organo e, conseguentemente, di tutto l'organismo.

A differenza di quanto avviene in altri territori, l'eccitamento simpatico e le catecolamine causano dilatazione dei vasi di resistenza del miocardio, esplicando, in pari tempo, effetti inotropo e cronotropo positivi. Ci limitiamo, in questa sede, ai pochi cenni surriferiti giacché la fisiologia del miocardio è adeguatamente trattata nelle voci CIRCOLATORIO APPARATO; MIOCARDIO, *biochimica*.

Muscolo liscio

I m. lisci, chiamati così perché non hanno la striatura trasversale, differiscono sia dai m. scheletrici che dal m. cardiaco per molti aspetti fisiologici e biochimici. Essi formano tutta la muscolatura di molti invertebrati; nei vertebrati e nell'uomo sono presenti nella parete dei visceri cavi e dei vasi sanguigni.

I m. lisci ricevono una duplice innervazione dal S.N.C.: stimolatoria e inibitoria. Spesso, però, le giunzioni neuromuscolari rispondono ad agenti umorali presenti nel sangue, capaci di iniziare o di modificare l'attività contrattile. Ciò si verifica, per es., nelle fibre vasocostrittrici (adrenergiche) delle arterie e nella membrana nittitante del gatto.

In altri casi la fisiologia del m. liscio rassomiglia a quella del m. cardiaco. L'utero, i m. dell'intestino e della vescica possono contrarsi spontaneamente perché hanno strutture con attività autonoma, come il cuore, nelle quali il potenziale di membrana è instabile. Il potenziale di azione che insorge non causa una scossa rapida, ma una contrazione lenta e prolungata perché si verifica nel m. una specie di sommazione e l'onda di contrazione si propaga a tutto l'organo. È così che, per es., nell'uretere, l'urina viene spinta dal rene alla vescica.

Data però la *plasticità* del m. liscio, il potenziale di azione non va troppo lontano dal centro avviatore ma può annullarsi più o meno rapidamente. Se l'onda di contrazione arriva o no a interessare tutto l'organo, ciò dipende dalla presenza della rete nervosa che modifica l'attività contrattile.

Muscolo taenia coli

Questo m. liscio forma il cordone muscolare di fibre lisce che decorre lungo l'intestino crasso. Esso ha attività spontanea; a riposo il potenziale di membrana è eguale a ca. —50 mV e presenta onde di depolarizzazione a intervalli di 0,5 sec che, di tanto in tanto, danno origine a potenziali di azione, di 60 mV di ampiezza e di breve durata, che si propagano da una fibra all'altra causando lente onde di contrazione.

Il m. *taenia coli* si allunga di più del m. striato quando è sottoposto a stiramento, ma le curve tensione-lunghezza sono essenzialmente eguali a quelle del m. scheletrico. Nella fig. 25 è riportata l'attività spontanea a vari gradi di stiramento. Si vede che, con lo stiramento, aumentano sia la tensione sviluppata che la frequenza dei potenziali di azione spontanei.

Utero

Il diagramma tensione-lunghezza dell'utero è uguale a quello del m. scheletrico (fig. 26). Questo m. è controllato dagli estrogeni e dal progesterone. Gli estrogeni aumentano l'eccitabilità causando la depolarizzazione della membrana e l'insorgenza dei potenziali di azione che fanno contrarre l'organo. L'utero risponde anche all'ossitocina.

L'azione degli estrogeni si manifesta generalmente, alla pubertà e si accentua nel corso della gravidanza (v.). In questo periodo, però, tale azione sarebbe molto dannosa per il feto se non intervenisse il progesterone, che ha effetti del tutto opposti sull'utero: questo ormone abbassa l'eccitabilità e inibisce le contrazioni spontanee. Alla fine della gravidanza, con la caduta del tasso di progesterone nel sangue, l'eccitabilità dell'utero ritorna normale e possono iniziare le contrazioni del parto.

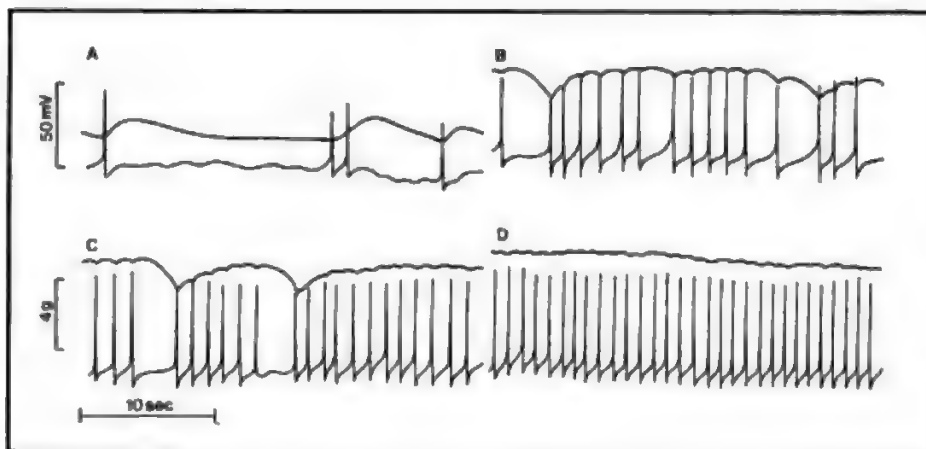
Farmaci attivi sui muscoli

Molte e diverse categorie di farmaci sono in grado di esercitare la loro azione sia sui m. striati o volontari o scheletrici, sia sul miocardio (che è un particolare tipo di m. striato), sia sui m. lisci o involontari o viscerali. Questi farmaci agiscono con meccanismi diversificati o con azione diretta sulla fibra muscolare o con azione indiretta attraverso le vie e i centri nervosi.

Ci limitiamo ad una semplice enumerazione di tali farmaci, al solo fine di consentire al lettore la possibilità di reperire le voci sotto le quali essi sono trattati nell'Enciclopedia.

a) *Farmaci miorilassanti centrali della muscolatura scheletrica*: sono sostanze in grado di modificare il tono della muscolatura volontaria a livello delle strutture nervose spinali e sopraspinali. Appartengono a questa categoria di farmaci la mefenesina, il carisoprodol, il baclofen, etc. (v. MIORILASSANTI FARMACI).

b) *Farmaci miorilassanti periferici della muscolatura scheletrica*: bloccano la trasmissione dell'impulso nervoso al m., ma con meccanismi diversi; sinteticamente vengono classificati in farmaci *non depolarizzanti* o *competitivi*, quelli cioè che si combinano con i recettori della placca motrice impedendo l'azione dell'acetilcolina (di cui gli esempi più importanti sono costituiti dal curaro, dalla D-tubocurarina, dalla gallamina, etc. [v. ANESTESIA CHIRURGICA, *miorilassanti di impiego chirurgico*; CURARO E SOSTANZE CURAROSIMILI]) e dai *farmaci depolarizzanti*, quelli cioè che provocano una eccessiva depolarizzazione della membrana muscolare che diviene ineccitabile (di cui l'esempio più tipico è

Fig. 25. Attività spontanea del m. *taenia coli* quando viene stirato progressivamente da *A* a *D*. La linea superiore registra la tensione; quella inferiore i potenziali d'azione.

costituito dalla succinilcolina e dal decametonio [v. ANESTESIA CHIRURGICA, *miorilassanti di impiego chirurgico*; v. anche: CURARO E SOSTANZE CURAROSIMILI; METONIO, DERIVATI DEL]).

c) *Farmaci che esercitano un'azione diretta sui m. scheletrici*: citiamo il dantrolene che va considerato separatamente in quanto riduce la contrazione del m. scheletrico agendo direttamente sul meccanismo eccitazione-contrazione, probabilmente attraverso una riduzione della quota di calcio dismesso dal reticolo sarcoplasmatico. Sebbene abbia alcuni effetti depressivi sul S.N.C., non agisce sui riflessi polisinaptici, come invece fanno i miorilassanti centrali e non interferisce con la trasmissione neuromuscolare né con le proprietà elettriche della membrana muscolare. Viene usato principalmente nella terapia della spasticità (v.) e nell'iperpiressia maligna.

d) *Farmaci che agiscono sul miocardio o cardiocinetici*: si rinvia alle voci CUORE, *terapia dell'insufficienza miocardica*; DIGITALE; DIGITALOIDI; STROFANTO.

e) *Farmaci che agiscono sulla muscolatura liscia per via indiretta tramite il sistema neurovegetativo*: si rinvia alla voce PARASIMPATICOMIMETICI FARMACI (citiamo, ad es., pilocarpina [v.]; eserina o fisostigmina [v. ESERINA; ANTICOLINESTERASICI FARMACI]); alla voce PARASIMPATICOLITICI FARMACI (citiamo, ad es., atropina [v. ATROPINA E DERIVATI]; etc.); alla voce SIMPATICOMIMETICI FARMACI (citiamo, ad es., adrenalina [v.; v. anche: CATECOLAMINE]; efedrina [v.]; isoproterenolo [v.] o isoprenalina); alla voce SIMPATICOLITICI FARMACI, sia quelli ad azione alfabloccante (citiamo, ad es., fentolamina [v.]), sia quelli ad azione betabloccante (ad es. propranololo [v.; v. anche: IPOTENSIVE SOSTANZE]; etc.). Ad essi debbono essere aggiunti i farmaci che inibiscono la trasmissione degli impulsi attraverso i gangli del sistema neurovegetativo, i cosiddetti ganglioplegici (citiamo, ad es., l'esametonio [v. METONIO, DERIVATI DEL], il trimetafano e la mecamilamina [v. GANGLIOPLEGICI FARMACI]).

Fig. 26. Diagramma tensione-lunghezza del m. uterino stimolato a 37 °C. Curva 1: rapporto tensione-lunghezza del m. rilasciato; curva 2: rapporto tensione-lunghezza del tessuto contrattile; curva 3: rapporto tensione-lunghezza del m. contratto. (*Da A. Csapo, 1960, ridisegnata*).

V. anche: BRONCODILATATORI FARMACI; MIDRIATICI; MIOTICI; NEUROVEGETATIVO SISTEMA, *farmaci del sistema neurovegetativo*; SPASMOLITICI.

f) *Farmaci che agiscono direttamente sulla muscolatura liscia*: si rinvia alla voce SPASMOLITICI (citiamo, ad es., la papaverina [v.]).

g) *Farmaci che agiscono sulla muscolatura liscia dell'utero*: oltre all'ossitocina (v. IPOFISI; OSSITOCICI FARMACI) e alla metilergometrina (v. OSSITOCICI FARMACI), etc., ricordiamo le prostaglandine (v.).

Bibliografia

Per la bibliografia, v. col. 2219.

FRANCESCO GHIRETTI

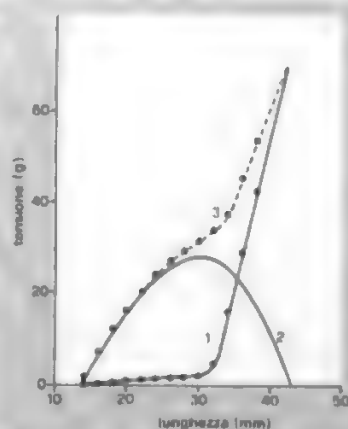
BIOCHIMICA

SOMMARIO

Composizione chimica del muscolo

Acqua

L'acqua non solo è il componente più abbondante del m., ma ha un'enorme importanza per le sue proprietà chimicofisiche. Anche alla temperatura corporea le molecole di acqua non sono mai disposte a caso come in un gas perfetto, ma si trovano a occupare gli spazi lasciati vuoti dagli altri componenti cellulari. Inoltre, data la natura polare della molecola, l'acqua tende a formare cristalli liquidi, specie se sono presenti strutture intorno alle quali le molecole possono disporsi.

Nel m. l'acqua ammonta a ca. l'80% del peso fresco. Di questo, il 20-25% si trova nel liquido extracellulare e costituisce quella frazione che scambia con l'interno della fibra a seconda delle forze osmotiche. Non si sa della parte rimanente quanta sia «libera», in modo da partecipare ai processi chimicofisici; essa potrebbe essere anche tutta «legata» alle proteine. In favore di questa seconda ipotesi parla il fatto che, benché il m. si comporti come un osmometro quando è posto in soluzioni variamente concentrate, sembra che non tutta l'acqua partecipi al

TAB. II. COMPOSIZIONE DEL MUSCOLO STRIATO DI RANA

(da Dubuisson)

Sostanze	mg per 100 g	Concentrazione molare (in 77% di acqua totale)
Potassio	318,1	0,106
Sodio	56,2	0,032
Calcio	16,1	0,005
Magnesio	23,7	0,0126
Cloro	45,0	0,0165
Fosfocreatina (fosfageno)	67	0,028
Esosomonofosfati	5	0,002
Ortofosfati	18	0,007
Ac. adenosintrifosforico	8,7	0,003
Creatina	76	0,007
Lattato	25	0,004
Bicarbonato (ml CO_2)	30	0,017
Carnosina	250	0,014
Urea	9,9	0,002
Aminoacidi	85	0,009
Proteine	18.000	0,002
Glicogeno	1000	—
Totale		0,2671

processo. Inoltre, non tutta l'acqua congela a bassa temperatura, per cui, se si vuole disidratare completamente il tessuto, bisogna abbassare moltissimo la tensione di vapore. Contro l'ipotesi dell'acqua legata parla, invece, il fatto che l'acqua del m. è capace di sciogliere i sali e l'urea con conseguente abbassamento del punto di congelamento secondo la legge delle soluzioni diluite.

Componenti organici

Il residuo secco del m. è formato principalmente di proteine. Queste ammontano al 90-95% del peso secco; il resto è rappresentato da piccole quantità di lipidi, di glicidi, di acidi nucleici e di sali minerali (tab. II).

Dal punto di vista funzionale le proteine muscolari si distinguono in tre gruppi: 1) proteine stromali o di sostegno; 2) proteine cellulari; 3) proteine contrattili.

Le proteine stromali ammontano a ca. il 20% delle proteine totali del m. Sono molto insolubili e hanno una semplice funzione di sostegno per mantenere la compagine del tessuto. Si dice anche che formano lo scheletro del m. Gran parte delle proteine stromali sono, infatti, extracellulari e sono individuabili nei filamenti di collageno e di elastina che mantengono insieme le fibre muscolari e trasmettono ai tendini la tensione del m.

Le proteine cellulari aspecifiche sono quelle che si riscontrano in tutti i tipi di cellule e ammontano a un altro 20% delle proteine totali. Sono, per la maggior parte, proteine enzimatiche e servono per generare l'energia necessaria per la contrazione. Alcune di esse sono facilmente estraibili in soluzioni acquose, ma per la maggior parte, cioè quelle che partecipano alla liberazione di energia, sono legate nei mitocondri.

Le proteine contrattili, invece, sono i componenti caratteristici della fibra muscolare. Esse ammontano a ca. il 60% delle proteine totali e sono localizzate nelle miofibrille.

Proteine delle miofibrille

Nella seconda metà del secolo scorso, e precisamente nel 1864, il biochimico tedesco W. Küne vide che i m. di rana congelati, polverizzati, sospesi in soluzioni saline e filtrati su garza, davano un liquido quasi trasparente che, dopo un po' di tempo, coagulava in una massa opaca. Küne chiamò il materiale estratto *miosina* e dimostrò che esso è di natura proteica; trovò anche che questa proteina appartiene alla classe delle globuline, cioè è solubile in soluzioni di NaCl e KCl ad alta forza ionica e precipita per aggiunta di acqua.

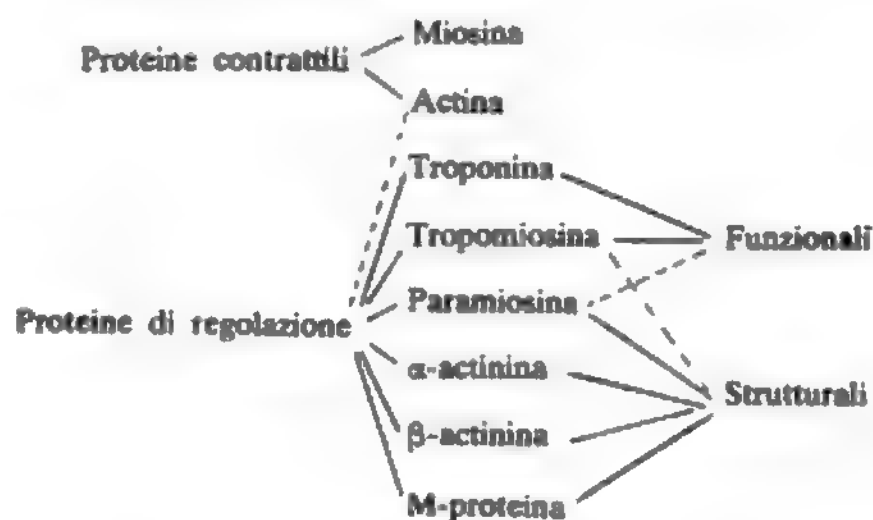
Le ricerche furono riprese solo nel 1930 da J. T. Edsall e A. von Muralt, i quali scoprirono la birifrangenza di flusso degli estratti muscolari. Nel 1935 H. H. Weber fece l'interessante osservazione che, se si fa fluire una soluzione di miosina da un sottilissimo capillare in una soluzione salina a bassa forza ionica, la proteina precipita formando un sottile filamento che simula la fibra muscolare.

Quando, nel 1940, W. A. Engelhard e M. N. Ljubimova scoprirono l'attività ATPasica della miosina di Küne, si vide anche che se si aggiunge ATP a un estratto di m., aumentano notevolmente la viscosità e la birifrangenza di flusso della soluzione. Inoltre, se si fa cadere ATP sul filamento artificiale di miosina preparato secondo Weber, si vede a occhio nudo che il filamento si accorcia proprio come si contrae una fibra muscolare. Sorse così l'idea che l'interazione fra miosina e ATP, seguita dall'accorciamento della molecola proteica, potesse essere alla base della contrazione muscolare. Questa era la situazione nel 1940.

Subito dopo la II guerra mondiale comparvero i lavori di Albert Szent-Györgyi, il quale aveva dimostrato che, in effetti, quello che fino allora era stato chiamato miosina era un complesso di due proteine ben distinte: una facilmente estraibile con soluzioni saline ad alta forza ionica e alla quale fu conservato il nome di miosina, e un'altra che resta nel residuo e che fu chiamata *actina*. Il complesso delle due proteine è l'*actomiosina*. Queste scoperte segnarono l'inizio di una nuova era nello studio della contrazione muscolare.

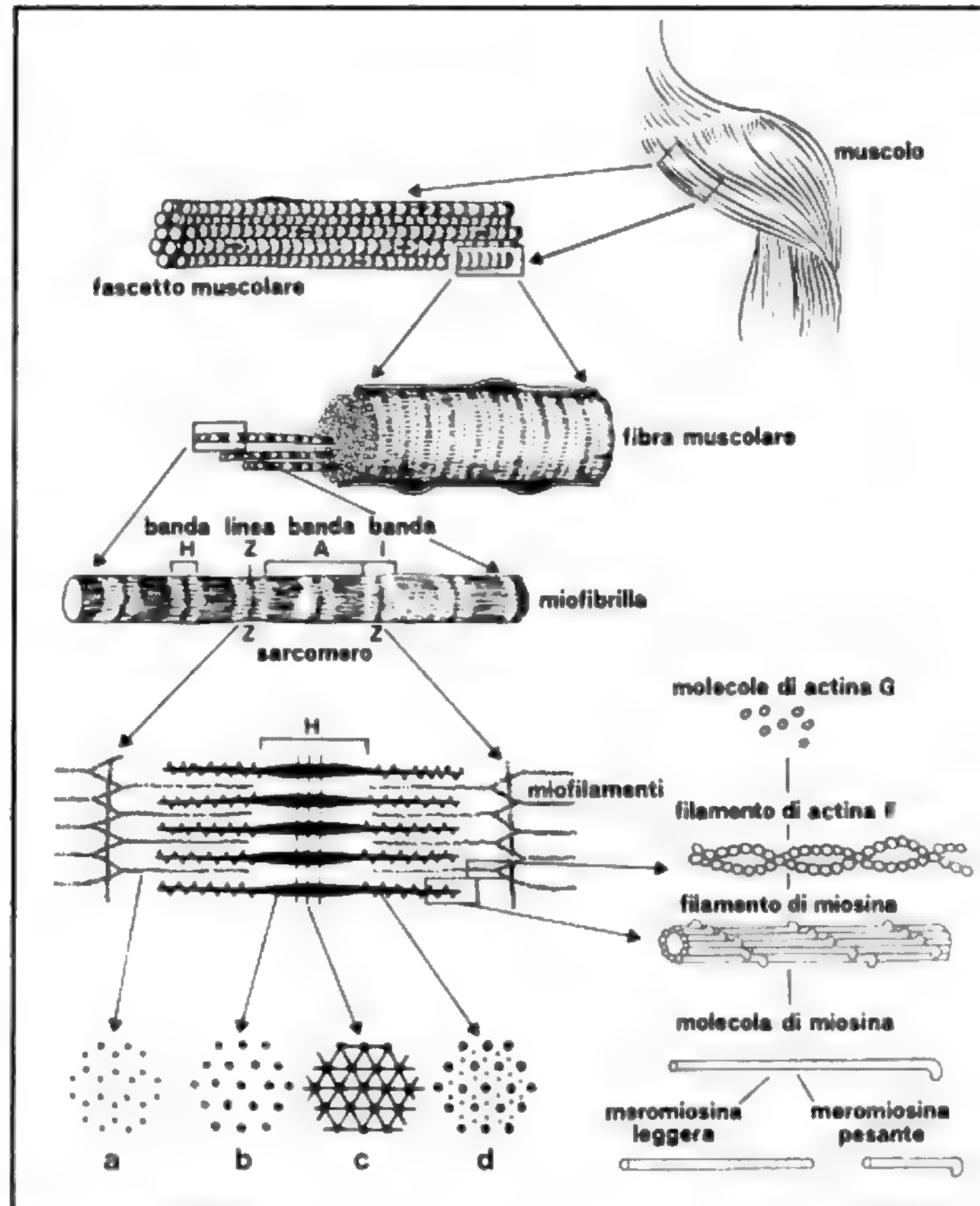
La miosina e l'actina, però, non sono le sole proteine contrattili del m. Diversi altri componenti proteici sono stati scoperti in questi ultimi decenni e di essi è stata ac-

TAB. III. PROTEINE DELLE MIOFIBRILLE

(da Ebashi e Nonomura, 1973)

TAB. IV. CONTENUTO IN PROTEINE CONTRATTILI E DI REGOLAZIONE DELLE MIOFIBRILLE DI RATTO

(da Ebashi e Nonomura, 1973)

Proteina	%
Miosina	50-60
Actina	20
Tropomiosina	4,5
Troponina	3-5
α-actinina	2
β-actinina	~ 0,5
M-proteina	~ 0,5

Fig. 27. Schema dell'organizzazione del m. scheletrico a livello macroscopico (m., fascetto muscolare e fibra muscolare), microscopico (miofibrilla con la caratteristica striatura trasversale), submicroscopico (fascio di miofilamenti che compongono la miofibrilla) e molecolare (molecole di actina e di miosina che costituiscono i miofilamenti). a, b, c, d rappresentano le sezioni trasversali della miofibrilla ai livelli indicati dalle frecce. (*Da S. Colard Keene in Monesi, ridisegnata e modificata*).

certata la funzione specifica nel processo contrattile. Essi sono tutti localizzati nelle miofibrille (fig. 27).

Nella tab. III sono elencate le proteine delle miofibrille conosciute fino a oggi, distinte in proteine contrattili propriamente dette e proteine di regolazione: queste ultime sono ulteriormente suddivise in funzionali e strutturali secondo la nomenclatura di S. Ebashi. Nella tab. IV è riportato il contenuto di queste proteine in per cento del peso delle miofibrille, stimato approssimativamente sulla base di dati sperimentali e di considerazioni teoriche: i componenti di gran lunga più abbondanti sono la miosina e l'actina seguiti dalla tropomiosina e dalla troponina.

1. *Miosina*. – La miosina del m. scheletrico bianco di coniglio ha un p.m. di 460.000. Le soluzioni di miosina sono leggermente viscose e hanno la proprietà della birifrangenza di flusso, tipica delle macromolecole lunghe e sottili. La miosina, infatti, è una molecola filamentosa lunga ca. 1500 Å (tab. V). È fortemente asimmetrica essendo formata da un bastoncello (o coda) e da una porzione globulare (o testa), come un bastone da golf. Le molecole di miosina tendono ad associarsi fra loro e alle molecole di actina formando il complesso actomiosina.

È l'unica proteina strutturale del m. ad avere proprietà enzimatica. L'attività ATPasica della miosina pura richiede la presenza di calcio ed è inibita dal magnesio. Quando la miosina è legata all'actina, l'ATPasi è invece stimolata dagli ioni magnesio.

TAB. V. CARATTERISTICHE STRUTTURALI DELLA MOLECOLA DI MIOSINA DI CONIGLIO

Peso molecolare	460.000
Lunghezza totale	1400-1500 Å
Lunghezza della coda	1300-1400 Å
Diametro della coda	20 Å
Diametro del frammento S-1	70-100 Å
Numero dei frammenti S-1	2
Numero delle catene pesanti	2
Numero delle catene leggere: 2 DTNB + A-1 + A-2	4
Peso molecolare della catena leggera A-1	21.000
Peso molecolare della catena leggera A-2	17.000
Peso molecolare della catena DTNB	18.000

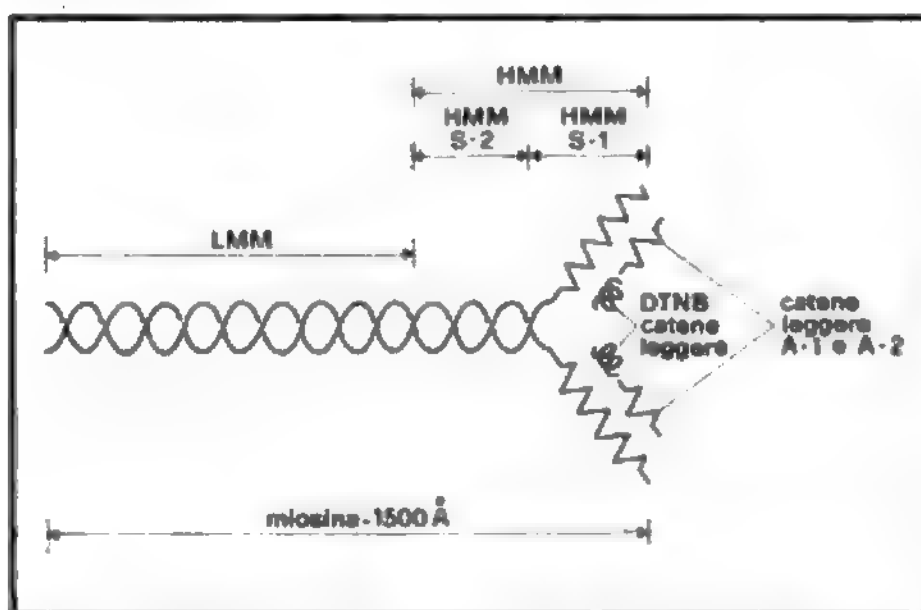



Fig. 28. La molecola di miosina è formata da una parte globulare (la testa) e una parte filamentosa (la coda). Sono indicate le frazioni che si ottengono per trattamento con tripsina: meromiosina pesante (HMM) e meromiosina leggera (LMM). La testa della molecola è formata da una frazione HMM S-2, da due frazioni HMM S-1 e da quattro catene leggere: 2 DTNB, A-1 e A-2. Per ulteriori spiegazioni, v. testo.

In genere le proteine che hanno peso molecolare elevato sono fatte di subunità più piccole. La miosina non fa eccezione a questa regola. Se si espone per breve tempo una soluzione di miosina all'azione della tripsina si ottengono due frammenti principali che si separano per ultracentrifugazione. I due frammenti corrispondono alla parte globulare e a quella filamentosa della molecola e vanno sotto il nome rispettivamente di *meromiosina pesante* (HMM) e *meromiosina leggera* (LMM). Alla meromiosina pesante sono associate l'attività ATPasica della miosina e la capacità di complessare l'actina. Alla meromiosina leggera sono dovute le proprietà di solubilità della molecola di miosina.

In effetti la frammentazione della miosina a opera della tripsina avviene in un punto situato sulla coda, non molto lontano dalla giunzione testa-coda (fig. 28). Per ulteriore digestione proteolitica della meromiosina pesante si ottengono, infatti, frammenti più piccoli, e precisamente: due frammenti HMM S-1 e un singolo frammento HMM S-2. Sia l'attività ATPasica che la proprietà di legare l'actina sono localizzate nel frammento HMM S-1. Il complesso che la meromiosina pesante forma con l'actina ha le stesse proprietà dell'actomiosina.

Oltre alla meromiosina pesante e alla meromiosina leggera, la molecola di miosina contiene altre quattro piccole subunità che differiscono chimicamente fra loro. Due di esse si staccano a valori elevati di pH e sono chiamate catene A-1 e A-2; le altre due sono denominate catene DTNB perché si ottengono trattando la miosina con l'ac. dinitrobenzoico. Queste quattro catene leggere sono associate alla meromiosina pesante e le catene A-1 e A-2 sono necessarie per l'attività ATPasica.

La sequenza aminoacidica della miosina non è stata ancora completamente determinata e le strutture secondaria e terzaria non sono conosciute. Solo nella parte filamentosa LMM e nel frammento S-2 gli aminoacidi sono disposti ad alfa-elica.

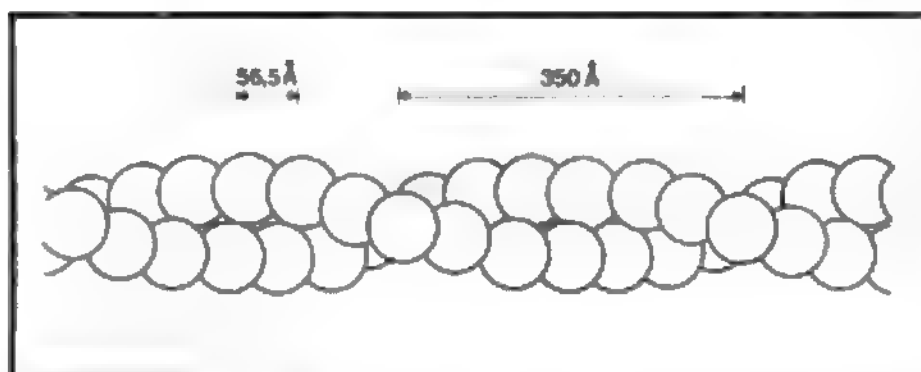



Fig. 29. Il filamento sottile è formato da due catene di actina F avvolte ad elica con un passo di ca. 350 Å.

2. *Actina.* – L'actina è una proteina globulare di p.m. ca. 42.000 e contiene legato ATP nel rapporto 1 : 1. L'actina del m. scheletrico di coniglio è composta di 376 aminoacidi di cui è stata determinata la sequenza completa. Contiene 19 residui di prolina, in accordo col basso contenuto in alfa-elica (30%), calcolato dalle misure di dicroismo circolare.

La forma globulare dell'actina si chiama actina-G-ATP; in presenza di ioni magnesio polimerizza nella forma filamentosa actina-F-ADP secondo la reazione:

$$\text{n-actina-G-ATP} \xrightarrow{Mg^{2+}} \text{actina-F-ADP} + \text{n-}HPO_4^{2-}.$$

L'actina filamentosa è formata di due lunghe catene avvolte a doppia elica che delimitano un solco caratteristico (fig. 29). Si noti che questa trasformazione G → F dell'actina, che si osserva nelle soluzioni *in vitro*, non interessa il fenomeno della contrazione perché la proteina è presente nel sarcomero già nella forma filamentosa. Al microscopio elettronico i filamenti di actina appaiono leggermente diversi dalla fig. 29 perché nel solco è alloggiata la tropomiosina e, a distanze regolari, si trovano associate le molecole di troponina.

La proprietà più importante dell'actina è quella di interagire con la miosina. Se si aggiunge miosina pura a una soluzione di actina F a forza ionica elevata, si ha un notevole aumento della viscosità e della birifrangenza di flusso per la formazione di actomiosina. Al microscopio elettronico si vede che le molecole di actina e di miosina formano strutture allungate. La microscopia elettronica ha confermato anche che solo le teste delle molecole di miosina si legano ai filamenti di actina. Poiché una catena di actina F è formata da molti monomeri di actina G, ogni filamento di actina può legare tante molecole di miosina quanti sono i monomeri di actina.

Il complesso actomiosina si dissocia in presenza di ATP e ioni magnesio; la dissociazione è seguita dall'idrolisi dell'ATP e da una marcata caduta della viscosità della soluzione.

La presenza di actina è stata riscontrata in un gran numero di cellule non muscolari, dalle amebe agli organismi superiori. Per questa ragione si attribuisce la motilità cellulare a interazioni simili a quelle che si verificano fra l'actina e la miosina nelle fibre muscolari. Esiste anche una grande rassomiglianza della struttura primaria, non solo fra le actine dei m. di animali diversi, dai pesci ai mammiferi, ma fra queste e le actine delle amebe, delle muffe, delle piastrine, etc. Ciò indica che l'actina è una delle proteine più conservative che esistano in natura. La bassa capacità di produrre anticorpi è una prova ulteriore che le actine sono assai simili in tutto il regno animale.

3. *Tropomiosina.* – La tropomiosina fu isolata da K. Bailey nel 1946 e fu subito molto studiata dal punto di vista chimico e chimicofisico. Data la rassomiglianza della composizione in aminoacidi di questa proteina con quella della miosina, Bailey la chiamò tropomiosina perché credette che essa fosse un precursore della miosina. Il nome è rimasto anche dopo che lo stesso A. dimostrò che ciò non è vero. Il significato funzionale della tropomiosina è rimasto però sconosciuto per molto tempo, fino a quando non è stato chiarito il ruolo degli ioni calcio nel ciclo contrazione-rilasciamento. La tropomiosina è una tipica proteina filamentosa che resiste agli agenti denaturanti, come l'acetone, l'alcol etilico e l'etere; si può estrarre dal residuo muscolare (quello, cioè, che resta dopo avere estratto la miosina e l'actina) con soluzioni saline a bassa forza ionica. Ha p.m. di 65.000 e, in presenza di urea 8*M* e di β-mercaptoetanolo, si dissocia in due subunità eguali di p.m. 33.000. La molecola è lunga 410 Å. La tropomiosina ha la notevole proprietà di formare, a bassa forza ionica, aggregati molto lunghi che risultano dall'associazione lineare testa-coda dei monomeri, che sono, perciò, molto diversi dagli aggregati di actina. La tropomiosina, inoltre, forma un complesso con l'actina F quando le due proteine sono mescolate: complesso, però, che è assai meno stabile di quello fra actina e miosina. Come è stato menzionato, nel complesso tropomiosina-actina F i filamenti di tropomiosina si dispongono lungo il solco formato dai due filamenti a elica dell'actina F (fig. 32).

4. *Troponina.* – La troponina è un complesso proteico di p.m. di ca. 76.000; fu scoperta da Setsuro Ebashi negli anni 1965-66 studiando il ruolo del calcio nella regolazione del ciclo contrazione-rilasciamento. Dato che l'actomiosina non risponde agli ioni calcio, Ebashi pensò che, nel m., dovevano esserci altre proteine che intervengono in questo processo.

TAB. VI. PESO MOLECOLARE DELLE SUBUNITÀ DI TROPONINA

Troponina	76.000
TnT	37.000
TnI	21.000
TnC	18.000

La troponina si estrae sempre insieme alla tropomiosina, dalla quale, però, si può separare mediante ripetute precipitazioni frazionate con solfato di ammonio. Essa ha due proprietà caratteristiche: una grande affinità per gli ioni calcio e una grande capacità di legarsi alla tropomiosina.

La proteina è formata di tre subunità che si possono ottenere separatamente in adatte condizioni sperimentali di pH e di forza ionica. Queste subunità hanno diverso peso molecolare ed esplicano funzioni diverse. Il nome che è stato dato ad esse deriva, appunto, dal loro ruolo funzionale:

TnT - è la subunità che si lega alla tropomiosina;
TnI - è la subunità che inibisce l'interazione actina-miosina;
TnC - è la subunità che si lega agli ioni calcio.

Come si vede dalla tab. VI, TnT è il componente più pesante, TnC quello più leggero.

5. *Altre proteine.* – La *paramiosina* è la proteina principale del m. adduttore dei molluschi bivalvi. Fu scoperta, nel 1957, da K. Bailey nel m. adduttore di *Pinna nobilis*, ma è stata estratta e isolata anche da molti altri invertebrati come gli anellidi e il *Limulus polyphemus*.

È una proteina filamentosa come la tropomiosina, e per questo fu chiamata inizialmente, dai biochimici, tropomiosina A. Per essere presente nel m. in forma quasi cristallina, è stata largamente studiata mediante diffrazione ai raggi X. Furono i cristallografi a darle il nome di paramiosina.

La paramiosina ha p. m. di 220.000. Non ha attività ATPasica e le sue proprietà chimicofisiche sono simili a quelle della meromiosina leggera. È assai solubile in soluzioni saline ad alta forza ionica e a pH neutro o leggermente alcalino. Nel m. esiste sotto forma di filamenti di 10-30 μm di lunghezza e di 150-600 Å di spessore.

In questi ultimi anni sono state descritte diverse proteine muscolari, come: la proteina C, l'α-actinina e la β-actinina, la proteina M, e altre ancora indicate con vari nomi. Si tratta, in ogni caso, di componenti minori che accompagnano i preparati di miosina e di actina. La proteina M si chiama così perché deriverebbe dalla linea M del sarcomero. Il loro significato funzionale è assai poco chiaro o è completamente sconosciuto.

Topografia chimica dei miofilamenti. La linea Z

Il problema di localizzare nelle miofibrille e nei miofilamenti le proteine estraibili dal m. fu affrontato per la prima volta da H. E. Huxley, nel 1957, con metodi assai ingegnosi, usando preparati freschi (cioè non fissati) di m. di coniglio. Questi metodi si basano sull'estrazione successiva della miosina e dell'actina dalle miofibrille isolate di m. fresco e sul confronto delle immagini, al microscopio a contrasto di fase o a interferenza, con quelle delle miofibrille non trattate. Ebbene, se si estrae la miosina, scompaiono completamente le bande A mentre rimangono invariate le bande I e le linee Z (fig. 30). Al microscopio elettronico si vede che il sarcomero non contiene più i filamenti grossi mentre i filamenti sottili occupano esattamente lo spazio coperto nella miofibrilla intatta. Questi risultati dimostrano chiaramente che la miosina è contenuta nei filamenti grossi mentre l'actina, che non è stata estratta, è probabilmente presente nelle strutture che sono rimaste immodificate.

Che l'actina sia veramente localizzata nei filamenti sottili, è stato dimostrato trattando le miofibrille già prive di miosina con una soluzione salina appropriata. Al microscopio a contrasto di fase si vede che le miofibrille hanno perduto anche le bande I e al microscopio elettronico sono scomparsi anche i filamenti sottili.

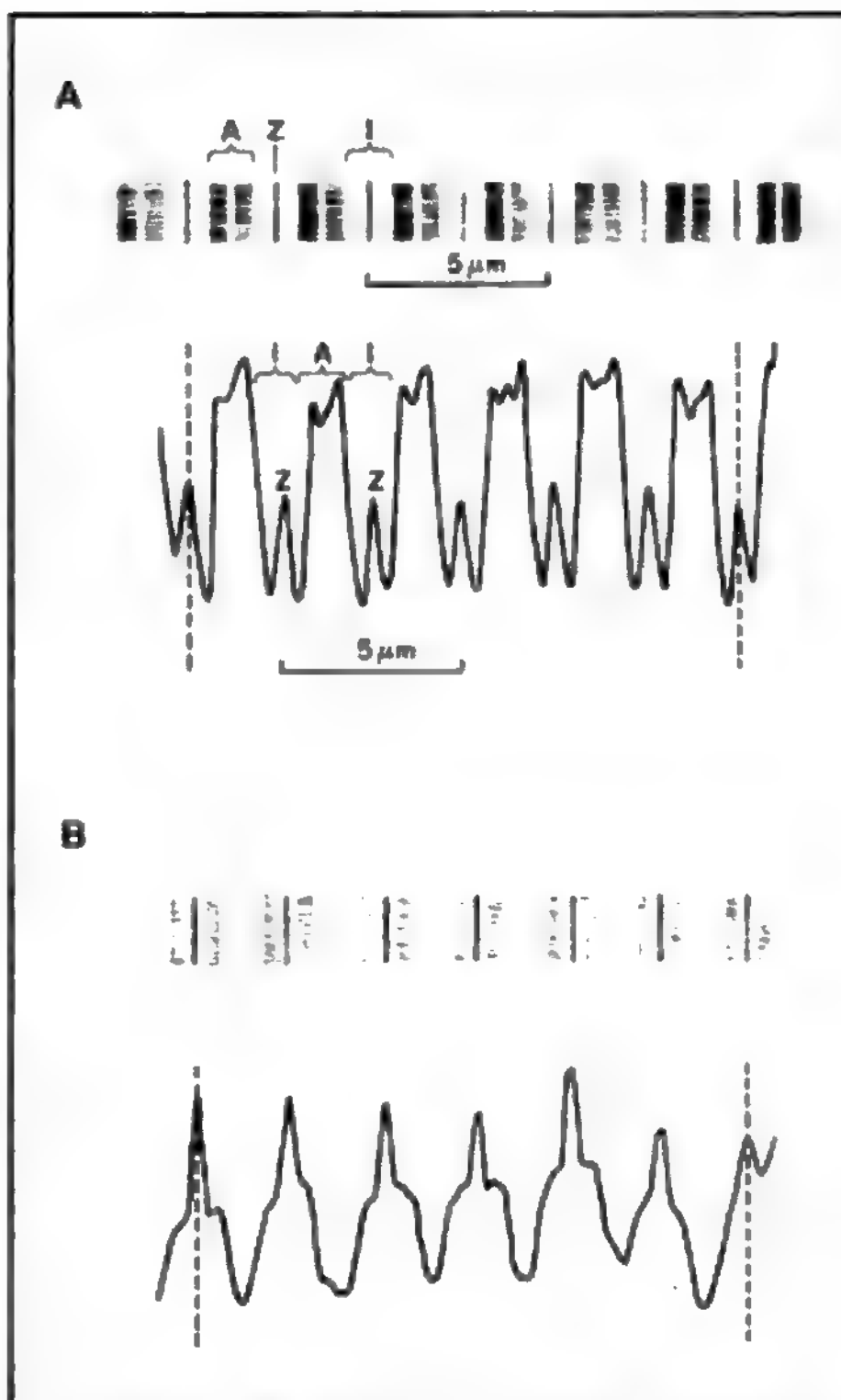



Fig. 30. Schemi delle immagini al microscopio a interferenza e tracciati densitometrici ottenuti da una fibra muscolare glicerinata di ratto prima e dopo l'estrazione di miosina. *A*) Fibra muscolare normale. Il tracciato ottenuto col densitometro presenta due tipi di picchi che corrispondono alle bande A e alle linee Z. *B*) Dopo l'estrazione della miosina, scompare la banda A e il tracciato mostra solo i picchi delle linee Z e un leggero assorbimento dovuto alle bande I che era mascherato nel grafico precedente. (*Da H. E. Huxley, 1957, ridisegnata e modificata*).

Questo metodo è stato perfezionato abbinando a esso l'analisi chimica del materiale estratto. Se le miofibrille isolate si trattano con soluzioni che sciolgono solo il materiale delle bande I e delle linee Z, l'estratto contiene, oltre l'actina, anche la tropomiosina e la troponina nel rapporto molare di 7 : 1 : 1. Ciò dimostra che, non solo l'actina, ma anche la tropomiosina e la troponina sono localizzate nei filamenti sottili. Tutta l'attività ATPasica del preparato rimane associata al materiale residuo, cioè alle bande A, confermando in queste la presenza della miosina.

Questi risultati sono stati confermati col metodo dell'istoimmunofluorescenza. Se si prepara un anticorpo per la miosina e vi si attacca una sostanza fluorescente, si vede che l'anticorpo si lega alla miofibrilla solo nella regione della banda A. Un anticorpo fluorescente per l'actina si

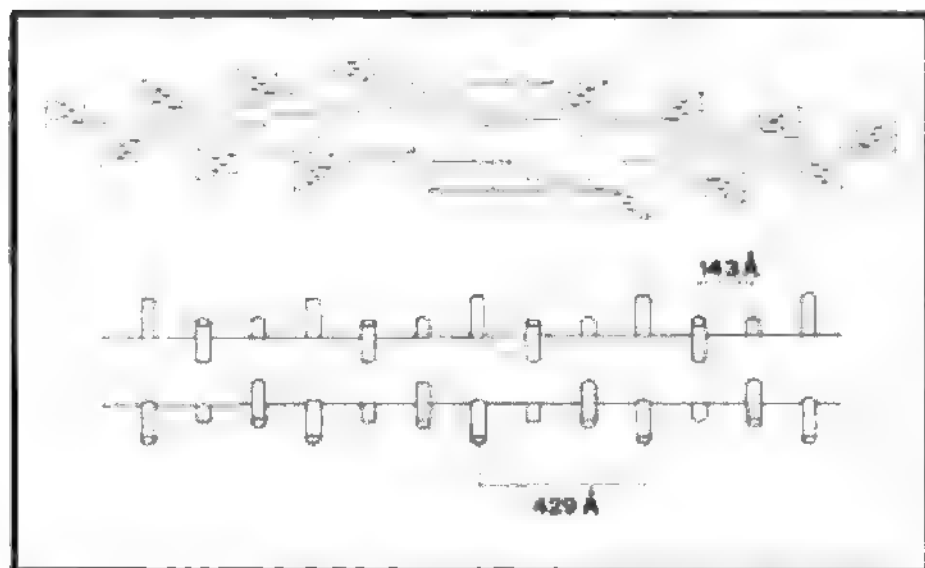



Fig. 31. *In alto*: schema illustrante la disposizione delle molecole di miosina nel filamento spesso, basato su immagini ultrastrutturali. Il tratto rettilineo della molecola corrisponde alla subunità di meromiosina leggera e quello a zig-zag alla testa della miosina e meromiosina pesante. Per semplicità è rappresentata una sola delle due catene della molecola. *In basso*: schema illustrante la disposizione elicoidale dei ponti trasversali lungo il filamento spesso. (*Da Monesi*).

lega, invece, in quella parte del sarcomero che è occupata dalla banda I.

La topografia chimica dei miofilamenti è stata studiata anche con altri metodi. La miosina pura, che si ottiene in soluzione dagli omogenati di m., si aggrega a formare bastoncelli che rassomigliano ai filamenti grossi della banda A. Questi bastoncelli che sono chiamati filamenti «sintetici» di miosina, sono di lunghezza variabile, ma hanno lo stesso diametro dei filamenti naturali e mostrano anche le caratteristiche proiezioni naturali: i ponti. Fatto ancora più sorprendente è che i ponti mancano nella regione centrale, proprio come si vede al microscopio elettronico nei filamenti grossi del sarcomero. Ciò sta a indicare che esistono due tipi di interazione fra le molecole di miosina: queste cominciano ad aggregarsi alle estremità dei bastoncelli con le teste rivolte in direzione opposta. Man mano che si aggiungono altre molecole di miosina, esse interagiscono con quelle preesistenti secondo la stessa polarità, per cui il filamento si allunga da una parte e dall'altra rispetto alla zona centrale che rimane «nuda», cioè senza ponti (fig. 31).

Dalla quantità di miosina presente in un dato volume di m., dal numero dei filamenti grossi contenuti nello stesso volume e dal peso molecolare della miosina si può calcolare quante molecole di miosina occorrono per formare un filamento grosso. È stato visto così che, per es. nel m. psoas di coniglio, un filamento grosso è formato,

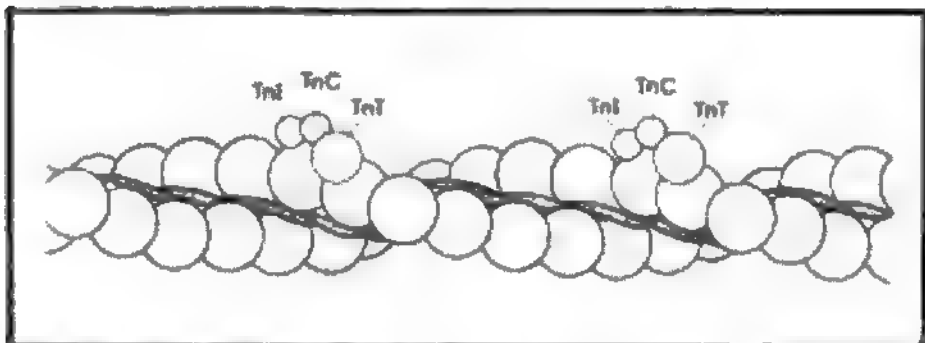



Fig. 32. Topografia chimica del filamento sottile. I monomeri di actina sono disposti a doppia elica (*in blu*). Le molecole di tropomiosina, legate testa-coda, sono situate nei solchi dell'elica di actina. Le subunità di troponina (TnI, TnC, TnT) si trovano a ca. un terzo dall'estremità di ogni molecola di tropomiosina. (*Da Le Scienze, 1980, ridisegnata*).

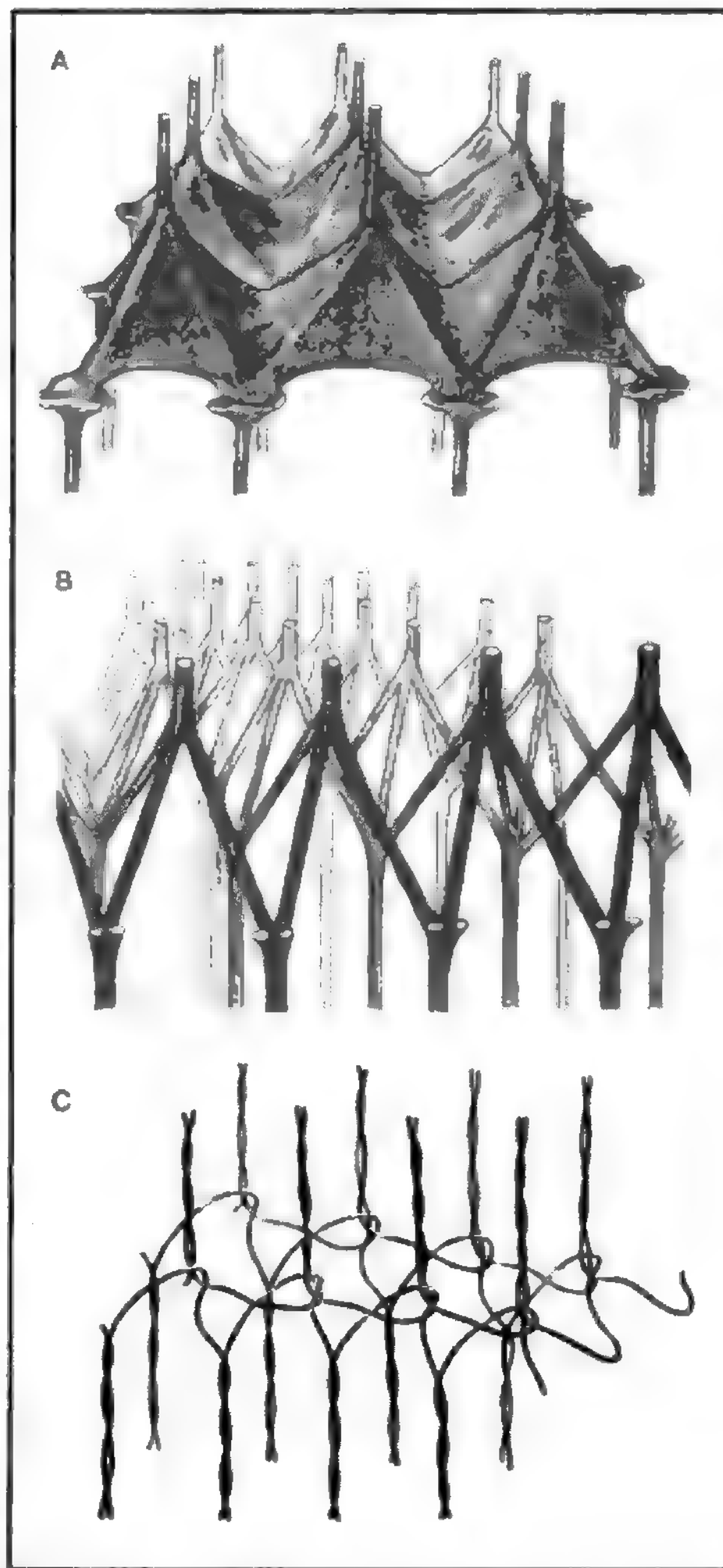



Fig. 33. *A*) Struttura ipotetica della linea Z come una membrana stirata dai filamenti di actina di due sarcomeri adiacenti. *B*) Altra struttura ipotetica della linea Z come formata da bastoncelli che si attaccano da ambo le parti ai filamenti di actina di due sarcomeri adiacenti. *C*) La linea Z potrebbe risultare anche dall'intreccio delle due catene di actina dei filamenti sottili di due sarcomeri adiacenti.

approssimativamente, da 384 molecole di miosina. Se si fa lo stesso calcolo dalla quantità di actina, si trova che ogni filamento sottile è formato da 360-370 monomeri di actina.

Actina, tropomiosina e troponina sono localizzate nel filamento sottile. La molecola di tropomiosina copre, nel solco dove giace, ca. 7 monomeri di actina, mentre, a di-

stanza regolare di 385 Å, sono situate le subunità di troponina (fig. 32).

Linea Z. – Di che cosa è formata la linea Z? Una volta si pensava che essa consistesse di un ammasso di tropomiosina, ma ciò non è stato confermato dagli esperimenti di istoimmunofluorescenza. La linea Z è prontamente distrutta dalla tripsina e scompare dopo trattamento con soluzioni a bassa forza ionica. Dato che l'α-actinina si può ottenere con lo stesso metodo, questa proteina potrebbe essere il componente della linea Z. Esperimenti di ricostituzione usando α-actinina e miofibrille dalle quali era stata rimossa la linea Z non hanno però confermato questa ipotesi. È possibile, perciò, che questa regione del sarcomero sia formata da qualche altra proteina, diversa sia dall'actinina che dalla tropomiosina.

Parecchi modelli sono stati proposti per la linea Z. Secondo alcuni AA. essa avrebbe una struttura membranosa (fig. 33, *A*). Secondo altri, la linea Z risulterebbe dall'unione dei filamenti sottili di due sarcomeri adiacenti che si continuerebbero gli uni con gli altri, nonostante la sfasatura, mediante strutture piramidali come è indicato nella fig. 33, *B*. Oppure i filamenti sottili potrebbero sdoppiarsi in corrispondenza della linea Z e annodarsi con quelli del sarcomero adiacente (fig. 33, *C*).

Secondo un altro modello che è stato proposto per i m. degli insetti, i filamenti sottili di un sarcomero non si continuano con quelli del sarcomero adiacente, ma si arrestano in corrispondenza della linea Z, e dalla loro interdigitazione vengono a formarsi strutture esagonali che danno la caratteristica birifrangenza. Queste strutture sono state viste al microscopio elettronico in quei rari casi in cui la sezione di taglio cade proprio sulla linea Z (fig. 34).

Basi molecolari del processo di contrazione

Modificazioni del sarcomero durante la contrazione

Nei paragrafi precedenti abbiamo visto che la presenza delle bande e delle linee anisotrope della miofibrilla è dovuta al fatto che le proteine sono organizzate in due serie distinte di miofilamenti e che in una parte del sarcomero questi miofilamenti sono sovrapposti e interdigitati. Se riuscissimo a vedere quali modificazioni subiscono le bande isotrope e anisotrope durante l'attività muscolare, forse potremmo conoscere come interagiscono fra

sarcomero I — linea Z — sarcomero II

Fig. 34. La linea Z dei m. alari degli insetti sembra derivare dalla sovrapposizione dei filamenti sottili di due sarcomeri adiacenti. Quando la sezione di taglio cade proprio sulla linea Z, al microscopio elettronico si vedono figure esagonali derivanti dall'interdigitazione di tre filamenti sottili da un lato e tre dall'altro.

loro i filamenti di miosina e di actina durante i processi di contrazione e di rilasciamento.

Questo è stato ottenuto con due metodi: immergendo le fibre muscolari in un liquido il cui indice di rifrazione consente di vedere al microscopio a contrasto di fase o a interferenza le variazioni delle bande durante la contrazione causata, per es. da uno stimolo elettrico, oppure usando miofibrille isolate fatte contrarre per aggiunta di ATP. Quest'ultimo metodo, detto anche del *m. glicerinato*, fu introdotto da Szent-Györgyi. Se si rimuove da un m., per es. dallo psoas di coniglio, una striscia di tessuto di ca. 2 mm di larghezza, si ottiene un fascio di fibre parallele della lunghezza di ca. 8 mm. Si pone il fascio di fibre in una soluzione acquosa di glicerolo al 50% e lo si tiene per alcuni giorni a 0 °C. Durante questo tempo, gran parte dell'acqua viene gradualmente rimossa dalle fibre muscolari insieme a ca. il 50% delle proteine solubili e a quasi tutte le sostanze a basso peso molecolare. Vengono distrutte anche le membrane: questo è molto importante perché le fibre non rispondono più alla stimolazione elettrica, ma diventano permeabili all'ATP. Il preparato così ottenuto, lavato, ridotto se necessario a dimensioni più piccole, può essere usato al posto del m. normale. Infatti le risposte indotte nel m. glicerinato per aggiunta di ATP (accorciamento o aumento della tensione) sono quantitativamente simili a quelle causate nel m. integro dalla stimolazione elettrica.

Con entrambi i metodi si è visto che, durante la contrazione, il sarcomero s'accorcia, ma l'ampiezza della banda anisotropa (banda A) non cambia. L'accorciamento del sarcomero, cioè, avviene a spese della diminuzione di ampiezza delle semibande I. Quando l'accorciamento del sarcomero raggiunge il 60% della lunghezza originaria, le bande I scompaiono del tutto e la banda A arriva a toccare le linee Z da entrambi i lati. Tutto ciò indica chiaramente che, durante la contrazione, i filamenti grossi di miosina che formano la banda A rimangono immobili e conservano la stessa lunghezza fino al massimo avvicinamento delle linee Z.

Nello stesso tempo si vede che la banda H, la quale è assai ampia nelle miofibrille stirate, si restringe fino a scomparire del tutto. Anzi, quando l'accorciamento è massimo, al posto della banda H compare una linea densa. Se si estrae la miosina dalle miofibrille contratte, si trova che questa linea densa è dovuta alla sovrapposizione dei filamenti sottili. Queste osservazioni indicano che, durante l'accorciamento, anche i filamenti sottili rimangono della stessa lunghezza e si avvicinano fino a toccarsi e a sovrapporsi al centro del sarcomero. Tutto avviene, cioè, come se, durante la contrazione, i filamenti sottili scorressero sui filamenti grossi.

Questi risultati sono stati confermati dall'analisi della diffrazione ai raggi X del m. glicerinato e contratto; essi hanno consentito di avanzare l'ipotesi dello slittamento dei filamenti sottili sui filamenti grossi durante l'accorciamento del m. Secondo questa ipotesi, la variazione di lunghezza del m. striato sarebbe il risultato di un processo mediante il quale i filamenti di actina vengono tirati dai filamenti di miosina senza che, peraltro, cambi minimamente la lunghezza sia degli uni che degli altri.

Teoria dello scorrimento

1. *Meccanica dello scorrimento.* – È stato ampiamente dimostrato che i ponti che sporgono dai filamenti grossi corrispondono alla meromiosina pesante, cioè a quella frazione globulare della molecola di miosina che ha la duplice proprietà di interagire con l'actina e di idrolizzare l'ATP. Fin dal primo momento si pensò che i ponti miosinici devono essere direttamente implicati, anche in senso meccanico, nello scorrimento dei filamenti sottili sui filamenti grossi.

Secondo il modello di H. E. Huxley, i ponti miosinici sono liberi di oscillare sul filamento grosso e di attaccarsi ai monomeri del filamento sottile. Quando uno di essi si lega a un monomero di actina e forma il complesso actomiosina, viene idrolizzata una molecola di ATP e l'energia che si libera induce nel ponte una modificazione conformazionale che trascina per un certo tratto il fila-

mento di actina. Subito dopo il ponte si stacca e ritorna nella posizione originaria.

Ogni filamento di miosina è circondato da 6 filamenti di actina e ogni filamento di actina da 3 filamenti di miosina. Sul filamento di miosina i ponti sono disposti a elica con un passo di 429 Å, e per ogni passo inviano ponti a 6 filamenti di actina. Ciò significa che ogni filamento di actina può reagire con i ponti trasversi di 3 filamenti di miosina e ogni filamento di miosina può trascinare 6 filamenti sottili (v. figg. 27 e 31).

I ponti miosinici del filamento grosso devono muoversi in direzione opposta rispetto alla regione mediana perché i filamenti di actina vengano portati verso il centro del sarcomero. Si calcola che il movimento di un ponte causa uno spostamento del filamento sottile di 100 Å e che per ogni ciclo attacco-distacco di tutti i ponti miosinici di una fibra muscolare questa s'accorcia di ca. l'1% della sua lunghezza originaria.

2. *Biochimica dello scorrimento.* – Il modello di Huxley è suffragato dai dati sperimentali di cinetica chimica ed enzimatica ottenuti *in vitro* sulla formazione del complesso actina-miosina e sull'attività ATPasica della miosina e dell'actomiosina.

L'idrolisi dell'ATP avviene sulla testa del ponte miosinico e procede in due fasi distinte. Innanzi tutto una molecola di ATP si lega alla proteina in un particolare sito della molecola e si forma il complesso M-ATP. La tendenza dell'ATP a legarsi alla miosina è così elevata che praticamente si può ritenere che nel m. intatto ogni ponte di miosina abbia una molecola di ATP legata.

L'ATPasi miosinica, di per sé, possiede un'attività assai bassa, ma viene fortemente aumentata in presenza di actina. La formazione di actomiosina sembra infatti avere effetto allosterico sul sito attivo dell'ATPasi, che, da enzima relativamente inattivo, diventa assai attivo. La seconda fase dell'idrolisi dell'ATP consiste nella trasformazione del complesso M-ATP in una forma intermedia che ha una grande tendenza a legarsi a un monomero di actina del filamento sottile e a formare il nuovo complesso A-M-ATP. È in questo momento che l'ATP si idrolizza rapidamente e l'energia che si libera è utilizzata per far ruotare il ponte trasverso determinando lo scorrimento del filamento sottile sul filamento grosso. Il meccanismo di trasduzione dell'energia chimica in energia meccanica non è noto nei suoi termini molecolari; probabilmente si tratta di una modificazione strutturale che avviene nell'estremità globulare del ponte miosinico.

Abbiamo visto che un singolo movimento del ponte produce solo un piccolissimo spostamento del filamento sottile. Il processo deve perciò ripetersi più di una volta. Ma perché ciò avvenga è necessario che il ponte di miosina si stacchi dall'actina, torni nella posizione di prima e si leghi di nuovo al filamento sottile. Che cosa provoca il distacco del ponte di miosina dall'actina, cioè la dissociazione dell'actomiosina?

Perché il ciclo si ripeta è necessario l'intervento di un'altra molecola di ATP che deve legarsi *senza essere scissa* alla testa di miosina giunta alla fine della corsa. È in questo momento che il legame fra actina e miosina si rompe, il ponte si stacca dal filamento sottile, torna alla posizione di prima ed è pronto a ricominciare il ciclo.

Il movimento di un ponte è, perciò, il risultato di tre interazioni fra miosina, actina e ATP.

1) *Attivazione dell'ATPasi miosinica.*

$$A + M\text{-}ATP \rightarrow A\text{-}M\text{-}ATP$$

Il complesso non attivato miosina-ATP sull'estremità del ponte miosinico si trasforma in una forma intermedia attivata che ha grande tendenza a legarsi con una molecola di actina del filamento sottile. Questo stadio dura un centesimo di secondo.

2) *Scissione dell'ATP e liberazione di energia.*

$$A\text{-}M\text{-}ATP \rightarrow A\text{-}M + ADP + P_i$$

Non appena la forma intermedia attivata si lega a una molecola di actina, l'ATP viene idrolizzato con liberazione di energia. Se la reazione avviene *in vitro*, l'energia si perde sotto forma di calore; nel m. essa è usata per il movimento del filamento sottile.

3) *Legame di un'altra molecola di ATP.*

$$A\text{-}M + ATP \rightarrow A + M\text{-}ATP$$

Subito dopo l'idrolisi, una nuova molecola di ATP si lega al complesso actina-miosina. In questo momento la testa di miosina si stacca dal filamento sottile e riforma il complesso miosina-ATP non attivato pronto a ricominciare il ciclo.

Nel m. integro, dove c'è abbondanza di ATP, questo stadio dura un millesimo di secondo: cioè la testa di miosina rimane legata al filamento di actina per un tempo brevissimo. Se, invece, l'ATP fa difetto, i ponti rimangono legati ai filamenti di actina sotto forma di actomiosina. È quello che si verifica dopo la morte nella rigidità cadaverica o *rigor mortis.* Alla morte cessa la produzione di ATP nelle cellule muscolari e di conseguenza i ponti non possono più staccarsi dai filamenti di actina. I filamenti spessi e quelli sottili diventano strettamente legati fra loro in senso trasversale onde la caratteristica rigidità del m. morto.

Riassumendo, l'ATP ha due ruoli fondamentali nella contrazione: movimento del ponte trasverso quando si idrolizza con liberazione di energia, e distacco del ponte dal filamento di actina quando si lega alla testa di miosina. Un terzo ruolo, che vedremo fra poco, è quello di richiamare gli ioni calcio nelle vescicole sarcoplasmatiche alla fine dell'accorciamento.

Accoppiamento eccitazione-contrazione

A questo punto rimane da chiedersi: data la presenza di tutti i componenti necessari per il movimento dei ponti trasversi (miosina, actina, ATP e ioni Mg^{2+}), perché i m. non sono in stato continuo di attività? I m., infatti, si contraggono solo quando la loro membrana plasmatica viene depolarizzata, da un impulso nervoso nel caso del m. scheletrico, da un ormone o da altro agente chimico se si tratta della muscolatura liscia, oppure dall'attività spontanea nel caso degli stessi m. lisci e del m. cardiaco.

Negli ultimi anni è stato dimostrato che, nel m. a riposo, i ponti di miosina sono impediti dal legarsi ai monomeri di actina dalla troponina e dalla tropomiosina e che questo impedimento è rimosso dagli ioni calcio quando, nel momento dell'eccitamento, invadono le miofibrille. Questo processo va sotto il nome di accoppiamento eccitazione-contrazione. Pur essendo basato su molti dati sperimentali biochimici, di microscopia elettronica, analisi ai raggi X, etc., il processo non è completamente noto nei suoi termini molecolari e i modelli che sono stati proposti sono ancora ipotetici.

1. *Rilascio del calcio dal reticolo sarcoplasmatico.* – L'importanza del calcio per la contrazione muscolare è nota da molto tempo. Nel 1949 L. V. Heilbrunn, studiando l'azione sul m. di un gran numero di sostanze che egli era riuscito a iniettare nelle fibre isolate, vide che la sola sostanza capace di indurre la contrazione in condizioni fisiologiche era il calcio; vide anche che, se si toglie il

calcio dal liquido di perfusione, i m. non si contraggono più. Anche se questa seconda prova è meno indicativa perché il calcio è assai importante per l'integrità delle membrane, Heilbrunn non esitò a suggerire che gli ioni calcio sono l'induttore fisiologico della contrazione muscolare.

Nel 1951 B. B. Marsh scoprì un fatto nuovo: questo A. trovò che, se si tratta un m. contratto con un estratto acquoso di m., cioè col supernatante ottenuto dopo omogeneizzazione e centrifugazione, il m. si rilascia. Si parlò, allora, di un *fattore rilasciante* non meglio identificato che era presente nell'estratto, finché H. Kumagai dimostrò che non si tratta di un enzima solubile, ma che la proprietà rilasciante era posseduta da un particolato cellulare che deriva dal reticolo sarcoplasmatico del m.

Si trovò, infatti, che i preparati di Marsh contenevano strutture vescicolari, che hanno una elevata attività ATPasica e sono capaci di rimuovere dal mezzo notevoli quantità di ioni calcio in presenza di ATP e di magnesio. Sia l'attività enzimatica che l'attività rilasciante delle vescicole sono abolite dalla fosfolipasi A; entrambe ricompaiono dopo aggiunta di lecitina.

Queste ricerche portarono all'attenzione l'importanza del reticolo sarcoplasmatico per il ruolo che esso può avere nella contrazione muscolare. L'ergastoplasma del m. è disposto tutt'altro che in maniera irregolare, ma consiste di un sistema continuo di vescicole che avvolgono ogni singola miofibrilla. Particolare importanza devono avere i tubuli T situati nelle triadi in corrispondenza delle linee Z (o ai lati della banda A) e che circondano come un canale continuo tutte le miofibrille. Ricordiamo anche che i tubuli T originano dalla membrana plasmatica; il lume dei tubuli rappresenta, perciò, la continuazione dello spazio extracellulare.

Il fatto che le fibre muscolari hanno, da una parte un sistema contrattile sensibile al calcio, dall'altra un sistema di membrane capaci di accumulare ioni calcio, ha portato a ritenere che il rilascio degli ioni Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmatico induca le miofibrille a contrarsi (abolendo l'inibizione esercitata dal sistema troponina-tropomiosina), mentre la scomparsa degli ioni Ca^{2+}, per il loro rientro nelle vescicole del reticolo, causi il rilasciamento.

I punti da dimostrare sono due: quando, e per effetto di quale agente, avviene il rilascio del calcio dalle vescicole del reticolo sarcoplasmatico? Esiste veramente nella fibra muscolare questo duplice processo di liberazione e rientro degli ioni calcio attraverso le membrane delle vescicole?

Per quanto riguarda il primo punto, si è visto che, se si applica con un elettrodo sottilissimo un debole stimolo elettrico alla superficie della fibra muscolare nel punto in cui si apre un tubulo trasverso, si ha una contrazione localizzata della fibra. Ciò suggerisce che il tubulo T trasmetta il potenziale di azione che si genera nel plasmalemma in corrispondenza della placca neuromuscolare, all'interno della fibra.

Per quanto riguarda il secondo punto bisogna dimostrare che il potenziale di azione così trasmesso causa un aumento rapido ma transitorio della concentrazione degli ioni calcio nelle miofibrille.

Nel m. dei vertebrati basta un aumento della concentrazione di ioni Ca^{2+} da 10^{-7} a 10^{-6} *M* per indurre un ciclo completo contrazione-rilasciamento. È ovvio che con i comuni metodi di analisi non è possibile evidenziare variazioni ioniche di questa entità, che, per giunta, durano una piccola frazione di secondo. Si è fatto ricorso, perciò, a metodi biologici specifici ed estremamente sensibili. Gli esperimenti ideati e realizzati sono un bellissimo esempio dell'aiuto che lo studio degli animali marini può dare alla fisiologia e alla medicina.

Dopo il 1960 i ricercatori pensarono di usare come test certe sostanze le cui proprietà cambiano quando vengono in contatto con gli ioni calcio e di registrare queste modificazioni nel momento preciso della contrazione. Alcuni risultati molto interessanti furono ottenuti usando la porpora di Tiro, il colorante rosso chiamato *murexide* che si estrae dalla ghiandola ipobranchiale del mollusco gasteropodo marino *Murex purpurea* e che cambia colore in presenza di ioni calcio. Se si tratta previamente il m. con metilsolfossido, un reattivo che rende le membrane più permeabili, quantità significative di murexide penetrano nelle fibre. È stato dimostrato, mediante registrazione spettrofotometrica, che la sostanza assorbita dalla fibra cambia rapidamente di colore nel momento della contrazione e torna bruscamente al colore iniziale prima ancora che la tensione abbia raggiunto il suo valore massimo.

Altri ricercatori tentarono di iniettare direttamente la sostanza rivelatrice del calcio nell'interno della fibra muscolare, ma occorrevano fibre di dimensioni ragionevoli. Le fibre muscolari dei vertebrati hanno un diametro che non supera i 100 μm di diametro. Si potrebbero usare le fibre muscolari dei crostacei, per es. di *Maja squinado* che sono molto più grandi, ma queste sono anche molto fragili e non consentono di misurare contemporaneamente la tensione che si sviluppa durante la contrazione.

Il problema sembrava giunto a un punto morto allorché il fisiologo americano E. Hoyle risolvette brillantemente il problema ricorrendo ai m. di balano, un crostaceo della sottoclasse dei cirripedi le cui specie del Pacifico sono molto più grosse di quelle del Mediterraneo. I m. dei balani usati da Hoyle avevano fibre lunghe ca. 4 cm e larghe più di 2 mm. Sono fibre muscolari giganti nelle quali si può introdurre agevolmente, mediante una micropipetta, qualsiasi indicatore del calcio. Inoltre, data la scarsità di tessuto connettivo, è facile ottenere fibre isolate, che, per essere provviste di un tendine sottile, si prestano bene anche per registrare la contrazione.

Hoyle ebbe un'altra brillante idea. Invece della murexide, egli pensò di usare l'*equorina*, una proteina prodotta dalla medusa *Aequorea aequorea* che diventa luminescente in presenza di ioni calcio. Quando è molestato, questo celenterato libera equorina, che, interagendo con gli ioni calcio dell'acqua di mare, emette una luce bluastra. La reazione è specifica ed è estremamente sensibile al calcio: bastano concentrazioni di 10^{-7} *M*, cioè dello stesso ordine di grandezza di quelle esistenti nella fibra muscolare eccitata.

È stato dimostrato che, se si inietta equorina in una fibra muscolare isolata di balano e si stimola la fibra, il fotomoltiplicatore registra un'emissione di luce che aumenta rapidamente fino a raggiungere un massimo e cade subito dopo che è cessato lo stimolo. Ciò indica chiaramente che, in seguito alla stimolazione, il calcio ionizzato aumenta nell'interno della fibra muscolare e che, nel corso della contrazione, esso viene riassorbito e sottratto all'equorina. Durante il processo l'equorina non viene distrutta; infatti il fenomeno si ripete ogni volta che si torna a stimolare la fibra (fig. 35).

2. *Il sistema troponina-tropomiosina.* – L'ipotesi che le molecole di tropomiosina legate per le estremità, siano situate nei due solchi delle catene di actina, fu avanzata nel 1969 da Ebashi e altri AA. giapponesi sulla base dei risultati di esperimenti *in vitro*. A distanza regolare di ca. 400 Å il filamento di tropomiosina forma un complesso con tre subunità di troponina (fig. 32). Gli stessi AA. suggerirono anche che la troponina funzioni come un in-

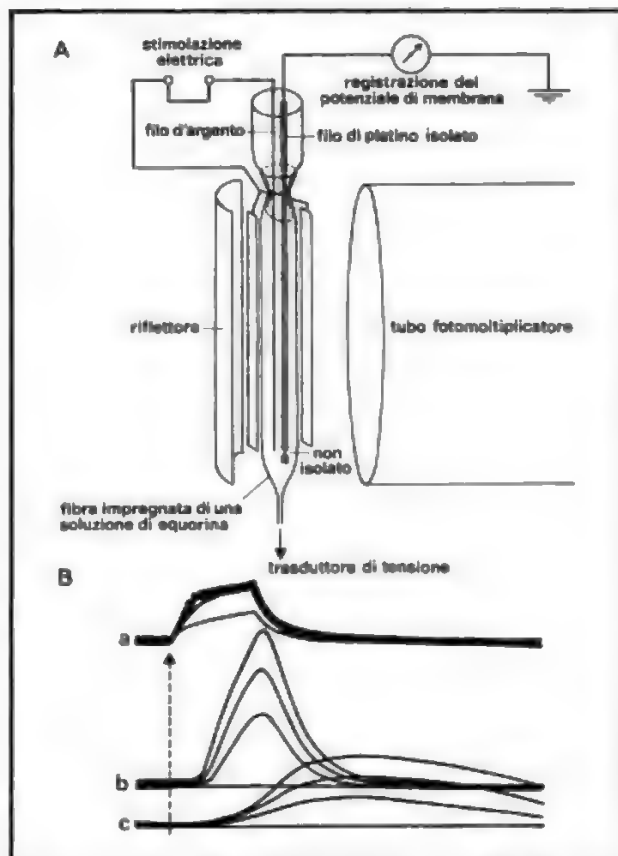



Fig. 35. *A*) Schema della strumentazione usata per la dimostrazione della liberazione di ioni calcio nella fibra muscolare eccitata. La fibra è stata incannulata e impregnata di una soluzione di equorina. Nella fibra sono stati introdotti gli elettrodi per la stimolazione elettrica e per la registrazione del potenziale d'azione. La contrazione è registrata mediante un trasduttore di tensione. *B*): a) variazione del potenziale di membrana; b) emissione di luce da parte dell'equorina precedentemente iniettata nell'interno della fibra muscolare; c) registrazione della contrazione. Si noti la sequenza temporale dei tre eventi. (*Da Le Scienze, 1970, ridisegnata*).

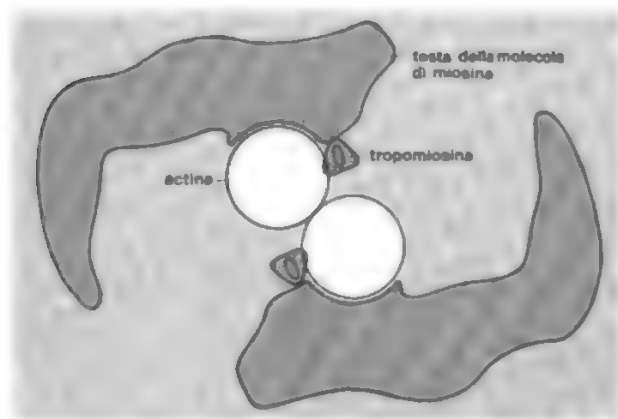



Fig. 36. Modello basato sui diffrattogrammi a raggi X che indica come, nello stato attivo, il filamento sottile si leghi alle teste della miosina. Nello stato di rilasciamento, le molecole di tropomiosina si trovano nella posizione indicata dai circoletti tratteggiati e bloccano così un sito specifico sul monomero di actina, impedendo la formazione del complesso actomiosina. (*Da C. Cohen, Le Scienze, 1976, ridisegnata*).

terruttore dipendente dagli ioni calcio: ogni volta che questi si legano a una subunità della troponina, si genera un segnale che viene trasmesso al sistema actina-miosina dalla tropomiosina, che funziona, perciò, da mediatore dell'informazione. Nel m. a riposo all'actina è impedito di combinarsi con i ponti di miosina perché il sito reattivo della molecola è mascherato dal sistema troponina-tropomiosina. Gli ioni calcio sbloccano questa inibizione e innescano così il processo della contrazione.

La dimostrazione che, quando il m. viene attivato, la tropomiosina si muove nel solco dell'actina, è stata ottenuta nel 1972 da H. E. Huxley mediante diffrazione ai raggi X del m. a riposo e del m. contratto. L'analisi dei diffrattogrammi ha mostrato infatti che, nello stato di riposo, la lunga molecola di tropomiosina è situata sul filamento di actina in prossimità del margine più esterno del solco. Quando il calcio, all'arrivo del potenziale di azione, si libera dalle vescicole e si lega alla troponina, si ha una modificazione conformazionale di questa proteina che fa spostare la tropomiosina più in profondità nel solco lasciando scoperto il sito di interazione actina-miosina. In condizioni di riposo, cioè, la tropomiosina bloccherebbe materialmente il sito attivo dell'actina per la formazione del complesso actomiosina; gli ioni calcio rimuovono questo blocco tramite la troponina (fig. 36).

Per comprendere l'esatto meccanismo molecolare dello sblocco esercitato dagli ioni calcio bisognerebbe conoscere la struttura tridimensionale della troponina e la sequenza aminoacidica della tropomiosina. Per quanto riguarda il secondo punto, sembra che nella tropomiosina ci siano sette regioni equivalenti in corrispondenza delle quali la molecola si può legare ad altrettanti monomeri di actina.

La troponina è formata da tre subunità aventi *in vitro* proprietà assai diverse. La subunità più grossa, chiamata TnT, è quella che si lega alla tropomiosina; la subunità minore TnI si lega all'actina ed è quella che può inibire l'interazione actina-miosina; la subunità più piccola lega gli ioni calcio ed è perciò chiamata TnC. Sulla base, anche qui, di dati cristallografici si può immaginare un modello in cui il legame del calcio alla subunità TnC causa una variazione strutturale del complesso troponina il cui risultato è la liberazione del sito attivo dell'actina mascherato dalla tropomiosina (fig. 37).

Nel m. a riposo, cioè quando la concentrazione degli ioni calcio è bassa, la subunità TnI è legata fortemente all'actina e mantiene la tropomiosina nella posizione di blocco impedendo l'attacco delle teste di miosina all'actina. Al momento dell'eccitamento, il calcio rafforza il legame fra la subunità TnC e le altre subunità della troponina mentre il legame fra TnI e actina si indebolisce. Il risultato finale è che la subunità TnT trascina la tropomiosina verso il solco scoprendo il sito reattivo dell'actina e sbloccando l'inibizione. Quando la concentrazione degli ioni calcio diminuisce, il complesso troponina-tropomiosina si allenta, la subunità TnI si lega di nuovo strettamente all'actina e la tropomiosina torna a mascherare il sito attivo per la formazione di actomiosina.

Riassumendo, gli eventi che portano alla contrazione avvengono nella seguente successione temporale:

1) depolarizzazione della membrana plasmatica della fibra;

2) propagazione dell'onda di depolarizzazione nel sistema dei tubuli trasversi;

3) liberazione degli ioni calcio dalle vescicole terminali del reticolo sarcoplasmatico;

4) legame degli ioni calcio con la subunità TnC della troponina;

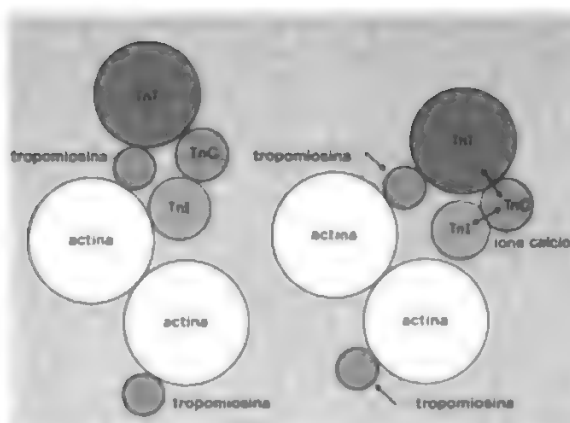



Fig. 37. Modello della regolazione della contrazione muscolare ad opera della tropomiosina e delle subunità di troponina (TnI, TnC, TnT). *A sinistra*, nello stato di riposo, la subunità troponina T si lega alla tropomiosina e la subunità inibitoria si lega all'actina; la concentrazione del Ca^{+2} è bassa e il legame tra le subunità di troponina è relativamente debole. *A destra*, nello stato attivo. Quando la concentrazione del Ca^{2+} supera un livello critico il legame fra le subunità di troponina è rafforzato e quello fra TnI e actina è indebolito: la tropomiosina si inserisce profondamente nel solco dell'actina esponendo il sito al quale si può legare la miosina. (*Da C. Cohen, «Le Scienze», 1976, ridisegnata*).

5) spostamento della tropomiosina nel solco dell'actina e liberazione del sito di legame con la miosina;

6) attivazione dell'attività ATPasica della miosina, idrolisi dell'ATP, movimento del ponte e slittamento del filamento sottile sul filamento grosso;

7) fissazione di una molecola di ATP sul ponte miosinico e distacco di questo dal filamento sottile;

8) ritorno del ponte nella posizione originaria e ripetizione del ciclo;

9) rientro del calcio nelle vescicole sarcoplasmatiche a opera della pompa del calcio;

10) ripristino dell'inibizione esercitata dal sistema troponina-tropomiosina.

L'energia per la contrazione

Da quanto è stato detto fino ad ora, risulta che l'energia immediata per la contrazione deriva dall'idrolisi dell'ATP. Con ciò, però, il problema del rifornimento di energia per la contrazione muscolare è tutt'altro che risolto. Basti pensare che il gastrocnemio di rana, per es., contiene, approssimativamente, 3 μM di ATP per grammo di tessuto, che bastano appena per una decina di contrazioni semplici. Eppure questo m. è capace di contrarsi più di 1000 volte in presenza di ossigeno, senza rifornimento di alcuna sostanza energetica dall'esterno. Da dove deriva l'ATP, e quindi l'energia necessaria per il mantenimento dell'attività muscolare?

Lavoisier fu il primo ad interpretare correttamente le ossidazioni biologiche quando affermò che il metabolismo animale è qualitativamente e quantitativamente eguale alla combustione. Nel secolo successivo le conclusioni di Lavoisier furono ampiamente confermate.

Gli studi che hanno portato alla scoperta della fonte di energia per la contrazione muscolare sono cominciati nella seconda metà del secolo scorso e sono durati per più di cento anni coprendo quattro periodi che, storicamente, si ricordano come periodo pre-ac. lattico, periodo dell'ac. lattico, periodo del fosfageno e periodo dell'ATP.

1. *Periodo pre-ac. lattico.* – Verso la metà del secolo scorso Berzelius scoprì che nel m. affaticato compare ac. lattico. Il significato di questa scoperta rimase ignorato per molto tempo, anche perché si riteneva allora che fossero le proteine e non i carboidrati la sorgente dell'energia muscolare. Si credeva, infatti, che durante la contrazione il miogeno (come era chiamato il componente proteico del m.) venisse degradato ad anidride carbonica, acqua e urea.

Questa teoria cominciò a vacillare quando nel 1865 due ricercatori tedeschi, A. Fick e J. Wislicenius (che erano anche alpinisti) analizzarono, dopo una scalata, la propria urina e videro che essa non conteneva più urea che in condizioni di riposo. Questa osservazione spostò l'attenzione sui carboidrati come sorgente di energia e indusse a ritenere che, durante la contrazione, fosse il glicogeno muscolare ad essere idrolizzato in glicoso. Però tutti i tentativi per dimostrare che nel m. affaticato si forma ac. lattico risultarono ambigui perché anche i m. a riposo, ordinariamente, contenevano ac. lattico.

2. *Periodo dell'ac. lattico.* – Il periodo dell'ac. lattico comincia nel 1907 con le classiche ricerche di W. M. Fletcher e F. G. Hopkins. Il successo di questi AA. fu dovuto all'osservazione che era necessario evitare la benché minima stimolazione del m. durante i processi di fissazione e di estrazione. Solo così essi riuscirono a dimostrare inconfutabilmente che, mentre il m. a riposo non contiene ac. lattico, questo compare in quantità abbondanti nel m. affaticato. Queste ricerche furono seguite a breve distanza dalla scoperta che l'ac. lattico si forma dal glicogeno. Cominciò, allora, una lunga serie di studi in Germania ad opera di Meyerhof, Parnas, Embden sulle reazioni della glicolisi e sulla formazione dell'ac. lattico, e in Inghilterra, a opera di Hill, sulla misura dell'energia sviluppata durante la contrazione.

Hill dimostrò che il m. sviluppa la stessa quantità di calore se lo si fa contrarre sia in presenza che in assenza di ossigeno. Ciò indica che le reazioni che avvengono durante la contrazione non sono reazioni ossidative, e parve ragionevole assumere che l'energia necessaria per la contrazione derivi dalla glicolisi.

3. *Periodo del fosfageno.* – L'ipotesi che la formazione dell'ac. lattico fosse la fonte di energia per il m. rimase indiscussa per una ventina di anni. Ciò, non solo perché tutti i dati sperimentali sembravano appoggiarla, ma anche perché non si conosceva alcuna altra sostanza che potesse prendere il posto dell'ac. lattico.

Verso il 1930 furono resi noti due risultati sperimentali che suscitarono molta emozione nel mondo scientifico. Embden dimostrò che l'ac. lattico non compare nel m. *durante* la contrazione ma *subito dopo*. L'energia necessaria, perciò, non può essere fornita dalla glicolisi. Contemporaneamente, Lundsgaard trovò che il m. avvelenato con ac. monoiodoacetico continua a contrarsi come il m. normale. Come è noto, l'ac. monoiodoacetico inibisce la gliceraldeide-fosfato-deidrogenasi e arresta perciò il processo glicolitico a mezza strada. Anche questo dato dimostra che la glicolisi, di per sé, non può fornire l'energia per la contrazione muscolare.

L'emozione, però, durò poco perché lo stesso Lundsgaard vide che il m. trattato con ac. monoiodoacetico continua, sì, a contrarsi, ma perde *fosfocreatina*. Questa sostanza, chiamata anche *fosfageno*, era stata scoperta anni prima nel m.; era stato anche visto che la maggior parte del fosforo muscolare si trova legato in forma organica a questa sostanza.

La scissione della fosfocreatina in creatina e ac. fosforico è una reazione esotermica in cui si liberano 12 kcal. Sembrò ragionevole, perciò, ammettere che, non solo nel m. avvelenato con ac. monoiodoacetico, ma in tutti i m., l'energia per la contrazione è data dall'idrolisi della fosfocreatina, mentre la glicolisi fornisce l'energia per la resintesi del composto.

La fosfocreatina si trova nei m. di tutti i vertebrati e di alcuni invertebrati. In questi ultimi, però, il fosfageno più diffuso è la *fosfoarginina*. Negli ultimi anni sono stati isolati e identificati numerosi composti guanidinici che hanno la funzione della fosfocreatina nella contrazione: negli anellidi la fosfoglicociamina in *Nereis diversicolor*, la fosfotauroclamina in *Arenicola*, il fosfoguanidil-etil-serina-fosfato (o lumbricina) in *Lumbricus*; nei sipunculidi è stata trovata la fosfoipotaurociamina in *Phascolosoma blainvilli* e *Phascolosoma elongatum* mentre, nei policheti, *Ophelia neglecta* contiene fosfoguanidil-etil-metil-fosfato. Nella tab. VII sono riportate le formule chimiche di questi composti.

TAB. VII. COMPOSTI GUANIDINICI PRESENTI COME FOSFAGENI NEGLI ANIMALI

Composto	Formula
Creatina	$H_2N—C(=NH)—N(CH_3)—CH_2—COOH$
Arginina	$H_2N—C(=NH)—NH(CH_2)_3—CH(NH_2)—COOH$
Glicociamina	$H_2N—C(=NH)—NH—CH_2—COOH$
Taurociamina	$H_2N—C(=NH)—NH(CH_2)_2—COOH$
Guanidil-etil-serina-fosfato	$H_2N—C(=NH)—NH(CH_2)_2—O—P(=O)(OH)—O—CH_2—CH(NH_2)—COOH$
Guanidoetil-metil-fosfato	$H_2N—C(=NH)—NH—(CH_2)_2—O—P(=O)(OH)—O—CH_3$

Nel fosfageno il gruppo aminico della guanidina è legato all'ac. fosforico.

Non si conosce la ragione né il significato di questa grande diversità di fosfageni in questi gruppi di invertebrati.

4. *Periodo dell'ATP.* – Sempre intorno al 1930, cioè subito dopo l'isolamento del fosfageno, fu scoperto nel m. l'ac. adenosintrifosforico o ATP. Si vide anche che l'ATP partecipa come coenzima alla glicolisi e che l'idrolisi della sostanza in ADP e fosfato inorganico avviene con liberazione di ca. 7 kcal. L'importanza dell'ATP nella contrazione muscolare, però, fu compresa più tardi quando Lohmann scoprì che la fosfocreatina non viene idrolizzata se non in presenza di ADP, secondo la reazione:

$$\text{fosfocreatina} + \text{ADP} \rightarrow \text{creatina} + \text{ATP}.$$

Questa scoperta ebbe notevoli conseguenze perché sposta ancora più a monte il problema della sorgente di energia per la contrazione. Infatti, perché la fosfocreatina possa fornire energia, è necessario che sia già avvenuta l'idrolisi dell'ATP. È questa, perciò, e non l'idrolisi del fosfageno, la fonte immediata dell'energia utilizzata per la contrazione muscolare.

Riassumendo, l'ordine sequenziale degli eventi chimici che portano alla liberazione dell'energia necessaria per la contrazione muscolare è esattamente il contrario della successione temporale secondo la quale quegli eventi sono stati scoperti. Quando il m. viene eccitato, si ha l'idrolisi dell'ATP che fornisce l'energia per l'interazione fra miosina e actina. Questa reazione è immediatamente seguita da quella fra fosfocreatina e ADP, cioè dalla resintesi dell'ATP. Successivamente, quando il m. si è rilasciato, la demolizione dei carboidrati diventa importante per la resintesi del fosfageno (fig. 38).

Muscolo cardiaco

Le basi molecolari della contrazione del m. cardiaco sono sostanzialmente eguali a quelle del m. scheletrico. Anche il miocardio è una struttura altamente specializzata per trasformare l'energia chimica in energia meccanica, e l'energia utilizzata è quella che deriva dall'idrolisi dell'ATP.

Il sistema di miofibrille nel m. cardiaco è organizzato allo stesso modo che nel m. scheletrico. Durante l'accorciamento e lo sviluppo della tensione, il sarcomero subisce le stesse modificazioni: avvicinamento delle linee Z e riduzione, fino alla scomparsa, della banda H e delle semibande I. La miosina è il componente del miofilamento grosso e il miofilamento sottile è formato per tutta la sua lunghezza da due catene di actina F avvolte ad elica, nel cui solco sono alloggiate le molecole di tropomiosina. Anche nella fibra muscolare cardiaca la troponina è composta di tre subunità: il complesso si ripete regolarmente ogni 7 monomeri di actina sul filamento sottile, alla distanza di 385 Å.

L'accorciamento della fibra muscolare cardiaca è, quindi, il risultato dello scorrimento del filamento di actina su quello di miosina come nel m. scheletrico. Il legame fra eccitamento e contrazione è rappresentato anche qui dagli ioni calcio che si liberano dalle vescicole sarcoplasmatiche e rimuovono l'inibizione esercitata dal complesso troponina-tropomiosina sul sistema actina-miosina.

Ad eccezione dell'actina, per la quale pare che non esistano differenze fra m. cardiaco e m. scheletrico, le altre proteine, come le catene leggere della miosina e le subunità TnT e TnI della troponina, differiscono per il peso molecolare e la composizione aminoacidica. Le attuali conoscenze sul meccanismo e sulla regolazione della contrazione non consentono di attribuire un significato funzionale specifico a queste diversità di composizione.

Le differenze fisiologiche principali che esistono fra m.

cardiaco e m. scheletrico riguardano essenzialmente la presenza, nel cuore, del tessuto nodale autoeccitabile e del tessuto di conduzione; una quantità assai maggiore di mitocondri fra le miofibrille; e, soprattutto, la morfologia delle fibre contrattili propriamente dette. Queste ultime differiscono dalle fibre muscolari scheletriche per essere in stretto contatto fra loro mediante le giunzioni note come *dischi intercalari*. La fibra muscolare cardiaca non è un'unità cilindrica distinta e separata dalle altre, ma si biforca ed entra, con le terminazioni, strettamente in contatto con le fibre adiacenti formando una fitta rete tridimensionale che funzionalmente si comporta come un grosso sincizio. Mentre, nel m. scheletrico, il raccorciamento e lo sviluppo della tensione variano proporzionalmente al numero di unità motrici che sono stimolate dagli impulsi nervosi, la contrazione cardiaca segue la legge del tutto o nulla proprio perché la depolarizzazione che si genera nel tessuto nodale si trasmette da una fibra all'altra attraverso i dischi intercalari a bassa resistenza elettrica (v. sopra).

Altre differenze riguardano il sarcolemma e i tubuli trasversi del sarcoplasma. Sia nel cuore che nel m. scheletrico le fibre muscolari sono rivestite dal sarcolemma. Questo, al microscopio elettronico, appare formato da almeno due strati: il plasmalemma di 70-90 Å, che corrisponde alla classica membrana di natura lipoproteica, e

Fig. 38. Vie metaboliche per rigenerare l'ATP durante la contrazione muscolare. La via più importante è la fosforilazione ossidativa dell'ADP nei mitocondri. Il m. possiede però altre vie metaboliche per risintetizzare l'ATP dall'ADP. Una prima via si ha con una reazione di transfosforilazione, questa reazione è catalizzata dall'enzima miochinasi che trasferisce una molecola di ac. fosforico da una molecola di ADP ad un'altra formando ATP e AMP. Una seconda via utilizza l'enzima fosfocreatinchinasi che rigenera una molecola di ATP catalizzando il trasferimento di una molecola di ac. fosforico da un composto fosforilato presente nella fibra muscolare, la fosfocreatina, all'ADP. Un ultimo processo è la glicolisi anaerobica. (*Da A. Berkaloff et al., 1970, ridisegnata*).

un rivestimento più spesso (500 Å), che è formato di mucopolisaccaridi, glicoproteine e residui di ac. sialico. Questo strato, chiamato *glicocalice*, è carico negativamente e ha grande importanza per legare i cationi. Infatti, se si rimuove il glicocalice mediante, per es., neuraminidasi, non si ha più scambio di ioni calcio attraverso la membrana.

A intervalli regolari, sul sarcolemma appaiono delle piccole fossette, le caveole, che sono il punto in cui il plasmalemma si invagina dando origine ai tubuli trasversi, che, come abbiamo visto, decorrono fra le vescicole terminali del reticolo sarcoplasmatico (triadi) e avvolgono le miofibrille. Mentre, però, nel m. scheletrico i tubuli T si trovano alle estremità della banda A, nel m. cardiaco essi decorrono a livello delle linee Z dei sarcomeri. Inoltre, nelle fibre muscolari cardiache i tubuli trasversi hanno un diametro assai maggiore e non sono vuoti, ma il materiale del glicocalice si infiltra nel lume e lo riempie per tutta la sua lunghezza (fig. 39).

Per quanto riguarda il reticolo sarcoplasmatico, anche nella fibra muscolare cardiaca esso consiste di tubuli e vescicole che avvolgono le miofibrille. A differenza, però, del m. scheletrico, dove i tubuli decorrono parallelamente e si aprono nelle cisterne, nel m. cardiaco essi hanno un andamento irregolare rispetto all'asse della fibra e formano, piuttosto, una specie di rete intorno alle miofibrille. Nonostante ciò, anche qui il reticolo sarcoplasmatico è il sito primario di immagazzinamento degli ioni calcio. Il rilascio del calcio innesca la contrazione e il rientro nelle vescicole causa il rilasciamento.

L'ATPasi calcio-dipendente, cioè l'enzima che opera la pompa del calcio nella membrana delle vescicole sarcoplasmatiche, ha un'elevatissima affinità per il calcio e consente un rapido trasporto sia al momento del rilascio che a quello del rientro. Oltre l'ATPasi, che è una proteina intrinseca della membrana, partecipano al trasporto del calcio anche la *calsequestrina* e altre proteine estrinseche che hanno una grande affinità per il calcio.

Muscolo liscio

Quando, verso il 1960, fu avanzata l'ipotesi dello slittamento dei miofilamenti di actina su quelli di miosina per spiegare il meccanismo della contrazione muscolare, si ritenne che essa non potesse essere valida per il m. liscio. Infatti, la fibra muscolare liscia non contiene miofibrille. Essa è chiamata così perché non ha la caratteristica striatura a bande e le linee trasversali birifrangenti dovute alla ripetizione regolare dei miofilamenti spessi e sottili nel sarcomero delle miofibrille del m. striato. In effetti, al microscopio elettronico la fibra muscolare liscia appare ricca di miofilamenti sottili, ma sembrava che i filamenti grossi fossero completamente assenti. In seguito è stato però dimostrato che questi ci sono ma sono molto più labili dei filamenti grossi delle fibre striate. È stato visto che anche la miosina è presente nel m. liscio. La differenza fondamentale consiste nel fatto che i filamenti di actina e di miosina, pur essendo orientati parallelamente alla direzione dell'asse della fibra, non sono organizzati a formare unità ripetitive come il sarcomero del m. scheletrico e del cuore. I filamenti grossi sono anche provvisti dei ponti trasversi, ma questi sembrano avere la stessa polarità: pare, cioè, che siano orientati nella stessa direzione. Anche se non si conosce chiaramente in che modo i filamenti di actina interagiscano con quelli di miosina, si ammette generalmente che il meccanismo dello scorrimento sia operante anche nella contrazione del m. liscio.

Fig. 39. Rappresentazione schematica del tubulo trasverso nella fibra muscolare cardiaca (*A*) e nella fibra del m. scheletrico (*B*). Sono indicate la pompa sodio-potassio nella membrana plasmatica e la pompa del calcio nelle membrane del reticolo sarcoplasmatico. (*Da Adams e Schwartz, 1980, ridisegnata*).

Nel m. liscio non c'è un reticolo sarcoplasmatico così altamente differenziato come nel m. striato. Mancano i tubuli trasversi e il sistema di vescicole che formano le triadi. Non essendoci le miofibrille, al microscopio elettronico il reticolo sarcoplasmatico appare distribuito assai irregolarmente nel citoplasma. È difficile immaginare che esso sia la sede di accumulo e di trasporto degli ioni calcio, cioè che esso partecipi all'accoppiamento eccitazione-contrazione. Il m. scheletrico può contrarsi anche se il calcio manca nel liquido extracellulare perché gli ioni calcio che sono necessari per innescare la contrazione provengono dalle cisterne terminali del reticolo sarcoplasmatico. Il m. liscio, invece, non si contrae se il calcio non è presente nel mezzo esterno. Si ritiene, infatti, che nella fibra muscolare liscia il trasporto del calcio avvenga a livello della membrana plasmatica. Le fibre muscolari lisce hanno un diametro di pochi micrometri (2-20 μm); esse, cioè, sono assai più piccole delle fibre muscolari scheletriche. Per questo il calcio può diffondere rapidamente nell'interno della fibra anche in assenza di tubuli trasversi.

Per quanto riguarda la composizione chimica, il m. liscio differisce da quello striato per la minore quantità e per il diverso contenuto percentuale delle proteine contrattili e di regolazione. Manca la troponina.

La miosina ammonta a ca. 20 mg per g di cellule contro 62 mg per g del m. scheletrico (tab. VIII). Dato che i ponti miosinici sono i siti in cui si sviluppa la tensione durante la contrazione, una minore quantità di miosina dovrebbe significare minor numero di ponti, e di conseguenza minore tensione. Invece, il m. liscio è capace di sviluppare la stessa tensione del m. striato. Questa anomalia si può forse spiegare con la maggiore lunghezza dei filamenti grossi e sottili, o con una diversa disposizione spaziale dei miofilamenti. Si sa pochissimo sul ciclo di attacco e distacco dei ponti nel m. liscio, ma la differenza più rilevante è che il ponte miosinico rimane attaccato al filamento di actina per un tempo assai maggiore che nel m. striato.

Il contenuto di actina, invece, è assai maggiore nel m. liscio che nel m. striato. La muscolatura delle arterie contiene 50 mg per g e quella degli altri organi (esofago, trachea, intestino) ca. 28 mg per g in confronto a 22 mg per g del m. scheletrico. La differenza diventa ancora più evidente se si confronta il rapporto actina-miosina fra i due tipi di m.: 2,6 e 1,5 per i m. lisci delle arterie e di altri organi contro 0,36 per il m. scheletrico. L'elevato contenuto di actina si riflette sul contenuto in tropomiosina, anch'esso più elevato nel m. liscio.

L'assenza di troponina pone il grosso problema di conoscere quale sia il meccanismo che opera l'accoppiamento eccitazione-contrazione. All'inizio delle ricerche si ammise che anche nel m. liscio fosse presente un sistema del tipo troponina-tropomiosina, più per analogia con quanto veniva dimostrato per il m. striato che per prove dirette. Nel 1975, A. Szent-Györgyi e coll. fecero l'im-

TAB. VIII. CONTENUTO IN PROTEINE CONTRATTILI E DI REGOLAZIONE DI VARI MUSCOLI LISCI DEL MAIALE (mg PER g DI PESO FRESCO)
(da D. M. Cohen e R. A. Murphy, 1978)

	Miosina	Actina	Tropomiosina	Actina/Miosina	Actina/Tropomiosina
Vasi sanguigni:					
carotide	19,8	48,5	13,5	2,6	3,5
aorta toracica	18,3	40,9	12,5	2,3	3,7
coronaria (ramo anteriore discendente)	20,6	60,6	16,0	2,9	3,4
Altri organi:					
esofago	22,1	30,4	7,7	1,5	4,2
trachea	16,7	25,1	7,2	1,5	3,5
intestino					
(fibre circolari)	19,4	29,0	7,8	1,6	3,8
(fibre longitudinali)	16,8	29,2	7,4	1,7	4,0
utero	22,5	23,9	8,1	1,1	3,5
Media vasi sanguigni	19,6	50,0	14,0	2,6	3,5
Media altri organi	19,5	27,5	7,7	1,5	3,8
Muscolo scheletrico	62,0	22,0		0,36	

portante scoperta che, nel m. adduttore dei molluschi bivalvi, il calcio si lega a due catene leggere della miosina. Ciò indicava che, nel m. liscio, il meccanismo di regolazione non consiste nell'interazione fra le proteine del filamento sottile (troponina, tropomiosina e actina) ma è una proprietà della molecola di miosina e che in esso devono intervenire fattori che modificano il filamento grosso invece del filamento sottile.

Quando si volle applicare questo concetto al m. liscio dei vertebrati, si vide, però, che la situazione non è così semplice. Nel m. scheletrico l'attività ATPasica Mg^{2+}-dipendente dell'actomiosina non è influenzata dagli ioni calcio. Come abbiamo visto, essa è inibita dal sistema troponina-tropomiosina; gli ioni calcio aboliscono questa inibizione. Invece, l'attività ATPasica del m. liscio diminuisce, fino a scomparire del tutto, man mano che si purifica la miosina e ricompare solo se vengono aggiunti ioni calcio. È ovvio, perciò, che, affinché il calcio operi nel meccanismo di regolazione, sono necessari fattori addizionali e che questi fattori devono agire direttamente sulla molecola di miosina.

Che nel m. liscio esistano fattori simili alla troponina del m. scheletrico è da escludere perché le subunità TnT e TnI non sono state mai trovate e la subunità TnC, che qualche A. ha creduto di identificare, altro non è che la *calmodulina* presente in tutte le cellule eucariote.

Allo stato attuale si ritiene che l'accoppiamento eccitazione-contrazione consista nell'attivazione dell'ATPasi Mg^{2+} a opera del calcio, e che questa attivazione possa avvenire in due modi: o con l'intervento di un sistema chiamato *leiotonina*, oppure mediante la fosforilazione delle catene leggere, di p. m. 21.000, della miosina.

La leiotonina è una proteina scoperta da S. Ebashi nel 1977. Secondo questo A., essa è localizzata nel filamento sottile in quantità 1 : 100 rispetto all'actina. Più recentemente è stato dimostrato che questa proteina è formata di due subunità: la leiotonina A e quella C, aventi, rispettivamente, p.m. di 80.000 e 18.000. La subunità C rassomiglia molto alla calmodulina.

Il meccanismo d'azione della leiotonina non è noto. Poiché essa è attiva in quantità così piccole rispetto all'actina, è difficile che possa avere un ruolo strutturale come la troponina del m. striato; è più probabile che abbia, invece, una funzione catalitica.

Più accreditata è l'ipotesi della fosforilazione per il controllo della contrazione nel m. liscio. Questa ipotesi si basa sui seguenti dati sperimentali: *a*) le due catene leggere della miosina sono fosforilate da una miochinasi specifica (2 moli di fosfato per mole di miosina); *b*) la fosforilazione delle catene leggere avviene solo in presenza di ioni calcio a concentrazione fisiologica, cioè eguale a quella necessaria per iniziare la contrazione del m. liscio; *c*) la fosforilazione causa l'attivazione, da parte dell'actina, dell'ATPasi Mg^{2+} della miosina; *d*) esiste una fosfatasi che stacca i gruppi fosforici dalle catene leggere di miosina e riporta il sistema allo stato di riposo.

Secondo D. J. Hartshorne, che è il più autorevole sostenitore della teoria della fosforilazione, il ciclo contrazione-rilasciamento del m. liscio avverrebbe in tre tempi, come è schematizzato nella fig. 40, e cioè nei tre tempi seguenti.

1) La miosina è fosforilata dalla miochinasi in presenza di ioni calcio. Questa è la fase preliminare, essenziale perché possa aver luogo la contrazione.

2) In presenza di actina la miosina fosforilata forma il complesso actomiosina. Cominciano i cicli ripetitivi di idrolisi enzimatica dell'ATP che causano la successione di

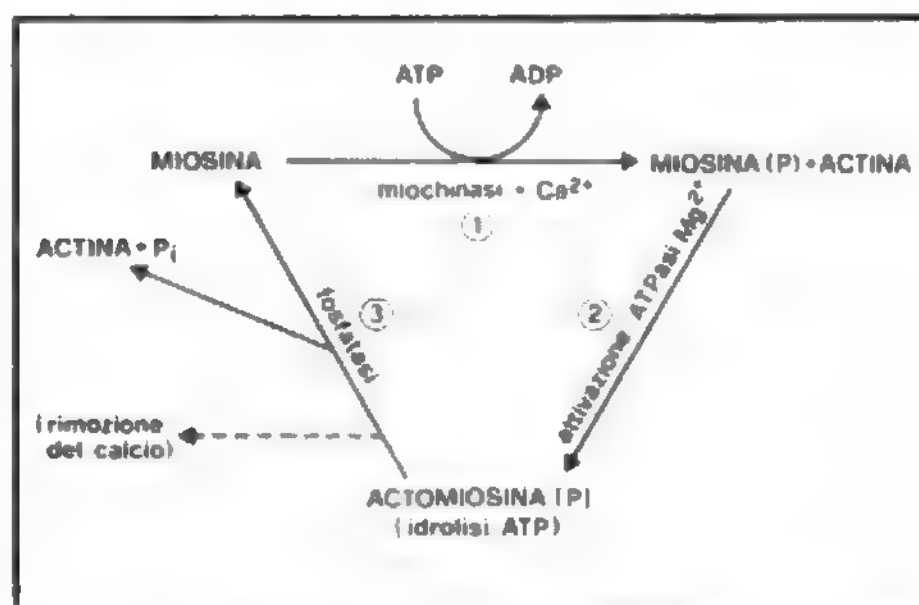



Fig. 40. I tre tempi del meccanismo di regolazione della contrazione del m. liscio secondo la teoria della fosforilazione. (*Da D. J. Hartshorne, 1980, ridisegnata e modificata*).

attacco e distacco dei ponti. In questa fase si verificano l'accorciamento del m. e lo sviluppo della tensione.

3) Rimozione degli ioni calcio nelle vescicole del reticolo sarcoplasmatico, oppure, più probabilmente, mediante trasporto attivo attraverso la membrana plasmatica. La miochinasi diventa inattiva per l'assenza di calcio e la fosfatasi stacca i gruppi fosforici dalle catene leggere di miosina. L'actomiosina si dissocia e il m. si rilascia.

Bibliografia

Adams R. J., Schwartz A., *Chest*, 1980, **78**, 123.
Berkaloff A. *et al.*, *La cellula: fisiologia*, 1970, Mondadori, Milano.
Carlson F. D., Wilkie D. R., *Muscle Physiology*, 1974, Prentice Hall, Englewood Cliffs.
Cohen C., *Le Scienze*, 1976, **90**.
Cohen C., Caspar D. L. D. *et al.*, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1972, **37**, 1.
Ebashi S., *Ann. Rev. Physiol.*, 1976, **38**, 293.
Hartshorne D. J., *Chest*, 1980, **78**, 140.
Honig C. R., *Am. J. Physiol.*, 1979, **236**, 705.
Hoyle G., *Le Scienze*, 1970, **23**.
Tada M., Yamamoto T., Tonomura Y., *Physiol. Rev.*, 1978, **58**, 1.
Tonomura Y., *Muscle Proteins, Muscle Contraction and Cation Transport*, 1973, Univ. Park Press, Baltimore.
Zierler K. L., *Mechanism of Muscle Contraction and Its Energetics*, in Mountcastle V. B., *Medical Physiology*, 1978, Mosby, St. Louis.

FRANCESCO GHIRETTI

FISIOPATOLOGIA E PATOLOGIA GENERALE

SOMMARIO

Patologia generale della fibra muscolare striata: criteri generali

Il punto di arrivo dello sviluppo del tessuto muscolare scheletrico è quello del formarsi di elementi sinciziali plurinucleati, le fibre muscolari, immersi in un tessuto connettivo trofico e di sostegno ben vascolarizzato e collegati tutti con il sistema nervoso motorio per mezzo delle placche motrici e della fibra nervosa corrispondente. Alcune fibre muscolari specializzate fanno parte integrante di organi nervosi sensitivi (fusi neuromuscolari), importanti per il coordinamento funzionale del m. come organo. Ma a parte queste ultime (e altre) connessioni nervose di natura sensitiva e quindi afferenti, la connessione efferente motoria è parte integrante del modo di essere e dell'esistenza stessa della fibra muscolare striata arrivata al termine del suo sviluppo, il quale appunto comporta, pena la completa involuzione del tessuto, lo stabilirsi della connessione o *giunzione neuromuscolare* (V. NEUROMUSCOLARE GIUNZIONE). Tale giunzione non è infatti solo il mezzo strutturale attraverso il quale è possibile la funzione specifica dei m. scheletrici, ma è anche contemporaneamente il mezzo strutturale del mantenimento in efficienza e del continuo adattamento dell'apparato funzionale delle fibre, la cui operatività è appunto quella funzione specifica. Quest'ultimo aspetto del rapporto nervo-m. è detto anche azione trofica del nervo sul m. e si aggiunge, modulandola, all'azione trofica generica del sangue circolante nei capillari sanguiferi dell'interstizio muscolare e a quella più specifica esercitata dagli ormoni e da alcuni di questi in particolare.

Si è visto che la differenziazione dei vari tipi di fibre è largamente neurodipendente e si può anticipare che anche la patologia muscolare avrà momenti etiopatogenetici molto differenziati, in parte neurodipendenti in parte autoctoni, cioè propriamente muscolari.

Infatti, a parte i vari meccanismi (molti si devono ancora cominciare a studiare) con i quali si realizza l'azione trofica sul m. dei grandi sistemi di correlazione neurormonale dell'organismo, è un fatto noto da lungo tempo che tutta la fisiologia, e quindi la patologia, del tessuto muscolare è inconcepibile astraendo da questi sistemi di correlazione, ma soprattutto da quello rappresentato dal sistema nervoso: fibra nervosa motoria e gruppo di fibre muscolari scheletriche, sulle quali essa si sfiocca e termina, costituiscono una unità sovracellulare funzionale, l'*unità motoria* (V. MOTORIO SISTEMA), in seno alla quale vi è reciproca integrazione funzionale. Questa vale per ogni tessuto o gruppo cellulare che sia direttamente sottoposto alla correlazione nervosa attraverso le terminazioni nervose, ma particolarmente per il tessuto muscolare, nel quale ogni elemento cellulare costitutivo ha una speciale connessione nervosa, la placca motrice.

In altri termini, la vita fisiologica della fibra muscolare al completo sviluppo dipende dalla vita fisiologica del neurone motorio o motoneurone (l'insieme costituito dal motoneurone e dal gruppo di fibre muscolari a esso connesse può esser chiamato *neuromione*). Vi è anche un'influenza inversa dell'esistenza e della vita fisiologica delle fibre muscolari sull'esistenza e la vita fisiologica del motoneurone; del resto anche i vari neuroni all'interno del sistema nervoso si influenzano reciprocamente dal punto di vista trofico.

Recentemente A. Cangiano (1979) ha messo in evidenza rapporti trofici in senso lato anche tra fibre nervose afferenti (sensitive) del m. e fibre muscolari.

Esiste dunque una patologia generale della fibra muscolare striata dipendente da: 1) perdita dell'integrità neuromionica (alterazione del corpo cellulare, o pirenoforo, del motoneurone, interruzione lungo il nevrite o sua degenerazione, alterazione della placca motrice o giunzione neuromuscolare); 2) modificazioni funzionali dello stesso tratto nervoso del neuromione che provochino un'interruzione del passaggio verso il m. dello stimolo specifico o di ogni altra eventuale correlazione trofica tra le due parti del neuromione o, all'opposto, un'accresciuta e talora esagerata prestazione funzionale del neuromione (come avviene nell'allenamento fisiologico, ma anche in altre ipertrofie funzionali collegate a un fatto patologico), la quale, specularmente, deve essere accompagnata da un accresciuto, anziché diminuito, effetto trofico.

Esiste però anche la possibilità di una patologia muscolare autoctona, cioè quella in cui il punto di partenza etiopatogenetico risiede o si fa sentire (ha il suo punto di attacco) primitivamente nella sostanza propria della fibra muscolare, nei suoi apparati endocellulari specifici che realizzano la contrazione muscolare o il rilasciamento che ne segue, o in quelli che provvedono al rifornimento o alla ridistribuzione dell'energia e alla realizzazione degli eventi biochimici inerenti, oppure al mantenimento di una determinata struttura di membrana, etc.

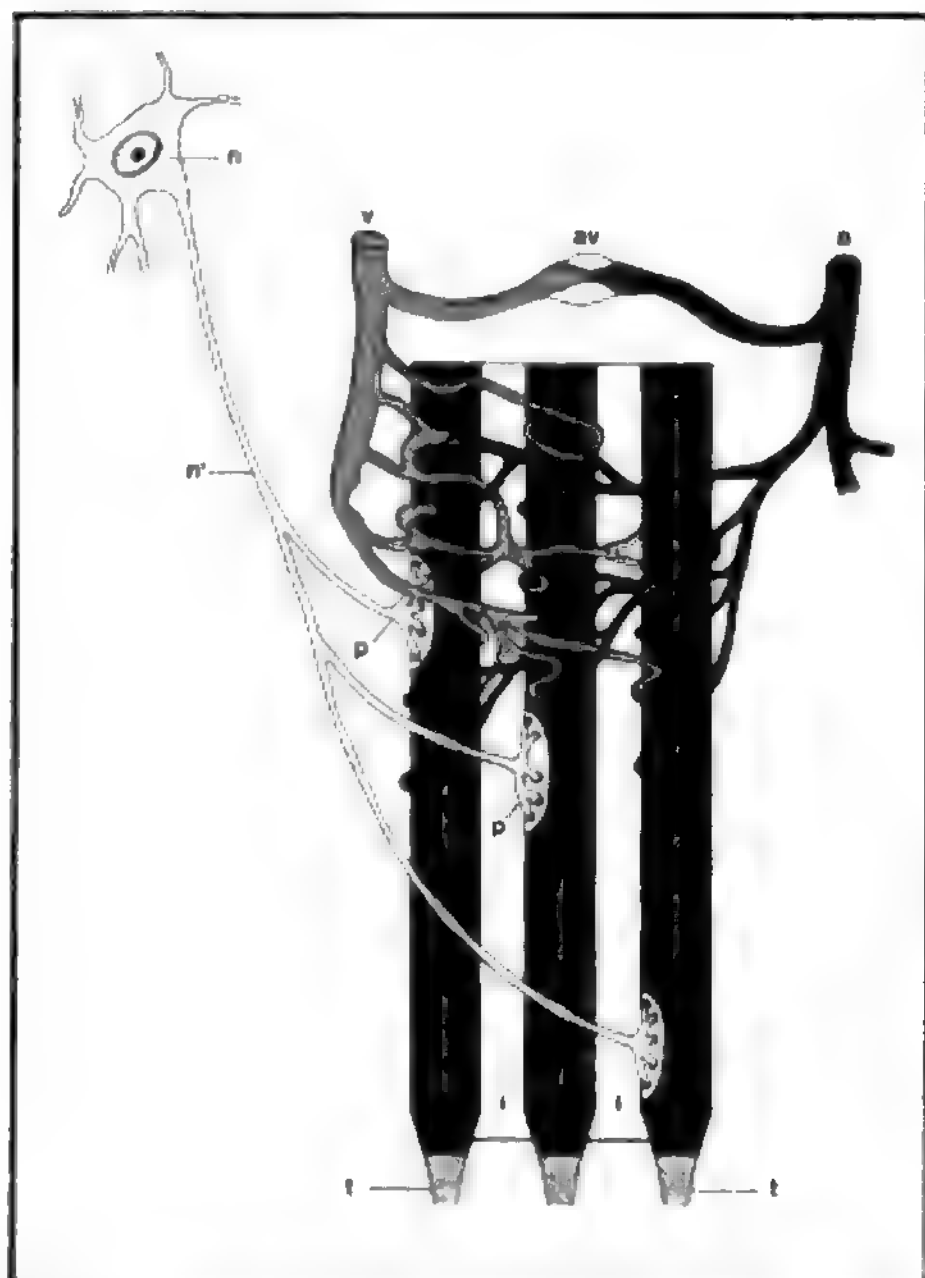



Fig. 41. Schema sinottico sulla patogenesi delle malattie muscolari. Con n è rappresentata una cellula nervosa motoria; una lesione di questa (ad es., la sua scomparsa, come nella poliomielite) provoca la degenerazione del nervo e quindi l'atrofia delle fibre muscolari (m). Con n' è indicato, invece, il nervo periferico, un'interruzione del quale (per es. da taglio) o una sua lesione (per es. da neurite tossica) è ugualmente seguita da atrofia delle fibre muscolari corrispondenti. Con p sono indicate le placche motrici, organi di congiunzione istofunzionale neuromuscolare; vi sono lesioni di queste placche (avvelenamento da tossina botulinica, alterazioni da anticorpi, etc.) che portano a temporanee o episodiche o permanenti alterazioni funzionali delle fibre muscolari (rilasciamento patologico, miastenia, etc.). Con a è indicata un'arteria, il sangue della quale passa nei capillari che circondano le fibre per raccogliersi poi in una vena (v); av designa un'anastomosi arterovenosa; tutte queste strutture sono alla base patogenetica di quelle forme di malattia o di sofferenza muscolare causate da fattori circolanti con il sangue (squilibri endocrini, fattori tossici o tossinici, virus, anticorpi, squilibri quantitativi e qualitativi della nutrizione generale, vitaminici, etc.) e anche semplicemente da cattivo funzionamento della circolazione (miopatie ischemiche). Con i si indica il tessuto interstiziale alle fibre il quale può essere causa di alterazione patologica secondaria di queste (nelle flogosi, nelle situazioni autoimmuni, etc.); questo tessuto interstiziale connettivo e adiposo può finire per sostituire le fibre che via via vengono a scomparire per effetto di estrema atrofia o degenerazione. Infine, con t sono indicate le connessioni tendinee delle fibre muscolari; il taglio dei tendini, provocando un non uso dei m., ne induce anche l'atrofia.

Non va dimenticato, infatti, che la sintesi o sinfisi del neuromione è evento relativamente tardivo nella storia evolutiva del tessuto muscolare. Da principio le fibre muscolari si sviluppano indipendentemente da ogni connessione nervosa (hanno cioè un trofismo indipendente), e lo stesso può dirsi del motoneurone. Le colture di cellule muscolari o di cellule nervose dimostrano che la differenziazione cellulare specifica non aspetta la connessione dell'unità motoria per organizzarsi ed evolversi fino a un certo suo stadio anche apparentemente completo: sono il mantenimento di questa differenziazione e la sua modulazione nei confronti dei bisogni funzionali che non possono essere attuati — almeno apparentemente — senza l'apporto nervoso.

Schematicamente (fig. 41) si può perciò dire che del neuromione può alterarsi primitivamente il tratto nervoso (fino alla parte neuronica della placca), e ne conseguiranno alterazioni funzionali e morfologiche secondarie nella fibra muscolare; oppure può alterarsi primitivamente il tratto muscolare, e conseguiranno (ma con minore evidenza e a maggior distanza di tempo) alterazioni funzionali e morfologiche del motoneurone. È, e sempre più sarà, di grandissima importanza pratica poter stabilire per ogni malattia muscolare il luogo dell'attacco etiopatogenetico.

Così la distribuzione delle lesioni visibili o rivelabili a seconda dei tipi di fibre (che sono neurodipendenti) può essere una utile indicazione, salvo considerazioni limitative che faremo, per accertare se la *noxa* abbia agito tramite la parte nervosa del neuromione o indipendentemente da quella.

Va poi ricordata la possibilità che una patologia muscolare sia dovuta ad alterazioni primitivamente in tutto esistenti fuori dal neuromione, localizzabili cioè nell'ambiente comune sia al suo tratto nervoso, sia al suo tratto muscolare, ossia nel connettivo interstiziale e vascolare nel quale sono immersi e lavorano tutti i neuromioni. Una tale modificazione del mezzo esterno e comune ai neuromioni (infezioni, infiammazioni, agenti tossici e tossinici, alterazioni circolatorie, attacchi immunopatologici, tumori) può però influire in modo diseguale sui due tratti del neuromione, anche perché il tratto nervoso potrà essere solo parzialmente coinvolto, in quanto tutta la sua parte centrale o periferica, ma ancora lontana dal m., non è necessariamente compresa nel processo, oppure perché la sensibilità dei due tratti del neuromione alla medesima condizione morbosa esterna può variare. Ma anche a livello degli elementi propriamente muscolari una stessa *noxa* di origine esterna può incidere in qualche modo diverso sulle fibre, a seconda che queste siano del tipo 1 o lento o del tipo 2 o rapido.

Nel complesso, in questi casi emerge però più una patologia generale del m., in quanto organo composito, piuttosto che una patologia generale della fibra muscolare striata, come particolare espressione della «patologia cellulare».

Va infine considerato che ogni nostra indagine sulla sequenza degli eventi patogenetici concludentisi nell'alterazione cellulare e nella disfunzione morfologicamente, fisiopatologicamente e clinicamente rilevabile, non consente definitive conclusioni fino a che non si sia accertato quale sia il primo anello della catena di quegli eventi. Così, di un'alterazione che risulti sotto tutti quegli aspetti primitiva della fibra muscolare, non è detto che il suo primo movente si debba trovare necessariamente dentro la fibra stessa: quell'alterazione può essere invece la reazione, sia pure peculiare e specifica della fibra muscolare, a un difetto generale dell'organismo, per es. metabolico o conseguente alla deficienza o mancanza di un enzima ubiquitario o pressoché ubiquitario.

Le atrofie muscolari

Come si vede alle voci ATROFIA e CELLULARE PATOLOGIA, una definizione compendiosa di atrofia in patologia generale è quella di una diminuzione di volume (ipotrofia), o anche scomparsa (atrofia completa), degli elementi cellulari di un tessuto, pur rimanendo, almeno per lungo tempo, inalterato il loro numero; le diminuzioni nel nu-

mero delle cellule di un tessuto sono invece definite ipoplasia (aplasia quando manchi del tutto il tessuto in questione); una distinzione netta tra processi atrofizzanti e processi ipoplastici non sempre è possibile e giustificata, poiché spesso dipende dal livello della gerarchia strutturale organismica a cui si osservano i fenomeni.

Comunque, alla precedente definizione di atrofia viene comunemente aggiunta la seguente motivazione: causata da vari fattori, i quali però sostanzialmente si traducono in un deficiente apporto nutritivo al tessuto (atrofia da cattiva circolazione, da compressione, da inanizione, atrofia senile, etc.).

Ora, anche il tessuto muscolare scheletrico è in grado di dimostrare molto chiaramente fenomeni di atrofia per tutte le suaccennate cause, le quali in definitiva rappresentano vari modi attraverso i quali l'apporto nutritivo diviene insufficiente. Anzi, essendo quello muscolare un tessuto «perenne», cioè non verificandosi durante la vita postnatale un aumento numerico delle fibre muscolari, queste possono solo diminuire (o aumentare) di volume, ma non di numero, a meno che la diminuzione volumetrica atrofica sia portata all'estremo limite di una riduzione assoluta di singole fibre; oppure queste possono scomparire non a seguito di un processo atrofico, bensì per degenerazione più o meno rapida della loro sostanza.

Ma ciò che più interessa in questo settore è il fatto che il tessuto muscolare rappresenta un ottimo esempio (ma certamente non il solo) di possibilità di involuzione atrofica per effetto del non uso, per la soppressione della connessione nervosa o come espressione di una deficienza ormonica.

Tutte queste cause non tanto aggiuntive, ma anzi molto centrali e importanti, di atrofia non sono subito e chiaramente svincolabili da un certo costante impatto del fattore nutritivo-metabolico: esso è presente quasi per definizione nel concetto di «non uso» ed è latente in quello di stimolazione ormonica per un certo tipo di sviluppo e di metabolismo; ma lo sforzo interpretativo che qui si deve fare è quello di enucleare i fattori specifici non meramente nutrizionali che condizionano il trofismo delle fibre muscolari striate, essendo queste dipendenti dall'esistenza, dal trofismo, dal grado e tipo di funzionamento del tessuto nervoso coinvolto nella sinfisi neuromionica, ed essendo anche — particolarmente in alcuni settori delle masse muscolari — dipendenti dalle correlazioni ormoniche.

Prima di passare a definire le più specifiche forme di atrofia del tessuto muscolare è necessario ritornare sul concetto stesso di trofismo o, meglio, di azione trofica esercitata sulle varie cellule nella gerarchia organismica attraverso i mezzi di correlazione interna, legati d'altronde alla fisiologia stessa di quelle cellule, cioè al loro modo di funzionare secondo la loro collocazione nella gerarchia medesima.

Una distinzione sottile, che però talora può divenire evanescente, è quella che per ogni elemento cellulare o raggruppamento di questi in tessuti, o addirittura per ogni organo e apparato, esiste una funzione specifica (contrazione muscolare, filtrazione e riassorbimento renale, produzione di ormoni, di enzimi, di cellule sessuali, digestione, riassorbimento ed elaborazione assimilativa degli alimenti, reattività ed elaborazione neuropsichica nella vita di relazione, etc.), la quale si realizza solo in quanto esiste un substrato strutturale (macro-, micro-, submicroscopico) che si modifica (le funzioni sono le strutture nel tempo); ma proprio per questo sorge il problema: il mantenimento di quelle strutture a quale attività è affidato?

La funzione specifica, esercitandosi, può essere essa stessa prodotto della messa in moto di un meccanismo (che è anche struttura) e insieme mediazione conservatrice del meccanismo stesso? Oppure occorrerà distinguere per ogni cellula o insiemi di cellule l'attività specifica (prodotto del meccanismo, come per es., la contrazione del m.) da un'altra attività generica la quale mantiene il meccanismo sempre completamente strutturato e in efficienza costante?

Gli elementi strutturali subcellulari dell'organismo vivente sono tutti a vita media relativamente breve (anche se molto variabile) e tutti devono essere continuamente rinnovati. Alcuni AA. vedono la distinzione tra attività specifica e attività trofica come collegabile al fatto che la funzione specifica comporta un deterioramento o consumo del meccanismo e che l'azione trofica consiste nel ricupero dello stato di nuova disponibilità funzionale. Tutto il problema sta quindi nel vedere se tale ricupero sia automaticamente assicurato dai processi di *feedback* della funzione specifica stessa o se invece richieda un concorso funzionale più vasto, come è presumibile dal fatto che anche la struttura generica della cellula è impegnata nella prestazione funzionale specifica ed è quella struttura generica che assicura continuamente il mantenimento delle strutture specifiche, ricevendo segnali da queste e convogliandoli verso il DNA.

Nel caso del m. tale problema generale si traduce nella seguente formulazione: il rapporto nervo-m. che realizza la funzione specifica del neuromione è anche un rapporto trofico, nel senso che lo stesso mantenimento delle strutture contrattili e la loro continua ridisponibilità a nuove contrazioni, dopo esaurite le precedenti, dipende dalla presenza del nervo e non solo dal generico rifornimento di nutrimenti da parte della circolazione sanguigna? E se tale è la situazione, l'aspetto trofico del rapporto neuromionico è scindibile da quello che realizza la funzione specifica?

Lo studio della patologia delle atrofie muscolari fornisce qualche risposta a questi quesiti.

Varie forme di atrofia muscolare

La vecchia espressione che la funzione crea l'organo, corretta poi in quella che la funzione mantiene l'organo, è apparentemente molto bene esemplificata nel caso del m.: buona parte delle involuzioni atrofiche dei m. dipende o comunque è legata a una soppressione o riduzione della loro funzione specifica. Tuttavia, le fibre muscolari possono andare incontro ad atrofia per altri motivi più generici e comuni: 1) per una riduzione graduale e non drastica della circolazione sanguigna (altrimenti, come si verifica nell'ischemia grave e acuta, si possono avere fatti di necrosi e morte massiccia di masse muscolari); 2) come partecipazione a un generale processo di decadimento organismico, espressione cioè di un'alterazione metabolica generale, come nella senescenza, nelle cachessie, nei portatori di tumori; 3) si hanno atrofie e degenerazioni in molte malnutrizioni (anche non legate a uno stadio cachettico); 4) atrofie da malattie interstiziali con ispessimento e prevalenza del connettivo circondante le fibre (il che però riporta alla patogenesi da cattiva irrorazione sanguigna); 5) si hanno atrofie muscolari per deficienze o comunque squilibri ormonici, le quali in alcuni casi assumono carattere specifico per particolari m.

Riassumendo, possiamo elencare: atrofia ipoevolutiva; atrofia da denervazione, da tenotomia, da immobilizzazione o non uso; atrofia senile; atrofia ischemica; atrofia cachettica e da neoplasie; atrofia malnutritiva; atrofia endocrina.

1. *Atrofia ipoevolutiva.* – Vi sono casi, nell'uomo, di ipoevoluzione delle fibre muscolari, le quali si presentano

già alla nascita, o successivamente, molto piccole di diametro anche se di normale struttura (fig. 42). Si tratta dei casi di ipotonia congenita benigna che regrediscono spontaneamente. Altri casi, invece, riguardano profonde alterazioni e regressioni del sistema nervoso.

2. *Atrofia da denervazione, da tenotomia e da immobilizzazione*. – Il taglio del nervo produce rapida atrofia; ma anche il taglio del tendine (tenotomia) e la semplice immobilizzazione del m. sono in grado di produrre abbastanza presto atrofia. È evidente che non solo la presenza del nervo è necessaria per lo stato trofico del m., ma è necessario anche che gli impulsi alla contrazione portati dal nervo abbiano l'effetto di una contrazione efficace per un lavoro.

Infatti un m. soltanto tenotomizzato, se riceve ancora gli impulsi dal motoneurone, e per molti m. ad azione rapida ciò si verifica, si contrae ugualmente, ma è una contrazione solo isotonica senza sviluppo di tensione poiché non viene spostato, per la resezione del tendine, alcun segmento scheletrico (si sposta solo la massa muscolare e il lavoro compiuto è minimo). Per i m. a fibre prevalentemente di tipo lento, nei quali gli stati di contrazione sono largamente determinati dagli impulsi afferenti (sensitivi) che partono dalla stessa compagine muscolare (organi sensori come i fusi neuromuscolari) dando via via informazione dello stato di tensione al momento, la tenotomia si traduce, in qualche misura, anche in una denervazione senza lesione del nervo, poiché il taglio del tendine e il rilasciamento del m. mettono fuori funzione quei sensori e quindi anche la risposta contrattile via fibre efferenti motrici.

Sulla importanza generale della denervazione anche afferente sui fenomeni di atrofia da deficit motorio ha insistito recentemente A. Cangiano.

Nel caso dell'immobilizzazione del m. (per es. nelle ingessature) l'atrofia, oltre alla parte dovuta a eventuali concomitanti fatti vascolari, è dovuta sia a un'eccessiva tensione isometrica se il m. viene stimolato, sia a una graduale rinunzia in rapporto alla contrazione dell'arto immobilizzato.

Nell'atrofia da denervazione e in quella da tenotomia la concomitanza di un fattore vascolare (deficiente irrorazione) è esclusa, sia perché non vi è ragione di riflessi vasomotori ischemizzanti (m. tenotomizzato), sia perché anche dopo denervazione la circolazione capillare appare semmai aumentare e non diminuire, almeno da principio.

Dunque sembra che tutta l'attività specifica e il compimento del lavoro specifico siano necessari per il trofismo del m. Occorre però domandarsi: l'atrofia da denervazione è fisiopatologicamente uguale a quella da tenotomia in cui il nervo permane, e il disuso è solo dovuto all'impossibilità di realizzare la tensione e il lavoro? Ora è noto che esistono cospicue differenze tra i due tipi di atrofia. Sono differenze fisiopatologiche, biochimiche e strutturali.

Nell'atrofia da denervazione i processi di modificazione strutturale, i quali non sono da principio tutti regressivi, sono assai più rapidi che non nell'atrofia da tenotomia, anche se l'andamento dell'atrofia è vario a seconda del tipo di m. (m. a tipo tonico o a tipo clonico, e questo rapido o lento) e ancora più a seconda della specie animale; alcune modificazioni biochimiche che intervengono nell'atrofia da denervazione non si verificano invece, o non nella stessa misura, nei m. solo tenotomizzati. L'atrofia da denervazione comporta a un certo momento anche la degenerazione della placca motrice, dopo di che il m. entra in quello stato che si chiama di fibrillazione (serie di contrazioni fascicolari a turno nelle varie fibre, denunziate all'elettromiografo da potenziali molto ravvicinati), dovuta a una abnorme e diffusa sensibilità del m. all'acetilcolina, che è il mediatore chimico dell'impulso nervoso verso il m.; invece il m. tenotomizzato non ha fibrillazione. Dopo la fibrillazione il m. denervato subisce processi degenerativi più che atrofici.

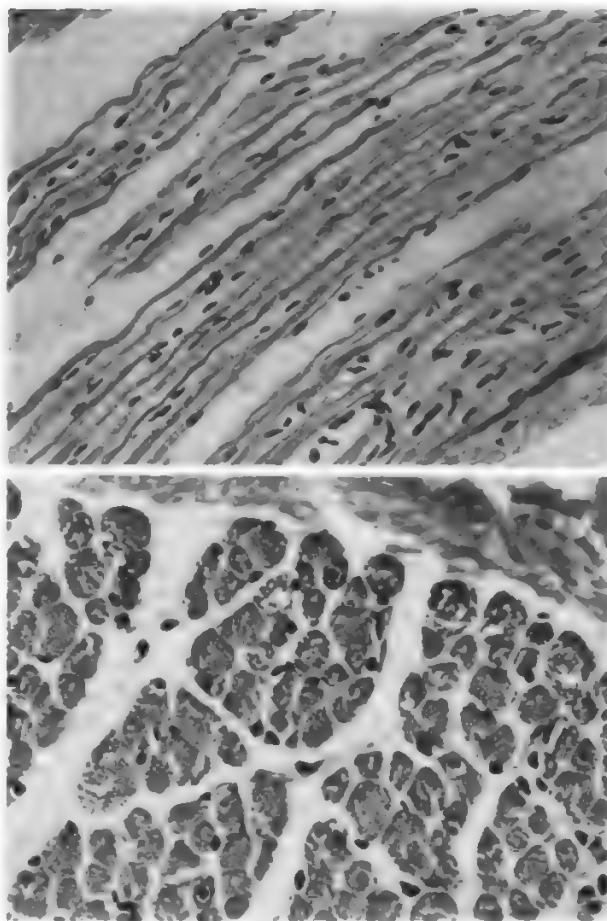



Fig. 42. Ipotonia congenita benigna. *In alto*: ipoevoluzione delle fibre muscolari dimostrata dalla loro uniforme sottigliezza in sezione longitudinale. *In basso*: sezione trasversa in cui si osservano altresì diversi nuclei in posizione centrale, segno, anche questo, di ipoevoluzione. Notare nella microfoto inferiore il netto disegno delle sezioni trasverse delle miofibrille. (*Osservazioni I. Mussini e M. Aloisi*).

Rimane il problema di sapere se la presenza del nervo, che è dunque condizione di normale trofismo muscolare solo se il m. riesce a sviluppare un congruo lavoro, influisce troficamente sul m. attraverso lo stesso mediatore chimico della contrazione, cioè l'acetilcolina, oppure anche in altro modo.

I sostenitori di un'azione trofica disgiunta da quella specifica portano l'argomento che la sola attività contrattile del m., quale è ottenibile in un m. denervato sostituendo allo stimolo nervoso una stimolazione elettrica ripetuta e periodica secondo date frequenze, se è capace di frenare il processo atrofico, non è però capace di eliminarlo alla lunga (pur ammettendo che è difficile simulare in modo dettagliato con la stimolazione elettrica la normale stimolazione nervosa).

Un argomento in favore dell'ipotesi che la mediazione biochimica per il trofismo sia affidata, oltre che all'acetil-

colina, anche ad altre sostanze provenienti dal nervo, sarebbe quello che gli effetti della denervazione sembrano tanto più ritardati quanto più è lungo il moncone periferico del nervo reciso: come se dal moncone seguitasse a fluire nel m. il mediatore biochimico responsabile dell'azione trofica, anche nell'assenza della funzione specifica.

Ma la questione è ancora completamente aperta poiché si hanno indicazioni di un effetto trofico dovuto alla semplice tensione sperimentalmente provocata in un m. anche denervato. Non sembra in ogni modo che il sistema nervoso simpatico abbia una diretta importanza nell'influenza trofica sul m.

Invece, secondo Cangiano, i soli prodotti della degenerazione delle fibre nervose afferenti possono indurre sulla membrana della fibra quegli stessi (o molti dei) cambiamenti caratteristici della denervazione motoria: sensibilità diffusa all'acetilcolina, la quale coincide fisiopatologicamente con la fibrillazione.

Reversibilità dell'atrofia da denervazione. – Le condizioni per il ripristino del trofismo del tessuto muscolare dopo denervazione e per la ricostruzione delle strutture endocellulari perdute sono almeno due: 1) che non sia passato troppo tempo dalla denervazione; 2) che siano disponibili nuove fibre nervose motrici e le fibre muscolari vengano reinnervate con lo stabilirsi di nuove placche motrici.

Infatti le fibre estremamente atrofizzate sono alterate anche nei meccanismi fondamentali per il ricupero, e quindi irrecuperabili anche se dovesse arrivarvi un nuovo nervo; d'altra parte la rigenerazione del moncone periferico di un nervo motore tagliato richiede tempo e avviene solo in condizioni favorevoli e dopo la completa degenerazione del tronco periferico rimasto isolato dal centro trofico (le cellule nervose nel neurone). La condizione più importante è che le nuove fibre che rigenerano in continuità con le vecchie del moncone centrale giungano facilmente al m. corrispondente: ciò è ottenibile quando i due monconi nervosi vengono chirurgicamente ravvicinati e i loro involucri risuturati. Allora il tempo impiegato dalle nuove fibre nervose per raggiungere quelle muscolari è minore ed è possibile che queste si trovino ancora in condizioni di ripristino.

La pratica di provvedere a rallentare il processo atrofico dei m. denervati mediante ripetute stimolazioni elettriche sostitutive è appunto intesa a mantenere il massimo possibile di reversibilità del processo in attesa dell'arrivo della parte nervosa del neuromione che realizzerà integralmente la reversione.

Naturalmente le cose sono diverse nell'atrofia da semplice tenotomia o da immobilizzazione, nei quali casi il ricupero è solo condizionato dall'effettiva ripresa della funzione muscolare efficace, o per il ristabilimento della connessione tendinea e lo sviluppo della tensione corrispondente o per rimozione dell'ostacolo alla contrazione.

Come si è accennato (v. MUSCOLARE TESSUTO), molto importante è stato lo studio dell'effetto differenziale della denervazione e della reinnervazione (anche artificiale e crociata) sui vari tipi di fibre e quindi anche della estensione e della qualità del ripristino del mosaico di fibre in una rigenerazione muscolare in presenza o in assenza di un nervo disponibile (v. col. 2262, *rigenerazione del tessuto muscolare*).

L'intento più generale di queste ricerche era quello di vedere se le diverse caratteristiche strutturali, istochimiche, biochimiche e fisiologiche dei due tipi di fibre (anche in m. più largamente misti) dipendessero dal tipo di innervazione, cioè dalle caratteristiche dei motoneuroni. In effetti si è potuto osservare, specialmente dal punto di vista istochimico e fisiologico, che si ha una (parziale) inversione di comportamento dopo scambio dei nervi. Un tale esperimento, peraltro molto suggestivo, è stato variamente ripetuto e confermato, anche se i suoi limiti interpretativi sono ancora oggetto di discussione. Sembra (U. Carraro) che le fibre a tipo rapido (tipo 2) possano sopravvivere più a lungo alla denervazione senza andare incontro a completa atrofia. Il condizionamento dei tipi di fibre è dimostrabile anche mediante stimolazione diretta delle fibre denervate secondo frequenze diverse opportunamente scelte (T. Lømo).

3. *Atrofia senile.* – Vi è una marcata atrofia dei m. scheletrici nell'avanzata senilità. Anche il miocardio partecipa all'atrofia muscolare senile. Fattori vascolari e ormonici oltre che genericamente metabolici entrano certamente in gioco, mentre il processo è così lento e graduale da sfuggire a un'analisi approfondita. Nei casi invece ove i fatti vascolari o quelli metabolici o le modificazioni ormoniche relative all'avanzare dell'età acquistano rilevanza particolare (senilità patologica), la loro incidenza sullo stato dei m. sarà maggiore e il quadro patologico più accentuato e acuto.

4. *Atrofia ischemica.* – Anche qui l'ischemia (ridotta irrorazione sanguigna) produrrà atrofia se graduata nel tempo e non spinta oltre un certo grado. Altrimenti la risultanza più comunemente osservabile è la degenerazione oppure la necrosi.

5. *Atrofia cachettica, atrofia dei portatori di neoplasie.* – La prima è un'espressione, nel m., dello stato generale dell'organismo e può avere le origini più varie, ove fondamentale è però l'alterazione metabolica e malnutritiva che determina o accompagna lo stato cachettico, a cui si aggiunge un'atrofia da non uso per l'adinamia generale del soggetto. Un caso particolare è quello dei portatori di tumori nei quali, a parte le alterazioni regressive atrofiche o degenerative locali del tessuto muscolare se invaso dal tumore (nel qual caso la genesi è chiara e immediata), si può verificare uno stato di sofferenza muscolare abbastanza generalizzato e indipendente dalla presenza locale del tessuto neoplastico, traducentesi in fenomeni di atrofia e anche di degenerazione: è una delle tante forme di miopatia da cause esterne al m.

6. *Atrofia malnutritiva.* – Oltre a una generica sofferenza muscolare per iponutrizione cronicizzata (carenza di calorie), la quale è concomitante a uno stato di ipotrofia generale di molti organi e tessuti (non ugualmente però: il miocardio e il tessuto nervoso sono più autoprotetti, e anche tra i m. scheletrici la risposta è diversa in vari m.), vi è anche da considerare l'effetto di specifiche carenze alimentari: di vitamine (C, B_1, B_2, E), di determinati cationi (K, Mg, Na, Ca) e di altre sostanze che risultano importanti in modo particolare per il modo di essere e di funzionare delle fibre muscolari. La carenza di Vit. E in molte specie (quelle che non la sintetizzano) è causa di gravissimi danni muscolari, ma questi sono rapidamente degenerativi e non soltanto atrofici, anche per una carenza parziale.

7. *Atrofia endocrina.* – Lo stato trofico dei m. dipende anche da diversi ormoni, perlomeno da quelli che hanno un'azione anabolizzante sull'organismo nel suo complesso, quali l'ormone della crescita o somatotropo dell'ipofisi (in particolare durante lo sviluppo postnatale), quelli corticosurrenali, il testosterone. Una carenza di questi ormoni porta pertanto a uno stato atrofico anche del m. Ma l'effetto trofico di alcuni ormoni, e quindi l'atrofia in carenza, è tanto più evidente quanto più si scelgono m. che entrano nell'orbita fisiologica di apparati specificamente controllati da determinati ormoni. Per es. il testosterone, ormone sessuale maschile, condiziona in generale lo sviluppo delle masse muscolari del maschio,

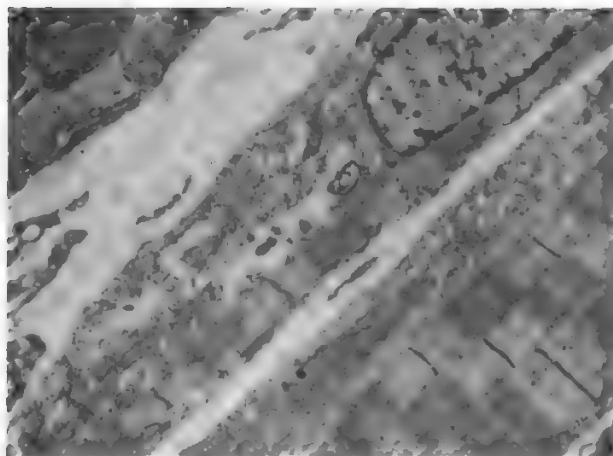



Fig. 43. Atrofia fisiologica dipendente da mancato stimolo ormonico. M. elevatore dell'ano di ratto femmina cinque giorni dopo la nascita. Microscopia elettronica 9000 ×. Alla nascita il m. in oggetto è sviluppato anche nella femmina, ma poi si atrofizza. Si mantiene invece ben sviluppato con la somministrazione di testosterone. Si notino la grande sottigliezza delle fibre e la scarsità di miofibrille. Nella sezione della fibra più centrale si nota una sola miofibrilla, una porzione di nucleo in posizione centrale (segno di immaturità o di involuzione), un sarcoplasma ricco di ribosomi (granuli più scuri), di mitocondri (corpi sepimentati) e di glicogeno (granuli chiari). Compare una «figura mielinica» a strati concentrici, segno di degenerazione di strutture citomembranacee con componente fosfolipidica. (*Osservazione S. Schiaffino e V. Hanzlikovà*).

ma in modo variamente spiccato e specifico lo stato trofico e quindi funzionale di m. che, direttamente o indirettamente (cioè anche solo come carattere sessuale secondario e non come partecipanti alla funzione sessuale), sono collegati con il comportamento sessuale.

Nel maschio della cavia il massetere (C. D. Kochakian) e in quello del ratto e del topino il m. detto «elevatore dell'ano» sono fortemente influenzati dal testosterone; nella castrazione l'elevatore dell'ano si riduce di volume per atrofia (atrofia da castrazione) fin quasi a scomparire, processo reversibile mediante somministrazione di testosterone (E. Gutmann). È da notare che questo effetto del testosterone è però condizionato dalla permanenza dell'innervazione, così come, reciprocamente, la connessione nervosa non evita l'atrofia se manca il controllo ormonico (fig. 43).

Anche dalla funzione tiroidea è largamente dipendente il trofismo muscolare (sintesi e demolizione proteica), come del resto è dimostrato dalle miopatie in corso di ipo- e ipertiroidismo.

Alterazioni strutturali cellulari e subcellulari nell'atrofia muscolare

Innanzi tutto va rilevato che nel materiale patologico non sempre la presenza di fibre di diametro molto piccolo rappresenta veri singolari fenomeni di atrofia: essi possono essere anche il risultato di scissioni longitudinali parziali o totali delle fibre, fenomeno che è presente in vario grado in circostanze diverse, dalla ipertrofia compensatoria o da lavoro a molteplici miopatie. Il problema interpretativo è risolvibile ricercando gli aspetti intermedi del processo di scissione.

Alla diminuzione di diametro delle fibre muscolari nell'atrofia corrispondono alterazioni strutturali, le quali variano alquanto, come sequenza nel tempo e quindi come entità a un certo momento del processo, da animale ad animale, da m. a m. e, in qualche misura non ancora ben apprezzata, da tipo a tipo di fibra (fibre a contrazione rapida o a contrazione lenta). Si possono distinguere le variazioni subite dalla parte specifica contrattile, costituita dalle miofibrille o mioplasma (filamenti di miosina, di actina, bande Z, etc., formanti i sarcomeri che si ripetono l'uno dopo l'altro lungo le miofibrille), dalle variazioni del sarcoplasma, della membrana esterna, della placca motrice.

Una delle caratteristiche biofisiche della parte contrattile delle fibre muscolari è la loro birifrangenza, rivelabile mediante osservazione a luce polarizzata. Siccome l'attività ottica è proporzionale alla massa o densità del mate-

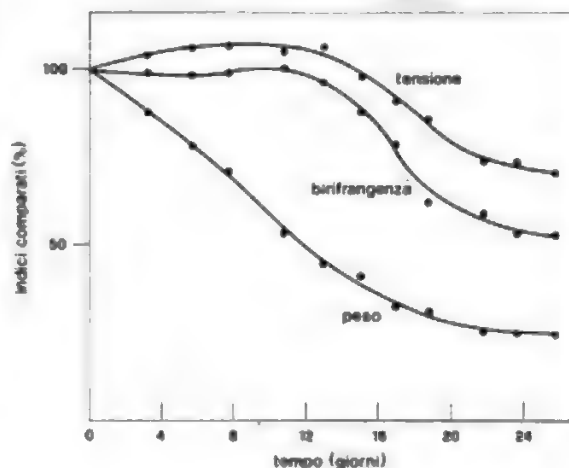



Fig. 44. Andamento comparativo del peso, della tensione e della birifrangenza di fibre muscolari dopo la denervazione (ratto). Valori percentuali in rapporto ai rispettivi normali. Il diagramma dimostra che il peso decade immediatamente, mentre gli altri parametri si conservano ancora per ca. 12 giorni, epoca in cui si può cominciare a parlare di atrofia degenerativa, il che implica la presenza di cambiamenti morfofunzionali piuttosto cospicui. (*Da E. Fischer, modificata*).

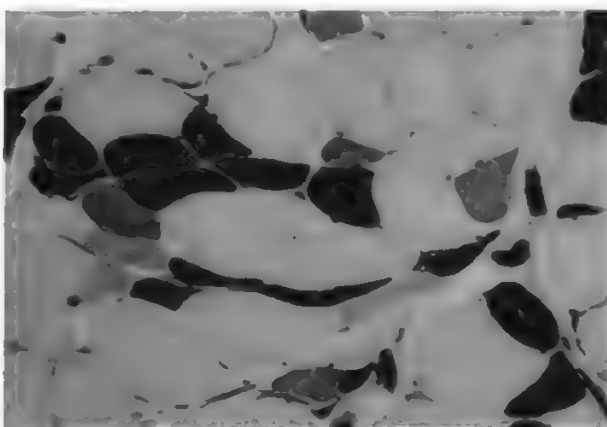



Fig. 45. Atrofia differenziale delle fibre di tipo 1 (lente) rispetto a quelle di tipo 2 (rapide). Reazione per l'ATPasi actomiosinica in ambiente acido onde si rivela solo l'ATPasi delle fibre 1 (colore scuro) e parzialmente delle fibre intermedie (colore grigio). Si nota che i fatti atrofici investono essenzialmente solo le fibre 1 (v. anche ISTOCHIMICA, VIII, col. 746, fig. 11).

riale attivo, dalla misura della birifrangenza si può dedurre, in condizioni comparabili, la quantità di materiale contrattile: esso risulta diminuire progressivamente durante il corso dell'atrofia (Fischer) (fig. 44). Naturalmente, indagini biochimiche appropriate non solo raggiungono e confermano questi dati, ma possono meglio quantificarli e differenziarli a seconda del tipo di meccano-proteina.

Quando l'atrofia colpisce solo o assai prevalentemente un unico tipo di fibre muscolari (e ciò è rivelabile mediante le reazioni istochimiche per l'ATPasi actomiosinica in condizioni opportune) si può concludere che l'effetto atrofico è di origine neurogena, anzi propriamente neuromionica, cioè centrale (fig. 45). Ciò è indicato anche dalla distribuzione delle fibre atrofiche che risultano in tal caso mescolate a mosaico con quelle trofiche (figg. 45 e 46).

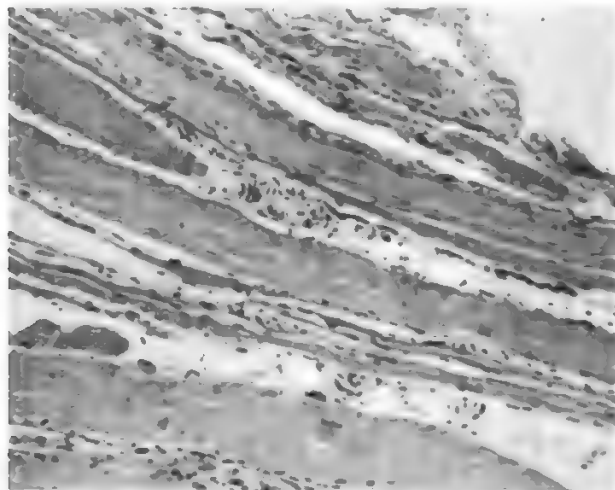



Fig. 46. Atrofia muscolare da lesioni del S.N.C.: atrofia neurogena neuromionica in un caso di sclerosi laterale amiotrofica (v. anche figg. 45 e 47). Sezione longitudinale che mostra, accanto a fibre normali, altre molto sottili, notevolmente atrofiche, le quali corrispondono alle diramazioni dei neuroni alterati, cioè costituiscono la porzione periferica, muscolare, del neuromione alterato o scomparso. In effetti qui la lesione non riguarda direttamente (o solo) il motoneurone ultimo del midollo (corna anteriori), ma anche neuroni superiori, onde la distribuzione periferica delle lesioni muscolari è più a mosaico e segue di più la distribuzione dei tipi di fibre. (*Osservazione M. Aloisi*).

Se la lesione non è neuromionica singolare, ma interessa gruppi di motoneuroni terminali (per es. per lesioni estese e omogenee delle corna anteriori del midollo spinale) si possono invece avere involuzioni atrofiche di interi fascicoli di fibre nervose (fig. 47).

Il microscopio elettronico (figg. 48 e 49) ha chiarito in che cosa consiste la rarefazione atrofica del materiale contrattile: perdita progressiva di miofilamenti da parte delle miofibrille, via via dall'esterno di esse verso l'interno; le miofibrille sono dunque più sottili (atrofiche) per ipoplasia dei miofilamenti che le compongono. In seguito vi sarà scomparsa di intere miofibrille (diminuzione del loro numero, ipoplasia o aplasia), che realizza il processo di atrofia della fibra considerata come unità integrata.

Il sarcoplasma da principio non mostra cospicui fenomeni regressivi, anzi vi si notano movimenti opposti, tendenti a porre la fibra in condizioni di riparare eventualmente i danni che essa va subendo (nel caso di una

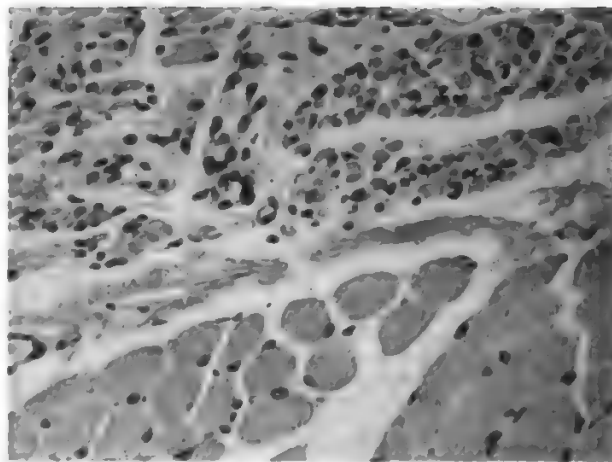



Fig. 47. Atrofia muscolare da lesioni del S.N.C. (atrofia neurogena, atrofia da denervazione). Qui la lesione riguarda solo i motoneuroni ultimi, cioè quelli delle corna anteriori del midollo spinale, ed è distribuita spesso a zone, onde a livello muscolare si possono avere interi fasci muscolari profondamente atrofici (parte alta della figura), mentre altri fasci dello stesso m. sono di fibre normali, talora anzi ipertrofiche per compenso (v. DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE, V, coll. 464 e segg.). Confronta con la fig. 46 ove la lesione nervosa è a distribuzione più a mosaico, neuromionica, per alterazioni di neuroni centrali superiori (sclerosi laterale) le quali influenzano isolatamente il modo di essere di singoli motoneuroni spinali delle corna anteriori. (*Osservazione M. Aloisi*).

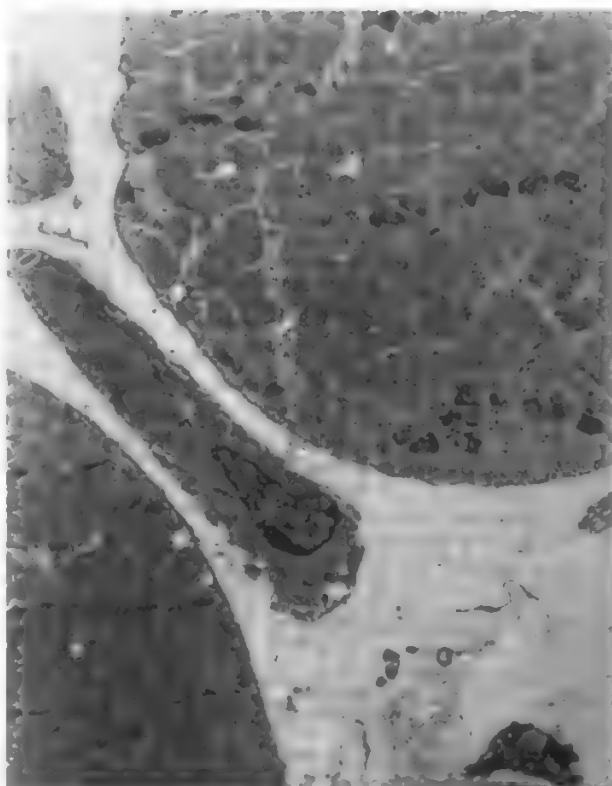



Fig. 48. Atrofia neurogena centrale. Microscopia elettronica 4500 ×, sezione trasversa. In mezzo a due fibre (parzialmente rappresentate nel campo) si vede la sezione trasversa di una piccola fibra estremamente atrofica. Tuttavia vi si riconoscono ancora diverse miofibrille di aspetto normale (almeno a questo ingrandimento). (*Osservazione S. Pierobon-Bormioli*).

Fig. 49. Atrofia neurogena avanzata. Microscopia elettronica. Scompaginamento totale del mioplasma di cui si riconoscono ancora frammenti di miofibrille con le loro linee Z. Anche il nucleo non è normale. Adiacente (a sinistra) si trova una cellula satellite (notare la membrana basale che avvolge questa insieme alla fibra atrofica e l'affacciarsi delle due membrane proprie nella zona di adiacenza, con molte vescicole pinocitosiche). Notare il nucleo normale e attivato della cellula satellite. (*Osservazione S. Pierobon-Bormioli*).

pronta reinnervazione): mobilitazione nucleare, ricchezza di ribosomi, proliferazione del reticolo endoplasmatico (sarcotubuli) e formazione anche di reticolo rugoso, forse aumento dei mitocondri. Lo stato detto di nucleosi delle fibre muscolari atrofiche o in via di atrofia (e anche di distrofia) consiste in un apparente (o reale) aumento dei nuclei delle fibre, i quali, almeno in certi distretti, appaiono in lunghe serie, contigui gli uni agli altri, spesso anche centrali. Se si tratti di sola dislocazione di nuclei preesistenti o anche di vero aumento numerico è questione importante, ma ancora non del tutto chiarita: verosimilmente si tratta, soprattutto, di proliferazione di cellule satelliti, come è stato sperimentalmente dimostrato (fig. 50; M. Aloisi *et al.*).

L'attivazione nucleare (preparazione a una maggior funzione di quiescenza e anche alla moltiplicazione attraverso sintesi di nuovo DNA) è molto spesso preceduta da «nucleosi», ma anche indipendentemente da ciò essa comporta modificazioni qualitative del nucleo proprio della fibra.

Nelle atrofie profonde la membrana esterna subisce variazioni nel decorso, mentre all'interno della fibra compaiono o aumentano i lisosomi. A questo punto le fibre possono anche ridursi a sacchetti tubulari contenenti agglomerati nucleari e scarsissimo citoplasma.

Questi dati sono, con alcune variazioni, riscontrabili in ogni tipo di atrofia. In quello da denervazione essi si concludono, dopo la fibrillazione, in un vero e proprio stato degenerativo. Nelle atrofie avanzate le fibre si riducono a sottili nastri o filamenti multinucleati, quasi del tutto privi di mioplasma. Nelle atrofie senili e in alcune endocrine è facile trovare accumuli di pigmenti da usura (lipofuscina) in sede perinucleare e subsarcolemmatica. Il connettivo interstiziale aumenta progressivamente con il diminuire della massa delle fibre muscolari; in alcuni tratti, assieme al connettivo ordinario si trova tessuto adiposo sostitutivo.

La placca motrice nella denervazione degenera nella parte nervosa della sinfisi (presinaptica) corrispondentemente alla degenerazione dell'assone del moncone periferico, e ciò è comprensibile. L'involuzione della por-

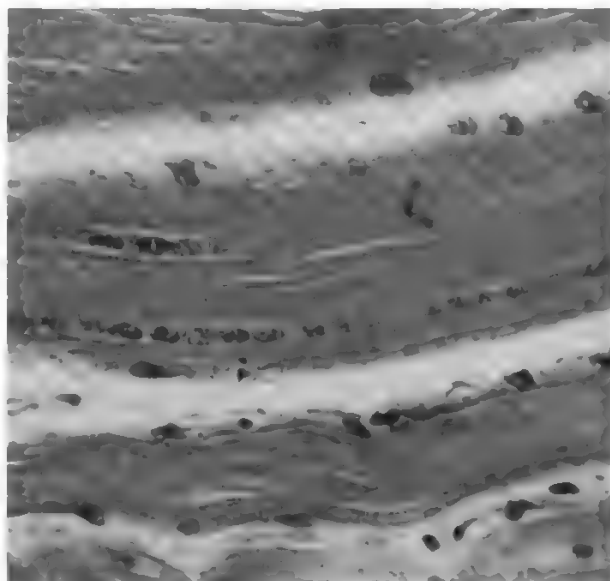



Fig. 50. Stato di nucleosi di una fibra muscolare umana in distrofia miotonica. Apparente aumento del numero dei nuclei (può trattarsi soltanto di una loro dislocazione oppure di una incorporazione di nuove cellule satelliti: in effetti non si riscontrano mai mitosi) e spostamento di questi verso il centro della fibra, tra le miofibrille. Quando sono più decisamente centrali si parla — ma secondo un criterio discutibile — di «miopatia centronucleare» (v. fig. 64). Nuclei centrali in fibre immature ricostituiscono il quadro dei miotubi embrionali: miopatia miotubulare; stadi della rigenerazione. (*Osservazione M. Aloisi*).

zione postsinaptica della placca è assai più tardiva e coincide con i fatti degenerativi della fibra. La colorazione vitale delle placche permette nei casi molto recenti di individuare aspetti abbastanza indicativi della degenerazione del motoneurone.

Alterazioni biochimiche

Corrispondentemente ai dati morfologici, i dati biochimici del m. denervato sono di diverso significato secondo che si consideri il sarcoplasma o il mioplasma. Nel sarcoplasma abbiamo modificazioni meno imponenti e comunque più graduali. Da principio si ha un aumento del glicogeno e anche del consumo di O_2 (rispetto allo stesso m. a riposo, naturalmente), forse con diminuita efficienza energetica. Ma questi aumenti sono di breve durata e forse coincidono con la fase reattiva dimostrabile anche strutturalmente (aumento di RNA e delle strutture ribosomali, formazione di reticolo rugoso, ipertrofia del reticolo con aumento del ricambio proteico e fosfolipidico; secondo alcuni anche aumento del DNA). In seguito il quadro cambia e si passa a un graduale processo di decadenza in cui le operazioni cataboliche superano quelle anaboliche. Il margine di extraricupero dopo contrazione, che è caratteristico del m. normale, si attenua e scompare nel m. denervato quando sia direttamente stimolato. Solo il contenuto in lipidi (genericamente intesi) tende a mantenersi elevato. Anche il contenuto in cationi e anioni inorganici subisce variazioni a posteriori in rapporto all'alterazione dell'attività di membrana.

Quando si è in fase degenerativa le fibre muscolari, anche nella semplice denervazione, divengono, per alterazione della loro membrana, permeabili oltre che ai cationi e anioni, anche a sostanze proteiche sarcoplasmiche quali la mioglobina e altre ad azione enzimatica, che passano nel sangue. Su questo evento ritorneremo a proposito delle distrofie.

Aumentano, specialmente nella fase avanzata dell'atrofia, gli enzimi proteolitici (proteinasi endocellulari), fosfatasi acida, etc., molti in sede lisosomale.

Le alterazioni del mioplasma, cioè delle proteine contrattili, sono invece tutte, e fin da principio, regressive: esse corrispondono alla perdita in peso del m. La maggior perdita e la più precoce è quella relativa alle proteine specifiche del sistema contrattile, soprattutto actina e miosina, ma anche tropomiosina. In questi casi si verifica più spesso che cambino le componenti submolecolari delle molecole integrate delle proteine (distribuzione quantitativa delle catene leggere e pesanti).

Si verifica una graduale diminuzione di queste proteine, ma in particolare della miosina (filamenti grossi della banda A al microscopio elettronico). Corrispondentemente diminuisce l'attività ATPasica istochimicamente dimostrabile nella fibra intera e, secondo alcuni, anche l'attività ATPasica specifica (per unità in peso di miosina estratta).

Ma oltre a una diminuzione assoluta di miosina e delle altre proteine associate alla contrazione, si verifica nell'atrofia da denervazione anche una denaturazione della miosina, così che questa è più difficilmente estraibile (effetto Deuticke), quale si ha anche nei m. contratturati. Almeno in parte ciò è dovuto a modificazioni fisicochimiche della miosina, le quali si verificano anche in altri casi della patologia muscolare.

Alterazioni funzionali

Il m. denervato è naturalmente paralitico e incapace di funzione. Può essere suscettibile di contrazione solo per stimoli artificiali, meccanici o elettrici.

È anche comprensibile che nel corso dell'atrofia la sua forza contrattile evocabile diminuisca progressivamente.

Ma la caratteristica più importante dell'alterata fisiologia del m. denervato è dovuta alla cessazione del controllo del nervo sullo stato di polarizzazione della membrana. Il m. ritorna, come allo stato fetale, sensibile alla acetilcolina per tutta la lunghezza della fibra cioè non solo a livello della placca. Tuttavia, anche altri insulti recati alla fibra, pur connessa col nervo, possono, ma solo temporaneamente, produrre lo stesso effetto. Elettromiograficamente si notano alterazioni dell'eccitabilità e della velocità di conduzione degli impulsi e la comparsa di attività elettrica spontanea, prodromo della fibrillazione. Questa interviene a varia distanza di tempo dalla denervazione a seconda della specie e del tipo di m. e, sembra, anche della lunghezza del moncone periferico residuo. Ma, almeno da principio, la fibrillazione investe solo una frazione delle fibre di un m. per passare poi ad altre. Come si è già detto, la fibrillazione è espressione di una iniziale degenerazione delle fibre nervose e delle placche e pertanto è caratteristica esclusiva dell'atrofia da denervazione. Nondimeno, la sua comparsa dipende anche da circostanze accessorie: la bassa temperatura e una deficiente circolazione ne riducono l'estensione.

Ipertrofia muscolare

È evidentemente l'opposto dell'atrofia (ipotrofia). La fibra muscolare, a seconda delle condizioni della sua nutrizione, della frequenza e potenza del suo esercizio fisiologico (attività contrattile e lavoro prodotto), probabilmente associato a un effetto trofico da parte del nervo, anche diverso da quello strettamente legato alla funzione specifica (mediata dall'acetilcolina), e a seconda del condizionamento ormonico (in particolare per certi tipi di m.), è capace di modularsi quantitativamente al di sotto o al di sopra di un valore medio statisticamente considerato.

Per lungo tempo si è creduto che l'ipertrofia muscolare non fosse mai accompagnata da fatti di vera iperplasia, cioè di aumento numerico delle fibre; in realtà, almeno nel giovane ratto, vi sono documenti per un aumento anche numerico del 30%; questo può avvenire dopo incorporazione di cellule satelliti seguita da scissione longitudinale o per formazione di fibre satelliti dalle cellule satelliti divenute mioblasti (S. Schiaffino *et al.* [v. MUSCOLARE TESSUTO]).

L'allenamento a un esercizio fisico provoca, come è noto, un'ipertrofia dei m. interessati che compiono quel particolare lavoro. La denervazione, o la tenotomia di un m., mentre rende atrofico questo m., ne ipertrofizza un altro, il quale è sospinto dall'adattabilità organismica a compensare il deficit motorio con un maggior lavoro (ipertrofia compensatoria).

L'ipertrofia compensatoria si ha anche nel m. cardiaco quando vi sia un vizio valvolare: in questo caso il compenso si intende come compenso del vizio, annullamento del difetto idrodinamico con un extralavoro del m. cardiaco.

Nel cuore come nel m. volontario l'ipertrofia è, anche morfogeneticamente, l'immagine speculare dell'atrofia: si ha aumento di diametro delle fibre (non aumento numerico), con aumento numerico (iperplasia) delle miofibrille o perlomeno dei miofilamenti all'interno di quelle. La birifrangenza di uno spessore unitario delle fibre aumenta in misura conseguente.

Anche negli animali inferiori è stato visto un certo aumento numerico delle fibre (Rumiancev).

Vi è tuttavia un limite all'ipertrofia: esso è dato 1) dal rapporto anomalo che si viene a stabilire tra superficie di contatto con l'interstizio (utile per gli scambi nutritivi) e volume della fibra da nutrire; 2) dall'eventuale limitazione dell'azione trofica del nervo in rapporto al volume delle fibre; 3) dai limiti dell'attività genomica (largamente intesa) nel processo sintetico.

È tra l'altro da rilevare che esiste anche un'ipertrofia e persino iperplasia del tessuto muscolare liscio (viscerale), per es. nell'utero durante la gestazione, dove le fibrocellule muscolari non solo divengono assai più voluminose, ma anche aumentano di numero (si ha cioè moltiplicazione cellulare). Il fattore determinante in questo caso non è già l'esercizio, ma la stimolazione ormonica. Analogamente il m. elevatore dell'ano del ratto o del topino, che si atrofizza per castrazione, si ipertrofizza per stimolazione da testosterone. Esiste un'ipertrofia patologica delle fibre muscolari in alcune malattie miopatiche, per es. nella miotonia congenita; ma più spesso si tratta di una pseudoipertrofia, o per degenerazione di alcune fibre (distrofia) con imbibizione di acqua che fa apparire le fibre di maggior diametro, o per esorbitante sostituzione del tessuto muscolare scomparso per distrofia con tessuto adiposo: è solo l'aspetto clinico esterno che giustifica il termine di pseudoipertrofia, l'osservazione del tessuto non ne rivela traccia.

Le distrofie: collocazione nella patologia cellulare della fibra muscolare striata

Il termine distrofia vuole indicare un processo che culmina in una chiara e talora massiccia denaturazione biochimica e disintegrazione strutturale delle fibre muscolari. Il limite con le atrofie non può essere sempre netto. Abbiamo già visto che l'atrofia da denervazione non solo contiene elementi degenerativi a livello submicroscopico anche quando a livello microscopico non appaiono, ma tali elementi degenerativi si fanno presenti anche macroscopicamente col perdurare dell'atrofia: vi è cioè il trapasso dall'atrofia semplice all'atrofia degenerativa.

In generale, ogniqualvolta un'alterazione metabolica, circolatoria, flogistica, investe in modo acuto o subacuto e con una certa intensità una fibra muscolare, questa rischia di trapassare subito in uno stato incompatibile con la sua sopravvivenza. Tra l'altro è molto probabile che nel corso del processo alterante, la fibra sia coinvolta in una contrazione che diviene contrattura irreversibile o che il processo stesso comporti una modificazione nell'equilibrio e nella distribuzione ionica (per es., la distribuzione del calcio), per cui si determina subito la suddetta contrattura. Tali contratture di singole fibre sono un aspetto patogenetico importante per spiegare il quadro istopatologico delle distrofie e della loro evoluzione.

Ne consegue che molti dei fattori che sono alla base delle atrofie muscolari possono anche determinare un quadro distrofico se cresce il valore dei parametri quantitativi e temporali dell'azione nociva. Anche l'atrofia da denervazione può subito assumere l'aspetto di distrofia, quando il m. resiste pochissimo alla denervazione e i processi regressivi conseguenti sono rapidi e massivi, investenti cioè le fibre senza che esse si estenuino in una graduale perdita del materiale contrattile e successivamente anche del sarcoplasma. Questa consunzione lenta propria dell'atrofia rende anzi meno appariscenti a livello cellulare (microscopia ottica) gli eventuali fenomeni successivi di degenerazione: i m. pettorali del piccione, per es., rispondono rapidamente con un comportamento distrofico alla denervazione.

Così l'ischemia, che modesta e graduata può determinare atrofia, grave e improvvisa provoca degenerazione e necrosi (morte) delle fibre muscolari. Così per le avitaminosi e per le disfunzioni ormoniche è anche questione di gravità e di rapidità di attacco se esse produrranno atrofia o distrofia.

Tuttavia non sarebbe giusto semplificare ulteriormente le cose. Esistono condizioni patologiche del m. che incidono primariamente su un determinato settore della vita metabolica della fibra muscolare, causando un inceppo tale all'operatività di quel settore da rendere precario l'intero equilibrio strutturale-funzionale della fibra stessa: essa allora senza passare per alcuno stato di atrofia subisce, come conseguenza prima e definitiva del danno, la denaturazione irreversibile della distrofia e della necrosi.

Mentre l'atrofia nella sua forma propria (atrofia semplice) è una modulazione quantitativa (in meno, proprio opposta all'ipertrofia, che è una modulazione fisiologica in più) e reversibile, la distrofia è un fatto anche qualitativo, risalente cioè a un guasto specifico di uno o più degli anelli delle varie catene metaboliche, per cui si determinano situazioni biochimiche abnormi, alla fine incompatibili con la vita normale della fibra e con l'esistenza stessa di questa.

Per questa ragione, anche se le differenze strutturali e biochimiche non aiutano ancora molto a riconoscere le diverse cause di distrofia nella patologia muscolare spontanea degli animali e dell'uomo, né permettono sempre di trovare tutti i nessi patogenetici nella patologia sperimentale di cui si conosce almeno il momento etiologico, il capitolo delle distrofie muscolari è molto vasto e ricco; esso richiede appunto una classificazione etiologica molto articolata che ancor oggi non è possibile fare, se non per grossi settori.

Aspetti biochimici, morfologici e morfogenetici generali delle distrofie muscolari

Bisogna naturalmente distinguere i reperti rilevabili con la semplice microscopia ottica, sia pure corredata dalle indagini istochimiche e autoradiografiche, dalle deduzioni d'ordine substrutturale, rilevabili anche al microscopio ottico mediante l'impiego di luce polarizzata, e infine dalle osservazioni submicroscopiche mediante il microscopio elettronico (e relativa istochimica e autoradiografia). È inutile sottolineare che solo le indagini substrutturali, specialmente se combinate con quelle biochimiche, potranno delucidare la catena degli eventi patologici che portano alla degenerazione e morte della fibra muscolare striata e quindi aiutano anche a risalire alla modificazione primitiva e specifica. La possibilità di cogliere le prime lesioni strutturali della complicata architettura subcellulare della fibra muscolare (possibilità offerta appunto dalla microscopia elettronica) e quella di collegare queste lesioni con le indagini biochimiche precocemente condotte sul tessuto in esame rappresentano l'unica strada che promette un chiarimento sulla patogenesi di molte miopatie sperimentali e, nella misura in cui quella metodica sarà estensibile all'uomo, anche di quelle umane.

Non è però una prospettiva di facile realizzazione, per le seguenti ragioni: il sarcoplasma e il suo prodotto differenziato, il mioplasma (miofibrille), non vivono uno dentro l'altro ma indipendenti l'uno dall'altro, bensì convivono in una unità complessa che si realizza mediante molteplici nessi strutturali e biochimici che mantengono in essa l'intero sistema e ne realizzano la funzione specifica, la contrazione.

È difficile immaginare una modificazione di una delle due fasi della fibra senza che l'altra ne risenta (in un modo o nell'altro). Già questo fatto rende precaria l'indagine del primo punto di attacco della *noxa* patogena. Inoltre, essendo il volume del mioplasma nelle fibre muscolari adulte assai preponderante rispetto al sarcoplasma, è comprensibile che le lesioni grossolane e appariscenti del mioplasma (per es. la coalescenza del sistema delle miofibrille in blocchi contratturati e poi omogeneizzati e ialinizzati, quali si osservano nella nota degenerazione o necrosi a zolle di Zenker del tessuto muscolare, rabdomiolisi; fig. 62) domineranno la scena, specialmente al microscopio ottico; ciò facilita l'apparente monotonia della risposta muscolare alle diverse cause patologiche.

Tale monotonia, che è dunque d'ostacolo a ogni indagine patogenetica specifica su base solo morfologica, dipende però anche e soprattutto dal fatto che sfugge ancora gran parte della concatenazione biochimica e al massimo si rilevano gli ultimi tratti di questa, i quali sono appunto generalmente monotoni, preludenti alle lesioni irreversibili e alla morte. Anche per le altre cellule, nella misura in cui sfuggono i primi e più specifici punti di deviazione dalla normalità, gli eventi patologici più facilmente registrabili risulteranno comuni a più situazioni patologiche; per meglio dire, più situazioni patologiche finiscono per confluire in un binario comune.

Molto spesso questo tratto comune dell'*iter* patogenetico coincide con un graduale o improvviso cedimento dei sistemi produttori di energia, per cui tutto il poderoso lavoro fisicochimico al livello delle membrane cellulari (esterne della cellula e interne degli organuli cellulari), in virtù del quale si stabiliscono i gradienti ionici, le segregazioni ioniche, le pompe antiosmotiche, etc., viene a mancare, verificandosi allora un pericoloso cedimento entropico di tutto l'apparato strutturale-funzionale della cellula e quindi il rischio della disintegrazione irreversibile.

Nel m. questo stato di cose diviene molto appariscente per gli effetti che esso ha nella fase mioplasmica. Gli spostamenti degli equilibri ionici hanno peculiari conseguenze sullo stato fisicochimico delle proteine contrattili, interferendo anche con gli impulsi alla contrazione che, fibra per fibra, arrivano dalla parte nervosa del neuromione. Sono già state notate differenze nella reattività dei due tipi fondamentali di fibre muscolari, quelle a contrazione lenta (o rosse) e quelle a contrazione rapida (o bianche), anche indipendentemente dalla fisiopatologia nervosa.

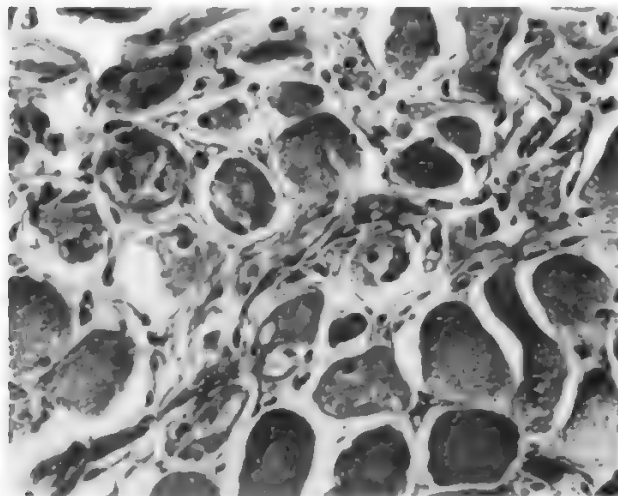



Fig. 51. Distrofia muscolare progressiva tipo Duchenne. Degenerazioni multiple delle fibre, non distribuite a mosaico secondo il tipo di fibre, e dunque autoctonamente muscolari. Molte fibre sono necrotiche e in parte svuotate dall'intervento di leucociti e macrofagi che riassorbono il materiale necrotico (nuclei di varia foggia dentro le fibre). (*Osservazione M. Aloisi*).

Tuttavia, essendo il tessuto muscolare, come si è visto, composito quanto a tipo di elementi specifici, nel senso che il tipo strutturale e biochimico (per es., ATPasi, enzimi mitocondriali, etc.) varia a seconda delle unità motorie a cui le varie fibre appartengono (fibre lente o di tipo 1, fibre rapide o di tipo 2), un'indagine istochimica affiancata a quella strutturale orienta abbastanza bene circa l'origine della distrofia (neurogena o non neurogena; fig. 45). Oltre a ciò va considerato che in fibre distrofiche il quadro può essere drasticamente cambiato per un intervento contratturale avvenuto prima del prelievo bioptico. Infatti, come si è già accennato, questo intervento dell'impulso nervoso ai fini della contrazione, che si verifica parcellarmente e in varia estensione e iterazione a seconda delle vicende fisiologiche del soggetto miopatico, riesce forse a renderci ragione del fatto che nelle distrofie (indipendentemente dalla loro varia etiologia) la degenerazione e necrosi delle fibre muscolari (per es. la degenerazione e necrosi a zolle, figg. 61 e 62) possono essere massicce in alcune fibre, mentre le fibre adiacenti possono apparire (alla microscopia ottica) del tutto normali: dunque una tale differenziazione patologica non sempre può essere espressione di una patologia neuro-mediata, bensì anche di fenomeni contratturali sovrapposti.

Anche il fattore tempo è molto importante nel determinare il quadro patologico delle distrofie, quale si può osservare al comune microscopio nelle biopsie eseguite durante il corso della miopatia: da quanto si è sopra detto l'evento della degenerazione è legato a un processo patologico che altera la fibra in modo variamente lento e che esplode a un certo momento, in coincidenza con uno stato contratturale e denaturante irreversibilmente il mioplasma. Ora, a seconda delle varie miopatie e nel corso di una stessa miopatia, la velocità del processo patologico può essere diversa e variare da m. a m. anche a seconda dell'uso che si fa dei vari m. È così che il grossolano apprezzamento della morfologia patologica muscolare oscillerà nei vari casi da un'atrofia graduale fino alla completa scomparsa delle fibre a fenomeni acuti di degenerazione massiccia e necrosi; questi fenomeni vengono osservati molto più frequentemente nelle fasi iniziali delle malattie a carattere distrofizzante.

Nelle forme degenerative acute le masse di mioplasma denaturato vengono scarsamente riassorbite a opera di meccanismi autodigestivi e autofagici delle fibre muscolari, e assai più attivamente da parte di leucociti polimorfonucleati o di macrofagi che penetrano nella fibra muscolare traversandone la membrana propria ormai denaturata. In effetti il sistema lisosomale e segresomale delle fibre muscolari adulte è scarsamente rappresentato. Enzimi catepsinici e in genere catabolici (come, ad es., enzimi proteolitici, fosfatasi acida, etc.) risultano notevolmente aumentati nelle fibre in via di degenerazione o di spinta atrofica, ma non è stato ancora accertato in quale misura essi non provengano appunto dalle cellule fagiche penetrate dentro le fibre.

Nelle forme a più lento decorso la degenerazione è spesso preceduta da nucleosi (fig. 50); alla graduale scomparsa di fibre muscolari nelle distrofie corrisponde una sostituzione di tessuto connettivo, spesso di tessuto adiposo (figg. 52 e 53). Quest'ultimo può anche essere

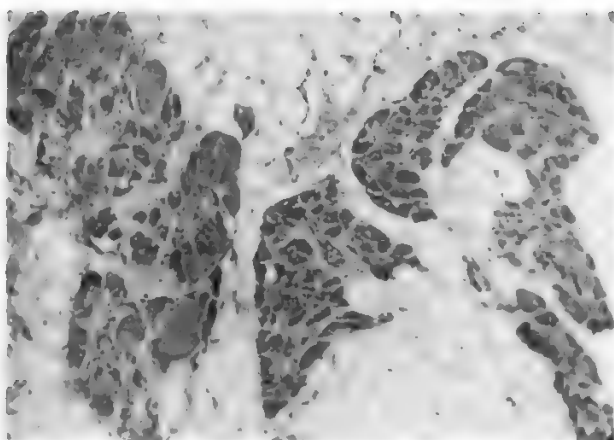



Fig. 52. Distrofia muscolare progressiva tipo Duchenne. Vaste zone del tessuto muscolare sono scomparse e sostituite da tessuto adiposo. Molte fibre sono atrofiche o in via di atrofia. Altre appaiono ipertrofiche o pseudoipertrofiche per rigonfiamento idrico che precede il disfacimento. (*Osservazione M. Aloisi*).

sovrabbondante e determinare un falso aspetto esterno di ipertrofia (pseudoipertrofia). Invece nelle miopatie quasi acute ed estese, come per es. quella da avitaminosi E nel giovane coniglio, la velocità del processo distrofico non consente una sostituzione connettivale di qualche rilievo.

Via via che le fibre muscolari degenerano, e prima ancora che si disintegrino, dei costituenti citoplasmatici passano all'esterno delle fibre e quindi nel sangue. Alcuni di questi, in particolare gli enzimi (creatinfosfochinasi [CPK] e altri), possono essere facilmente riconoscibili appunto per la loro specificità, ma nella misura in cui non siano già inattivati o non lo divengano nel nuovo ambiente. La determinazione di tali enzimi può essere utile nella diagnosi delle malattie miopatiche (analogamente per le malattie del fegato, per l'infarto miocardico, etc.).

Qui, però, assume un significato più puramente biopatologico in quanto la perdita degli enzimi endocellulari può essere espressione di un'alterazione, per es. genetica e quindi primitiva, della membrana delle fibre. Infatti, nelle forme di distrofia genetica un piccolo grado di trepasso enzimatico si verifica anche nei soggetti non ammalati, ma portatori del tratto ereditario (per es. femmine portatrici del difetto inerente alla distrofia muscolare progressiva tipo Duchenne), specie se sottoposti ad esercizio muscolare (dominanza incompleta) (figg. 51-53).

La presenza di enzimi muscolari nel sangue è anche un indice dell'evoluzione della malattia miopatica, poiché, via via che si riducono le masse muscolari, minor quantità di enzimi può essere liberata nel sangue (anche perché con la riduzione delle masse muscolari l'utilizzazione di queste si riduce sempre più e quindi diminuisce anche la liberazione degli enzimi, la quale è molto condizionata dall'esercizio muscolare).

Come diverse altre cellule, anche le fibre muscolari scheletriche possono essere il luogo di tesaurismosi patologiche, glicogeniche, lipidiche e d'altra natura (v. sotto). Quando il materiale depositato è abbondante e solubile (in acqua o nei solventi dei grassi), nei preparati comuni si notano minute o grossolane vacuolizzazioni (v. CELLULARE PATOLOGIA, III, 1438, fig. 4). Queste, però, specie quelle localizzate, per es. in sede subsarcolemmale, non sono propriamente legate a tesaurismosi, ma semmai ricordano le cosiddette degenerazioni vacuolari o idropiche. Una steatosi minuta delle fibre muscolari si produce in varie miopatie sperimentali (fig. 54).

Alcuni reperti singolari e talora caratteristici delle forme distrofiche rivelati dalla microscopia elettronica

Nel corso di miopatie con vario grado di distrofia possono incontrarsi deviazioni strutturali talora molto singolari che alludono a segnali etiopatogenetici specifici, anche se tali in realtà non sono (o non lo sono sempre, v. sotto). Qui si tratta di indicare la loro natura e la maggior frequenza della loro comparsa nel m. miopatico.

La membrana della fibra può essere variamente festonata e presentare piccole invaginazioni vescicolari quali segno degenerativo (contenuto glicogenico o lipidico: miodistrofie metaboliche), oppure segno di proliferazione o neoproduzione del sistema tubulare: infatti spesso si notano accostamenti di elementi del reticolo endoplasmico (sistema sarcotubulare) a queste vescicole, formandosi così delle diadi embrionali (fibre rigeneranti,

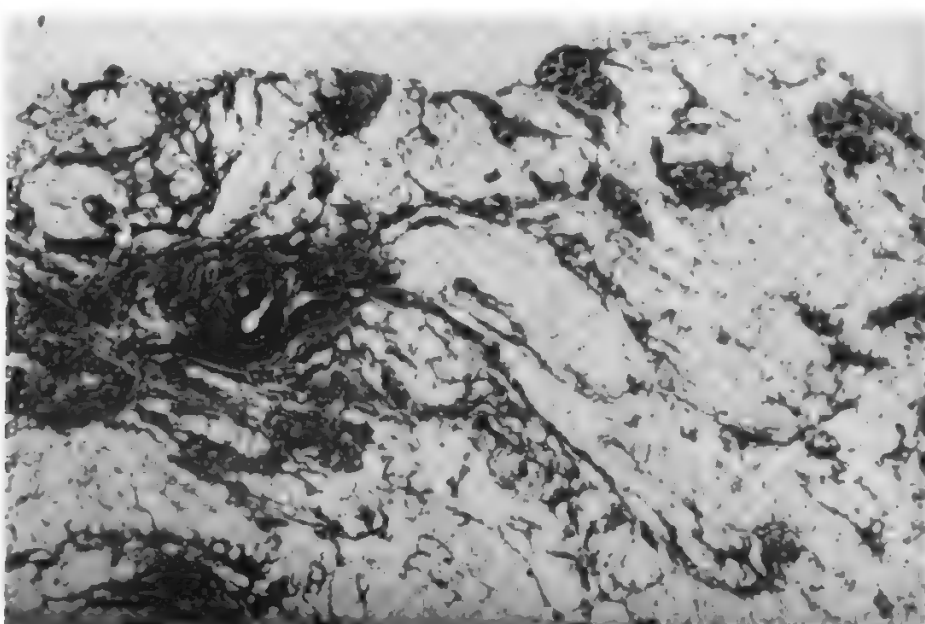



Fig. 53. Distrofia muscolare progressiva tipo Duchenne, ad uno stadio molto avanzato. Il tessuto muscolare è rappresentato solo da piccole isole con gruppi di fibre, mentre la grande massa del tessuto è adiposa. (*Osservazione M. Aloisi*).

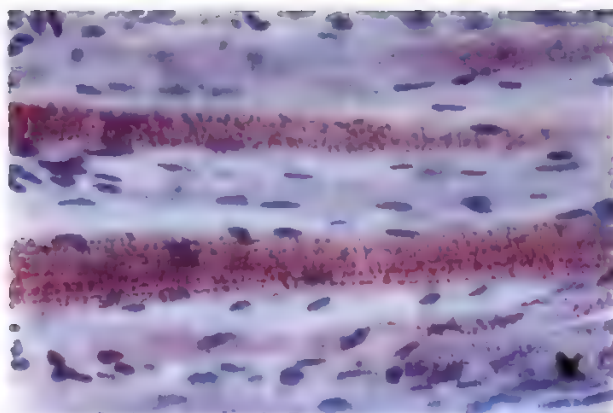



Fig. 54. Steatosi di fibre muscolari (m. diaframma) di ratto in avitaminosi B_2. Minute goccioline lipidiche colorate col Sudan III. (*Osservazione M. Aloisi*).

miotubi); attraverso la membrana possono passare (o essere fagocitati) materiali esistenti all'esterno delle fibre, come, per es., nelle mucopolisaccaridosi.

Le fibre possono presentare incomplete (o complete) scissioni longitudinali (fig. 55) per invaginazioni prolungate e progressive della membrana, spesso in corrispondenza della zona occupata da un nucleo, così che questo si reperisce all'estremità della incisura di fissione (nelle forme miotoniche, ma anche in varie altre alterazioni, anche lievi, dello stato del m., come nella ipertrofia compensatoria); talora queste scissioni si verificano solo nel tratto centrale della fibra, talaltra solo alle estremità o a una delle estremità, ove possono essere anche multiple, risolvendosi allora la fibra in una serie di radicole terminali immerse in un connettivo variamente denso, ma anche vascolarizzato (polimiositi, forme distrofiche benigne di vecchia data, distrofie endocrine). Non è raro, in questi casi, il reperto di capillari sanguiferi entro la compagine della fibra, in sezione trasversa.

Il sarcoplasma periferico della fibra può esorbitare in più punti dai limiti del contorno di essa e formare masse sarcoplasmatiche estroflesse, spesso ricche di glicogeno e di organuli come ribosomi e poliribosomi, lisosomi e mitocondri ma prive di miofibrille (fig. 56): queste possono trovarsi all'indentro in forma anulare (v. sotto), come è frequente nelle distrofie miotoniche.

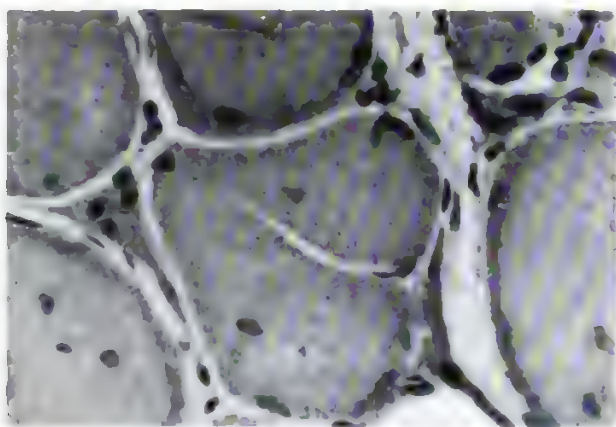



Fig. 55. Scissione longitudinale di una fibra muscolare in un caso di distrofia miotonica. Le due metà della fibra sono ancora congiunte da un sottile estremo ponte di sostanza cellulare (a sinistra). In uno stadio successivo ci si trova in presenza di due fibre distinte di diametro minore, il che potrebbe indurre a farle considerare atrofiche, mentre non lo sono. Diversi nuclei centrali. (*Osservazione S. Pierobon-Bormioli*).

Tra gli organuli subcellulari, molto impegnati appaiono, nella patologia muscolare, i mitocondri (fig. 57): si sono persino descritte, forse con arbitrarie distinzioni nosologiche, miopatie «mitocondriali», con eccessivo numero di mitocondri (pleioconiali) o con gigantismo mitocondriale (megaconiali). Ciò che più interessa a questo proposito è il risvolto metabolico; in effetti esistono miopatie e sofferenze generali organismiche per un parziale disaccoppiamento delle ossidazioni dalle fosforilazioni mitocondriali, con ipermetabolismo ed ipertermia; spesso sono pleioconiali, forse a titolo di compenso alla perdita energetica in forma di calore.

Il reticolo tubulare sarcoplasmico, specie nel suo settore longitudinale, può essere fortemente dilatato e variamente riempito di materiali non facilmente determinabili; ciò è facilmente osservabile nel corso di alcune forme di paralisi periodica (fig. 58). Si possono avere fenomeni di proliferazione del sistema tubulare trasverso con formazione di strutture labirintiche, specie nelle condizioni rigenerative, così come tentativi di generazione o ripristino di giunzioni diadiche e triadiche fra sistema T e sistema sarcoplasmatico.

Lungo il sistema tubulare, ma anche fuori di questo, si possono trovare materiali estranei o degenerativi o abnormi per

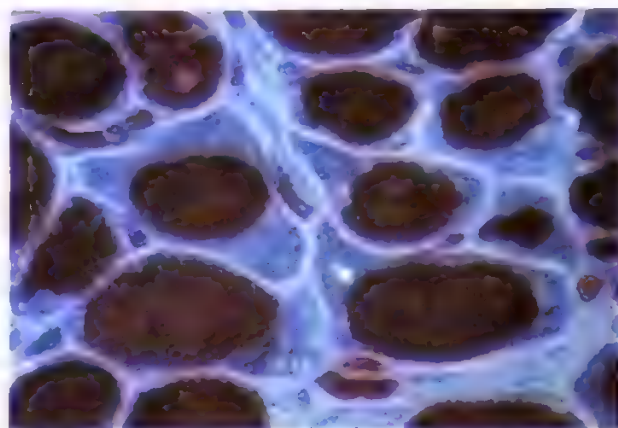



Fig. 56. Distrofia miotonica. Le grosse fibre distrofiche mostrano il mioplasma (molto scuro per la reazione ATPasica miosinica) tutto concentrato al centro, mentre alla periferia sporgono masse sarcoplasmatiche prive di miofibrille (sarcoplasma non differenziato). (*Osservazione M. Aloisi*).

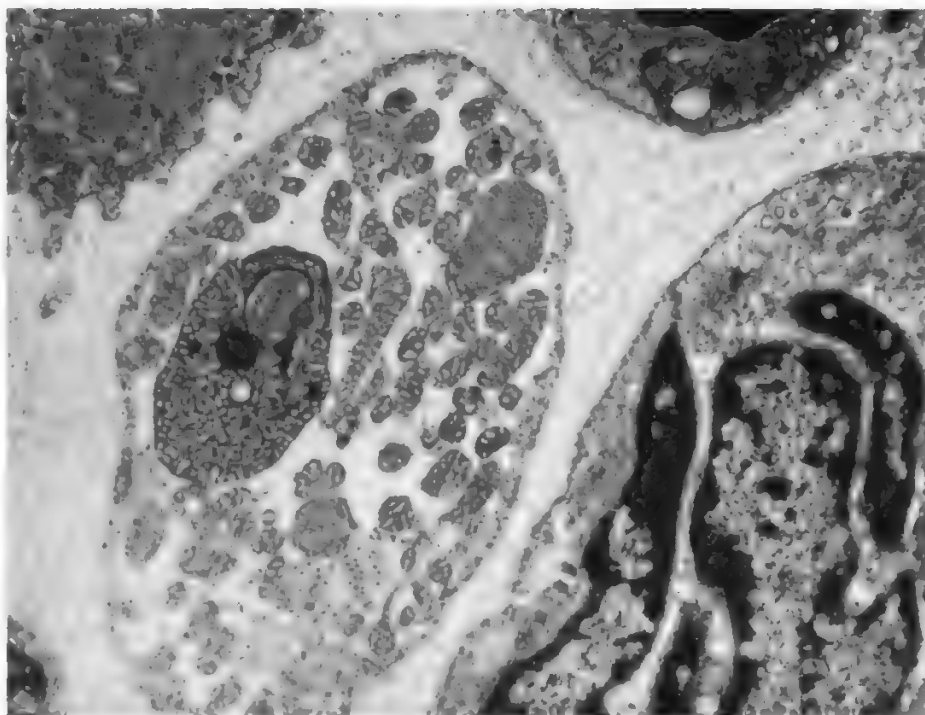
quantità. Sono spesso glicogenici o lipidici (distrofie metaboliche), ma anche proteici (per es. amiloidotici); fra questi spicca come notorietà, per la struttura a unità bastoncellari, la cosiddetta «nemalina» (miopatia nemalinica), la quale è una sostanza elettronopaca che cola dalle linee Z (fig. 59).

Vanno ricordati anche aspetti meno specifici della patologia lisosomale con la formazione di depositi lipofuscinici (pigmenti da usura, nella senescenza, nelle atrofie profonde, nelle miopatie da ipertiroidismo [fig. 60], etc.), fosfatasici, glicogenici, etc.

Infine, per quanto riguarda il mioplasma, la forma più comune di alterazione morfologica è data dalla presenza di bande di contrazione o di più grossolani blocchi contratturali-ialini (degenerazione di Zenker; figg. 61 e 62), che trascinano nel loro determinarsi molti altri organuli presenti nel sarcoplasma. Quando nella fibra il mioplasma è atrofico, involuto e rarefatto, esso può presentare anomalie di decorso, con miofibrille incrociate a treccia (fig. 63; ciò avviene in alcune distrofie e nella senescenza dei m. oculari), scompaginamenti capricciosi o aree di rarefazione (fibre «corrose» o «tarlate»; fig. 64). Due reperti caratteristici sono quello della rarefazione centrale, talora assai ben delimitata (*central core disease*; fig. 65), e quello delle fibre anulari periferiche, ben visibili con la luce polarizzata (fig. 66).

Etiologia delle distrofie muscolari

Nonostante che la patologia muscolare (dei m. scheletrici) rimanga ancora alquanto negletta nel grande com-

Fig. 57. Caso di fatale lipidosi (v. *etiologia delle distrofie muscolari*) in neonato. Microscopia elettronica. Le fibre muscolari sono molto piccole; in alcune di esse il mioplasma è ridottissimo (fibra centrale), anche perché il sarcoplasma è occupato da depositi lipidici e pure da glicogeno (spazi chiari). Notare nella sezione trasversa della fibra centrale i numerosi mitocondri, ma anche la loro frequente anormalità fino alla formazione di creste concentriche; vi è anche un mitocondrio gigante e molto alterato, con prodotti degenerativi lipidici e forse in via di essere segregato in un autofagosoma. La sezione della fibra a destra presenta un nucleo frastagliato. Più in alto appare una emisezione trasversa di un piccolo capillare. (*Osservazione S. Pierobon-Bormioli*).

plesso degli studi di patologia, un esame attento delle cause che possono portare ad alterazioni muscolari con segni obiettivamente manifesti, funzionali e strutturali, di sofferenza, sorprende per la vastissima serie di condizioni che sono in grado di alterare il modo di essere e di funzionare del tessuto muscolare.

Si è stabilito convenzionalmente di raggruppare sotto il termine generico di distrofie la patologia muscolare che conduce a una grave alterazione degenerativa delle fibre con perdita di molte di esse: in tal modo, assieme alla atrofia semplice di cui si è già parlato, si viene a coprire la quasi totalità della patologia muscolare.

Questa patologia delle distrofie per la massima parte è dunque indipendente da ogni mediazione nervosa (fanno eccezione, come si è detto, le forme degenerative e non semplicemente atrofiche conseguenti alla soppressione

Fig. 58. Caso di paralisi periodica ipokaliemica. Microscopia elettronica di una fibra muscolare. Notare l'enorme dilatazione delle strutture cisternali del reticolo endoplasmico e lo sviluppo delle relative membrane. Dentro gli spazi cisternali si trova una sostanza proteica variamente addensata. Il mioplasma, in sezione trasversa, è normale (cfr. la sezione dei filamenti spessi e di quelli sottili). (*Osservazione S. Pierobon-Bormioli*).

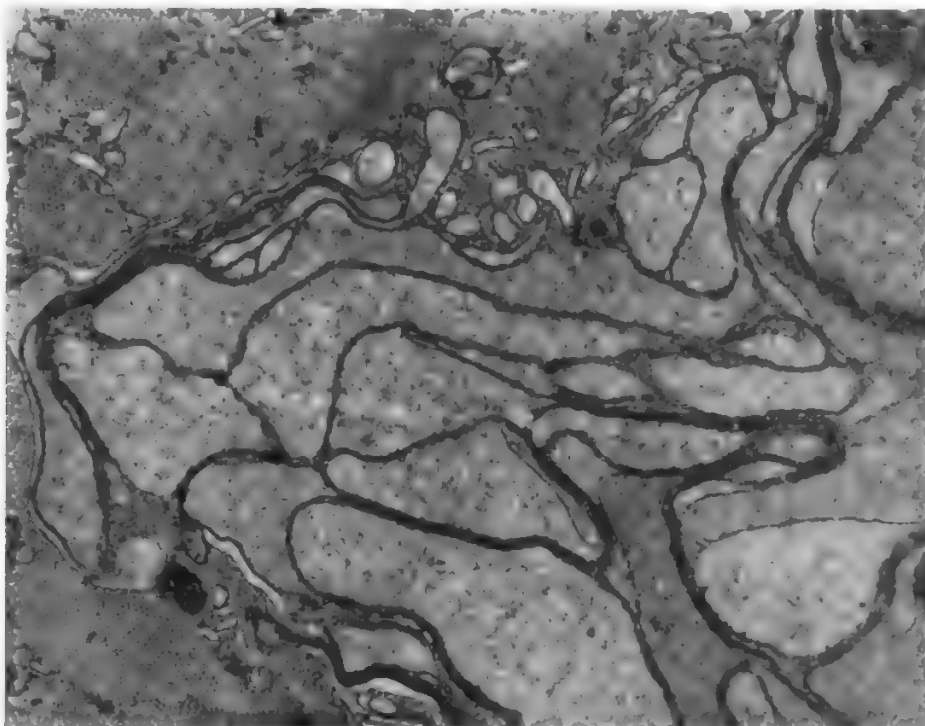
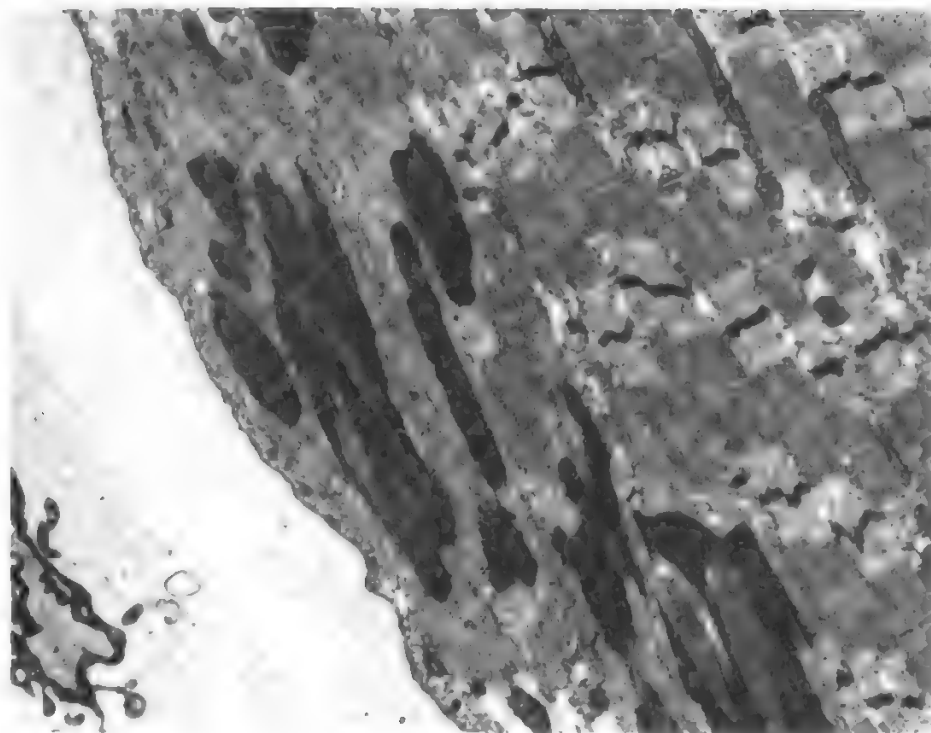



Fig. 59. Miopatia nemalinica. Microscopia elettronica. Verso la periferia della fibra compaiono corpi allungati ed elettrondensi costituiti da una sostanza che si suppone simile a quella che, tra i filamenti, occupa la linea Z (nella parte meno alterata della fibra le varie miofibrille mostrano diverse e spesse linee Z).

della connessione o funzione nervosa: stadi tardivi della atrofia da denervazione, fenomeni acuti di degenerazione da denervazione, peculiari di alcuni m.); essa invece riconosce una molteplicità di altri fattori causali, o intrinseci allo stesso modo di essere della fibra muscolare, o estrinseci a essa, cioè mediati dalla circolazione, dallo stato dell'interstizio mesenchimale, etc.

Viene così fatta una prima distinzione etiologica, che però non è sempre facile applicare nei casi concreti, nel senso che, mentre tutta la patologia muscolare da fattori notoriamente esterni alle fibre è ovviamente collocabile nel secondo gruppo, per tutta l'altra patologia che apparentemente non risulta mediata né dalla condizione del sistema nervoso, né dall'ambiente esterno alle fibre (che sarebbe, cioè, autoctonamente la patologia intrinseca del tessuto muscolare) non è facile escludere ogni nesso causale con il resto dell'organismo, a meno che non si tratti di lesioni biochimiche note a estrinsecazione esclusivamente muscolare. Ma queste sono evenienze relati-

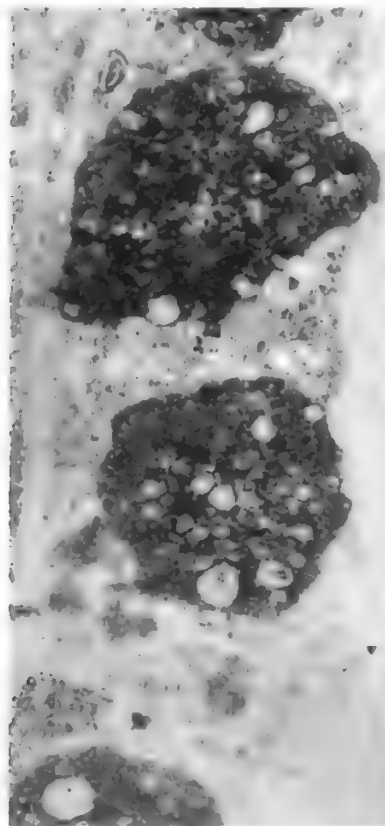



Fig. 60. Processi involutivi del sarcoplasma; presenza di pigmenti da usura alla periferia di una fibra muscolare (m. vasto mediale umano) in una miopatia da ipertiroidismo. Microscopia elettronica, 35.000 ×. I corpi scuri sono gli ammassi di lisosomi o di materiale lisosomale contenente lipofuscine che al microscopio ottico compaiono come piccoli granuli giallastri subsarcolemmali. Si notano anche figure mieliniche e glicogeno. (*Osservazione I. Mussini*).

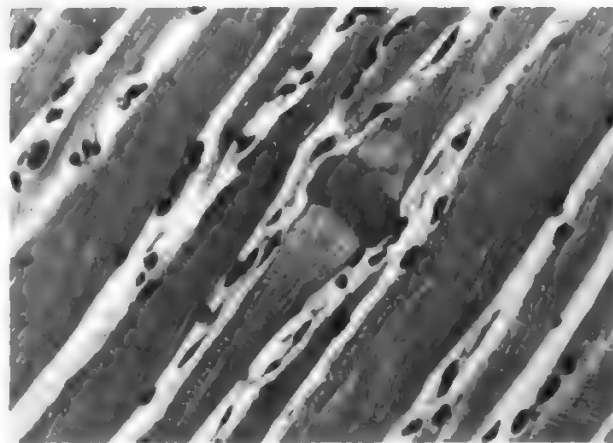



Fig. 61. Banda di contrattura nel decorso di una fibra. Un tale evento è spesso irreversibile ed è la base della necrosi a zolle della fibra muscolare (v. fig. 62). (*Osservazione M. Aloisi*).

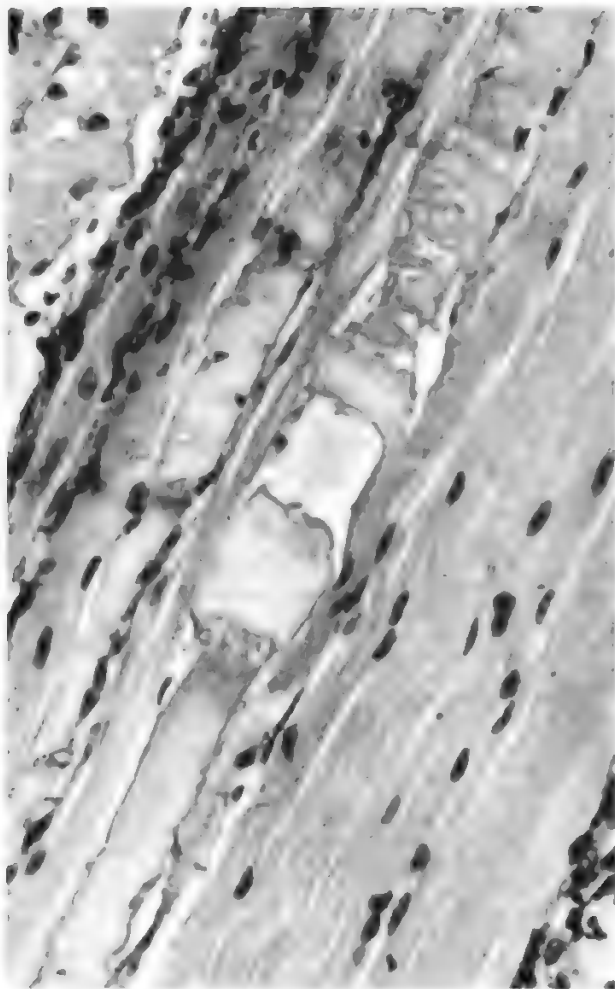



Fig. 62. Necrosi a zolle delle fibre muscolari. I blocchi ialini corrispondono a precedenti bande di contrattura (avitaminosi E del coniglio). (*Osservazione M. Aloisi*).

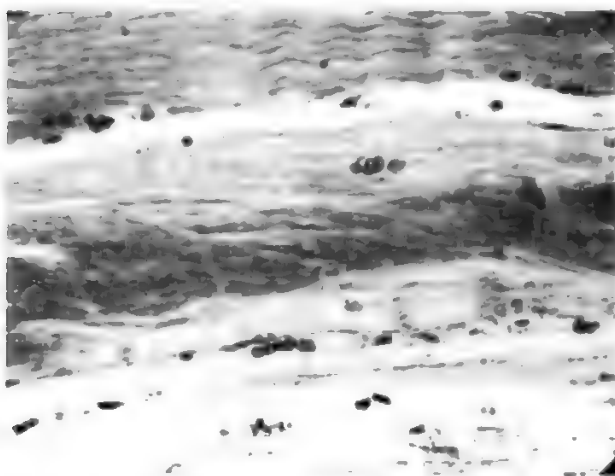



Fig. 63. Scompaginamento del mioplasma in una fibra distrofica (distrofia miotonica). Rarefazione delle miofibrille alla periferia e decorso irregolare e spirale di fascetti di queste. Tale modificazione si nota anche in alcuni m. nella senescenza. (*Osservazione M. Aloisi*).

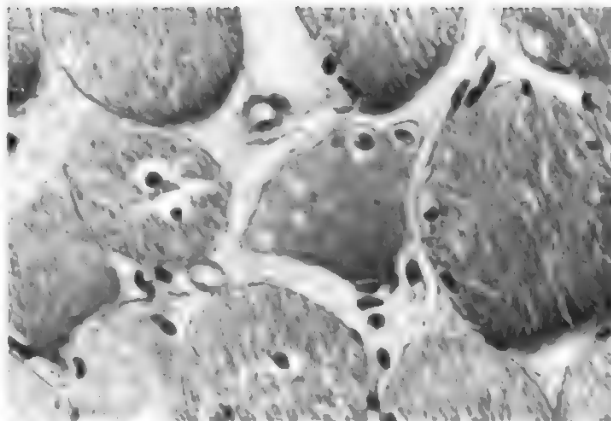



Fig. 64. Aspetto di una fibra «tarlata» e nuclei centrali in una miopatia tardiva (in menopausa). (*Osservazione A. Corsi*).

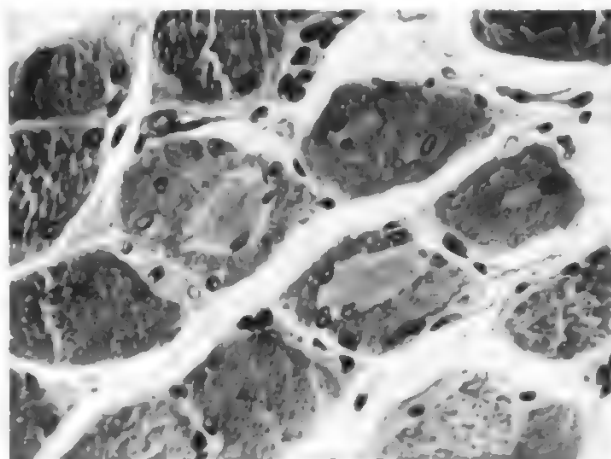



Fig. 65. Aspetto della rarefazione centrale o degenerazione centrale del mioplasma (*central core myopathy*), la quale peraltro non è in realtà specifica per una forma nosologica precisa. Nella foto si osservano vari stadi della degenerazione centrale che parte dalle porzioni peri- (o para-)nucleari, molti nuclei essendo dislocati entro la fibra. (*Osservazione M. Aloisi*).

vamente rare. Un quadro sinottico sull'etiologia generale di lesioni muscolari in genere e delle miopatie distrofiche può essere quello della tab. IX.

Appare evidente che solamente delle miopatie da difetto genetico noto, la cui espressione fenotipica sia localizzabile solo nelle fibre muscolari, si potrà dire con sicurezza che si tratta di un'etiologia intrinseca alla fibra muscolare (per es. deficienza genetica di un particolare enzima sarcoplasmico, come la fosforilasi di tipo muscolare, e non epatico, al cui difetto consegue una glicogenosi muscolare e solo muscolare); ma è anche vero che, via via che le conoscenze sulle miopatie genetiche si approfondiranno, crescerà il numero delle condizioni da classificare come autoctone, o, quanto meno, con una massima estrinsecazione patogenetica in sede muscolare.

Qualche esempio va ricordato qui, rimandando, però, per la parte speciale delle miopatie umane, alla voce DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE (V, 438).

Passiamo ora ad esaminare analiticamente i punti indicati nella tab. IX.

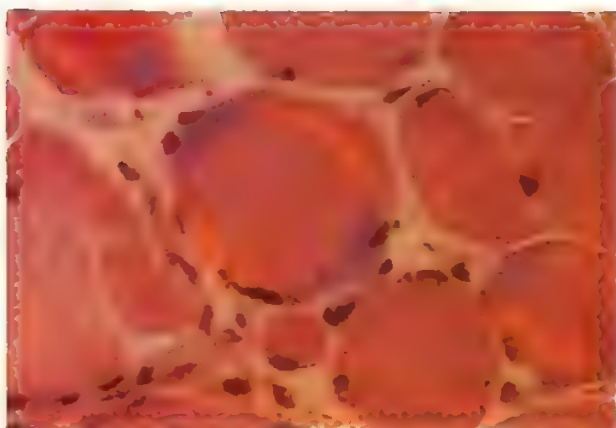



Fig. 66. Distrofia miotonica. Le grosse fibre presentano fascetti di miofibrille dislocate alla periferia e costituenti strutture spirali o anulari. Osservando a luce polarizzata le sezioni trasverse si possono bene individuare tali fibrille anulari (*Ringbinden*) poiché queste cambiano — nel cerchio — direzione quattro volte, onde anche il segno apparente della loro birifrangenza. Qui l'osservazione è fatta con un compensatore che evoca i colori di Newton e pertanto nel loro decorso le spesse miofibrille appaiono due volte in giallo e due volte in azzurro (in apparenza birifrangenza negativa e birifrangenza positiva: in realtà qui è dovuta al cambiamento di direzione). (*Osservazione M. Aloisi*).

a) Distrofie da difetto genetico noto sono in primo luogo quelle collegate alle tesaurismosi glicogeniche, diverse a seconda dell'ubicazione del difetto nella trama del metabolismo del glicogeno. Tuttavia oggi si conoscono diverse altre forme di sofferenza miopatica nella specie umana dovute a difetti genetici, come, per es., riassume la tab. X.

Anche alcuni stati disprotidemici ereditari possono essere associati a distrofia muscolare.

b) Molte altre distrofie sono ereditarie, cioè legate a lesioni genetiche, ma di esse si conosce solo l'evolversi della espressione fenotipica. Molte di queste miopatie sono note nell'uomo, ma oggi ne conosciamo alcune anche degli animali (topino, pollo, agnello, criceto). Anche qui il numero delle specie in cui si può verificare una

Fig. 67. Miopatia da tesaurismosi glicogenica tipo II o morbo di Pompe: deficienza congenita dell'enzima lisosomale α-1,4-glicosidasi o maltasi acida. *In alto*, bambino di sette mesi, sezione longitudinale in cui è stato messo in evidenza il glicogeno (materiale scuro) abnormemente accumulato nelle fibre la cui sostanza propria finisce per distruggersi. *In basso*, bambina di un mese e mezzo; il glicogeno è stato estratto dalla preparazione e le fibre appaiono quasi del tutto vuote; intorno ai nuclei, residui di citoplasma. (*Osservazione I. Mussini*).

TAB. IX. ETIOLOGIA DELLE LESIONI MUSCOLARI E DELLE MIOPATIE DISTROFICHE

Lesioni muscolari accidentali e miopatie distrofiche	genetiche	da difetto genetico noto (a)	
		da difetto genetico ignoto (b)	
	acquisite	alcuni aspetti della denervazione (c)	
		da fattori fisici	meccanici, termici, elettrici (d)
		da fattori chimici (tossici) (e)	
		da attacchi autoimmunitari sulle fibre o sull'interstizio (malattie del collagene) (f)	
		da disturbi circolatori (g)	
		da stati carenziali	quantitativi o globali; qualitativi (per es., avitaminosi, deficienze ioniche, etc.) (h)
		da squilibri endocrini (i)	
		da alterazioni metaboliche non genetiche (j)	
		da agenti infettivi e da lesioni infiammatorie (k)	
		in corso di neoplasie (l)	

TAB. X. MIOPATIE METABOLICHE A CARATTERE GENETICO

Glicogenosi a incidenza muscolare, o anche muscolare (v. anche: CELLULARE PATOLOGIA, III, 1487-1488, fig. 48).	Tipo II carenza di maltasi acida lisosomale (α-1,4-glicosidasi)	forma precoce infantile con cardiomegalia (morbo di Pompe) (fig. 67)	termina con ampia distruzione della compagine delle fibre replete di glicogeno, libero e all'interno di lisosomi neoformati ed enormemente dilatati
		forma tardiva infantile, più benigna, senza cardiomegalia	
		forma degli adulti	
	Tipo III carenza di enzima deramificante (amilo-1,6-glicosidasi) destrino-limite	morbo di Cori-Forbes	miopatia vacuolare particolarmente nelle fibre di tipo 2 (rapide); esse già normalmente contengono maggiori quantità di glicogeno; i lisosomi sono meno impegnati
	Tipo IV carenza di enzima ramificante (amilo-1,4-transglicosidasi)	morbo di Andersen	depositi paS-positivi, in parte resistenti alla α-amilasi; solo in parte le fibre rispondono alle reazioni istochimiche per il glicogeno
	Tipo V carenza di fosforilasi muscolare	morbo di McArdle (fig. 68)	accumuli subsarcolemmatici di glicogeno in piccole vescicolazioni periferiche del sarcoplasma. Vi è mioglobinemia e mioglobinuria
	Tipo VII carenza di fosfofruttochinasi	descritta da Tauri e da Layzer	accumuli subsarcolemmatici di glicogeno; microvacuolizzazioni del sarcoplasma periferico; degenerazione e azione macrofagica su varie fibre
Disturbi del metabolismo lipidico (fig. 69; da S. Di Mauro, 1979)	deficienza di carnitina per difetto di produzione epatica o di assunzione da parte delle fibre muscolari (la carnitina è necessaria per il trasporto degli acidi grassi a lunga catena dentro i mitocondri ove si compie la loro ossidazione)	forma miopatica	accumulo di gocce lipidiche in tutto il contesto della fibra, particolarmente nelle fibre di tipo 1 (lente) che già hanno uno spiccato metabolismo lipidico. Talora associata a ittiosi
		forma sistemica	quadro come sopra. Talora coesistono lesioni mitocondriali (fig. 57)
	deficienza della carnitin-palmitoil-transferasi, che è l'enzima necessario per l'attacco degli acidi grassi a lunga catena alla carnitina (fig. 70)	associata a frequenti attacchi dolorosi muscolari e a corrispondente mioglobinuria. Spesso insufficienza renale per lesioni prodotte dalla mioglobinuria	i muscoli possono apparire normali negli intervalli fra gli attacchi dolorosi. Durante questi, infiltrazione lipidica da mancato smaltimento, specie nelle fibre di tipo 1

miopatia genetica è destinato ad aumentare, solo che si considerino attentamente i casi in apparenza sporadici. Naturalmente le regole genetiche con cui si riproduce la miopatia nella discendenza non sono sempre le stesse, né tra le miopatie umane, né tra queste e quelle animali.

Le distrofie acquisite possono essere suddivise nei seguenti modi.

c) Alcuni aspetti della denervazione: in effetti si è già visto che l'atrofia semplice è propria della denervazione solo in determinate condizioni di tempo e di tipo di m.

d) Per i fattori meccanici di alterazione delle fibre muscolari, va notato che queste ultime sono molto sensibili a stiramenti eccessivi e lesioni che alterano la continuità del sarcolemma e della membrana esterna. Una gelificazione protoplasmica locale nei punti vulnerati (e dovuta in gran parte a indebita sovversione della distribuzione ionica) si estende rapidamente a tutta a a buona parte della fibra. È di interesse pratico conoscere tale pronta risposta di tipo degenerativo o simildegenerativo ottenibile dalle fibre muscolari per insulti meccanici, poiché essa è facilmente verificabile nel prelievo di tessuto muscolare per biopsia a scopo diagnostico, nelle miopatie: molte volte si osservano lesioni da taglio che niente o poco hanno a che vedere con lo stato reale delle fibre, nonostante che tali lesioni non siano esclusivamente collocate al livello del taglio, ma si estendano per un certo tratto anche a relativa distanza da questo; in una biopsia di piccole dimensioni ciò può essere molto disturbante; anche il tipo di fissazione può avere importanza in questi casi, specialmente quanto all'estensione delle alterazioni. È però anche da tener presente che fibre intrinsecamente alterate, ma non grossolanamente degenerate, sono assai più estesamente suscettibili di lesioni da taglio che non le fibre normali.

Anche contratture tetaniche prolungate possono costituire motivo di lesioni meccaniche in seno al tessuto muscolare.

Esposizioni al caldo eccessivo (ustioni), come al freddo

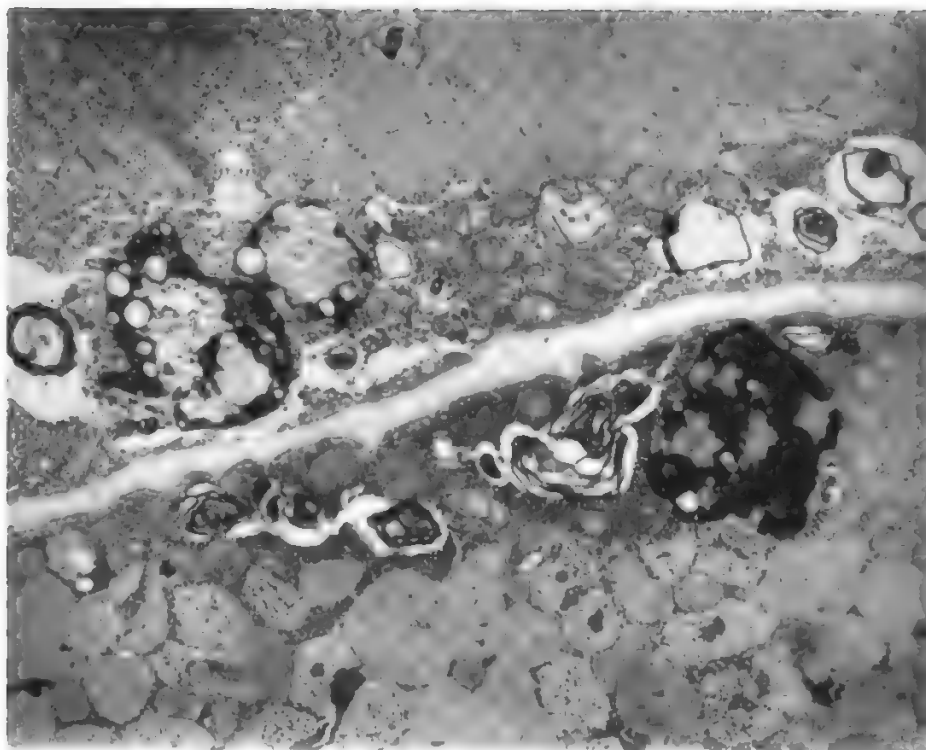



Fig. 68. Malattia di McArdle o glicogenosi di tipo V (carenza di fosforilasi muscolare). Nella sezione compaiono i bordi di due fibre muscolari adiacenti. Numerose piccole sferule o particelle di glicogeno (normale ramificato) occupano gli spazi tra le miofibrille e si trovano anche all'interno di queste; ma sono stipate nella porzione periferica del sarcoplasma perinucleare (un nucleo, a destra, è sfiorato dal taglio). Numerosi fatti degenerativi delle membrane intracellulari (strutture dette «mieliniche» variamente concentriche e molto elettronopache). Si notano anche gocce lipidiche e autofagosomi (o segresomi) in formazione. Il mioplasma, a parte l'infiltrazione glicogenica, appare normale, con i miofilamenti bene ordinati (la sezione è naturalmente trasversa). Un altro esempio di glicogenosi al microscopio elettronico, in sezione longitudinale, è illustrato in CELLULARE PATOLOGIA, III, col. 1483, fig. 47. (*Osservazione S. Pierobon-Bormioli*).

(congelamenti), possono direttamente o indirettamente lesionare le fibre, con coagulazione del mioplasma, scollamento del sarcolemma, etc. La corrente elettrica, infine, produce una fibrillazione, con le sue conseguenze; oppure può agire termicamente.

e) Si conoscono alcune sostanze tossiche che hanno un'azione lesiva relativamente specifica sulle fibre muscolari striate. Tali sono, per es., il triortocresilfosfato (forse per distruzione della Vit. E), alcuni derivati chimici come la rodochina (Plasmocid®), la clorochina, la bupivacaina (Marcaina®); si ricordano, inoltre, il prodotto fungino detto calvacina e l'alcaloide vincristina. A questi si devono aggiungere alcune delle tossine batteriche. Un fattore tossico (o tossinico, o virale) sembra che sia alla base della cosiddetta «malattia della baia» (*Haffkrankheit*), miopatia dolorosa con rabdomiolisi descritta in zone costiere dell'Europa settentrionale continentale.

f) La prima forma di sofferenza del neuromione cui è stata attribuita una patogenesi immunitaria è la miastenia (v.), specie nella sua forma grave e cioè diffusa. Si era già stabilito un certo, anche se non costante, rapporto della forma con una ipertrofia timica e con «linforragie» nel contesto dei m.; furono poi trovati in molti pazienti, mediante immunofluorescenza, autoanticorpi sulle membrane delle fibre e in particolare su quelle delle placche motrici ove esistono i recettori per l'acetilcolina. Per questo si suppone che essi siano parzialmente bloccati. Una sindrome analoga è stata riprodotta sperimentalmente su animali.

Sicuramente autoimmuni sono, invece, alcune sofferenze muscolari riscontrabili nell'uomo in concomitanza con le cosiddette malattie del collagene: esse sono denunziate da fatti miositici i cui infiltrati sono ricchi di linfociti e di plasmacellule.

g) Il tessuto muscolare risponde con dolore (crampi dei m. volontari, coliche per i visceri contenenti tessuto muscolare liscio, *angina pectoris* per il cuore) quando sia costretto a lavorare in condizione di minorata circolazione sanguigna (o in via assoluta o relativamente all'impegno funzionale). Ma a questo carattere soggettivo di sofferenza, ben presto se ne aggiungono altri obiettivi e graduati nel tempo se tale minorazione (ischemia) si aggrava (fenomeni acuti) o si prolunga nel tempo (fenomeni cronici). La distrofia ischemica è diversa secondo che si tratti di un processo acuto o di uno cronicizzato. In via acuta dipende solo dal grado dell'ischemia se si passa dai fatti puramente funzionali (dolore, temporanea inefficienza muscolare, come nella *claudicatio intermittens* degli arteriosclerotici) a quelli anatomicamente definibili come distrofia ischemica. Per una condizione di ischemia relativamente modesta, ma prolungantesi nel tempo (per es. per vasculopatie permanenti e progressive, di cui la più comune è l'arteriosclerosi, ma anche nel morbo di Bürger o nella periarterite nodosa), il tessuto muscolare può presentare lesioni di semplice atrofia, ma più spesso quelle di un'atrofia distrofica con degenerazione e perdita di fibre muscolari, con accumuli moriformi di nuclei, e con la formazione di depositi di pigmento da usura, specialmente se il soggetto è di età relativamente avanzata.

Molte volte, nel caso dell'uomo, la vasculopatia è associata, come nella già citata poliarterite nodosa, a una più generale mesenchimopatia la quale aggrava la sofferenza distrofica del tessuto muscolare.

h) Sono da tempo noti stati carenziali (difetti quantitativi e qualitativi della nutrizione) che si accompagnano a miopatie distrofiche. Quello noto da più tempo è dovuto alla carenza di Vit. E. In alcuni animali spontaneamente (bovini, anatre e altri) a seconda della composizione del mangime (e pertanto anche in dipendenza della posizione geografica e della stagione), in altri per condizioni sperimentali con diete controllate in cui manchi la Vit. E o α-tocoferolo (coniglio, cavia, ratti giovani, etc.), si determinano lesioni muscolari molto estese e spesso anche di estrema gravità e acute (rabdomiolisi, come nel coniglio

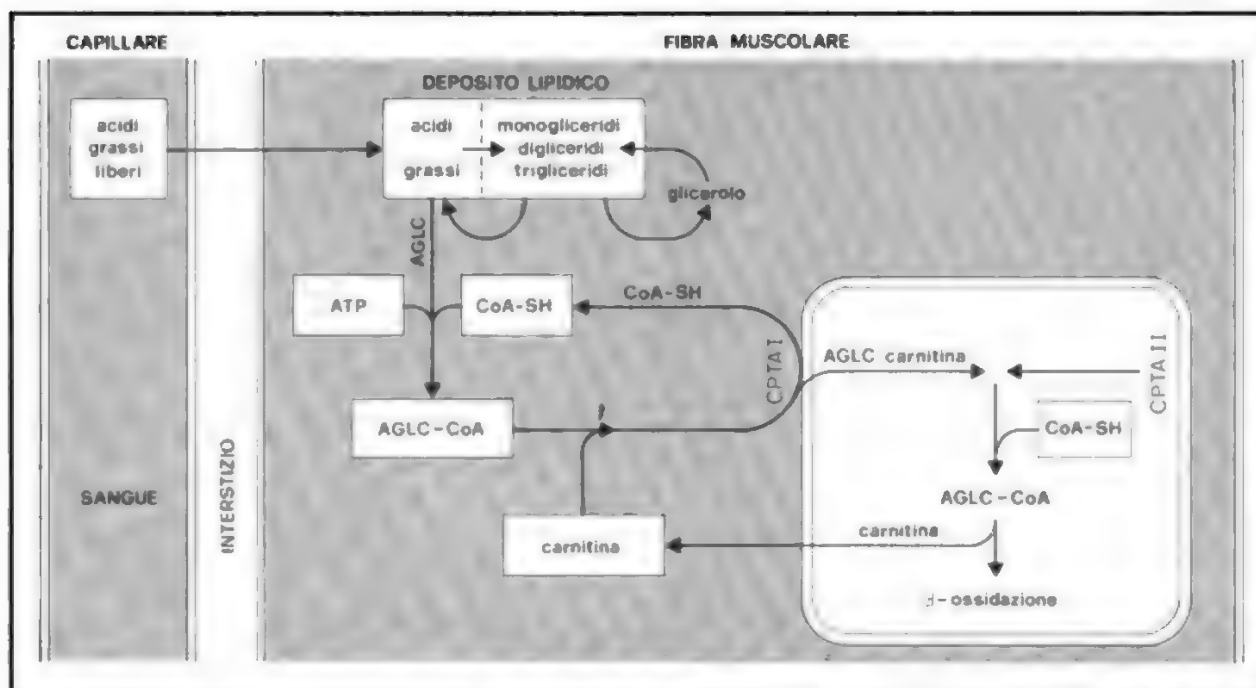



Fig. 69. Schema del trasporto e del metabolismo degli acidi grassi nella fibra muscolare striata. Acidi grassi liberi penetrano dal sistema circolatorio attraverso la membrana della fibra dentro la compagine di questa ove costituiscono, come mono-, di- e trigliceridi, il contenuto in grassi neutri (oltre che un contributo ai fosfolipidi e ad altri composti) della fibra. Per entrare nel metabolismo (molto importante per il m., e in specie per le fibre lente, rosse) questi acidi grassi devono subire il processo della β-ossidazione e della demolizione progressiva della loro lunga, media o breve catena; ma quel processo è possibile solo dentro i mitocondri ove si svolge anche il ciclo degli acidi tricarbossilici e si innesca la catena respiratoria. Ora, gli acidi grassi, specie quelli a lunga catena (AGLC), non possono passare come tali dentro i mitocondri: hanno bisogno di essere veicolati dalla carnitina, che dunque deve essere presente in adatta concentrazione dentro la fibra; la copulazione con questo composto si fa attraverso il coenzima A (CoA-SH → CoA-S-) in presenza di ATP. Un enzima transferasico della membrana mitocondriale specifico, per es., tra gli AGLC, per l'ac. palmitico, cioè una carnitin-palmitoil-transferasi (CPTA-I), localizzata sulla faccia esterna della membrana interna (cioè propria) mitocondriale provvede, liberando di nuovo CoA-SH, a far passare gli AGLC attraverso la membrana (sembra che le transferasi siano diverse a seconda della lunghezza catenaria degli acidi grassi); immediatamente al di là della membrana, un'altra analoga transferasi collocata sulla faccia interna della stessa membrana (CPTA-II) provvede a liberare di nuovo la carnitina, che così può diffondere ancora all'esterno e ritornare ad essere disponibile per altre molecole di acidi grassi. Dentro il mitocondrio l'acido grasso si esterifica di nuovo col CoA intramitocondriale formando un acil-CoA che sarà allora sottoposto a β-ossidazione.

Apparirà chiaro che un inceppo del metabolismo degli acidi grassi e quindi un accumulo di grassi nella fibra potrà aversi: *a*) per mancata produzione di carnitina da parte del fegato; *b*) per difficoltà alla sua penetrazione dentro le cellule; *c*) per difetto genetico o funzionale delle CPTA. (*Da S. Di Mauro, 1979*).

giovane; fig. 62), sì da portare rapidamente a morte l'animale. In questi casi gli altri effetti specifici della carenza di fattore E (lesioni testicolari nel coniglio, retiniche e del cristallino nel ratto, etc.) non hanno tempo per manifestarsi. In generale i quadri più gravi e acuti si hanno in animali giovani che non possiedono depositi di fattore E (specialmente se derivanti da madri già tenute a dieta carenzata), mentre in animali adulti la distrofia è più blanda e lenta nel decorso.

Nei m. le fibre di tipo rapido sono più precocemente e gravemente colpite che le fibre di tipo lento.

Anche nelle forme molto gravi, rappresentate da necrosi estese a quasi tutta la muscolatura, la somministrazione terapeutica di Vit. E riesce a salvare l'animale dalla morte purché non sia sorpassato un punto critico della situazione organismica generale, caratterizzato da precipitosa perdita di peso. Il ricupero dell'animale si fa per estesi processi rigenerativi.

Altre carenze alimentari che possono produrre distrofia muscolare sono la deficienza di colina e di fattori donatori di gruppi metilici, ottenibile sperimentalmente nel ratto; la deficienza nella dieta di cationi, quali per es. il potassio, il sodio, il magnesio, etc., in vari animali; una carenza parziale di Vit. B_1 nel piccione.

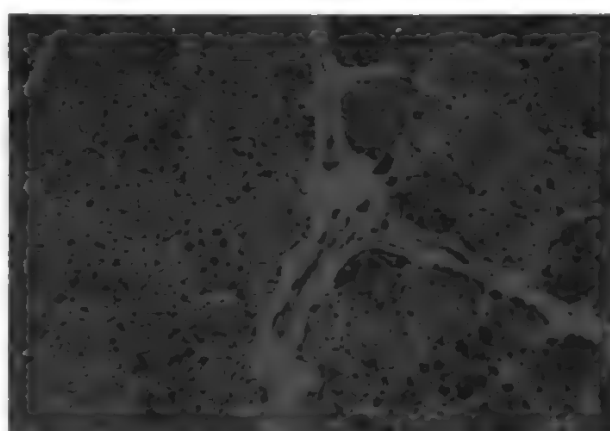



Fig. 70. Caso di lipidosi per carenza congenita di carnitin-palmitoil-transferasi. Le fibre muscolari, molto piccole per l'età infantile del soggetto, ma soprattutto perché distrofiche, sono ricchissime di gocce lipidiche colorate con l'*oil red*. La lipidosi in questo caso era sistemica, cioè generalizzata; infatti era riscontrabile anche nei fibroblasti in coltura del paziente (v. ISTOCHIMICA, VIII, col. 744, fig. 10).

i) I m., come tutti gli organi, del resto, sono sotto il controllo dell'equilibrio ormonico. Fatta astrazione di quegli ormoni, come l'insulina, i quali incidono sul metabolismo muscolare in modo del tutto analogo che in altri tessuti, con riferimento cioè a quegli ormoni le cui variazioni quantitative nell'equilibrio endocrino possono portare a quadri clinici che dimostrano una specifica sofferenza distrofica del tessuto muscolare, dobbiamo ricordare soprattutto l'ormone tiroideo, gli ormoni surrenali e in particolare i cortisonici, l'androsterone.

Esistono nell'uomo miopatie distrofiche sia da ipo- sia da ipertiroidismo, in quest'ultimo caso con maggiore frequenza e maggior dimensione patologica. Un ipertiroidismo accentua anche le distrofie dovute ad altre cause, come quelle avitaminosiche.

Per quel che riguarda l'importanza degli ormoni surrenali vanno ricordate alcune miopatie in corso di malattie coinvolgenti le surrenali; qui si deve anche mettere in evidenza la possibilità di produrre distrofia muscolare mediante somministrazione eccessiva di cortisone.

In relazione agli androgeni, si rimanda a quanto si è detto sull'atrofia da castrazione, aggiungendo che morfologicamente e biochimicamente quest'atrofia può raggiungere aspetti distrofici.

j) Si sono però recentemente descritte anche miopatie metaboliche non a base ormonale, per es. quella da ipermetabolismo mitocondriale non tiroideo, associato a ipertermia (v. sopra), o morbo di Luft. Come si è visto, si tratta probabilmente di una parziale dissociazione della respirazione mitocondriale dalla capacità fosforilante con dissipazione di energia.

Fig. 71. Aspetti di una condizione miositica. *A*, l'interstizio vascolo-connettivale di un m. è preda di infiltrati infiammatori a tipo cronico, con aumento del connettivo fibroso e adiposo. Regressione atrofica secondaria delle fibre muscolari nel centro del teatro flogistico. *B*, a più forte ingrandimento l'infiltrato linfoplasmacellulare tra le fibre muscolari. (*Osservazione M. Aloisi*).

k) Nel corso di infezioni si possono avere lesioni distrofiche delle fibre muscolari o per localizzazione dello agente infettante in seno al tessuto muscolare (e, trattandosi di un virus, anche direttamente entro le fibre muscolari), o per effetto di azioni tossiniche sulle fibre. Tra queste malattie ricordiamo la brucellosi, la leptospirosi, alcune infezioni da protozoi, come quella da *Tripanosoma cruzi*, o quelle da sarcosporidi e da toxoplasmi. Questi protozoi possono prender stanza *dentro* le fibre muscolari. Così vanno ricordati alcuni vermi, questi allogati però *tra* le fibre, come *Trichinella spiralis*. Anche nella sarcoidosi (v.) il tessuto muscolare può costituire una localizzazione preferenziale.

Nel caso di localizzazioni muscolari di un'infezione si avrà il quadro di un'infiammazione reattiva del m., cioè una miosite (polimiosite, se più m. sono colpiti; fig. 71), che non è propriamente una distrofia, ma che difficilmente rimane esente da conseguenze distrofiche delle fibre. Alcune volte la localizzazione microbica è prevalentemente destruente piuttosto che flogogena, come nelle infezioni da sporigeni anaerobi della gangrena gassosa in cui si ha istolisi, e quindi necrosi e dissoluzioni anche del tessuto muscolare.

Nel caso di effetti tossinici avremo un quadro prevalentemente degenerativo e quindi più chiaramente distrofico: la degenerazione e necrosi a zolle di Zenker sono state da questo autore descritte in corso di gravi infezioni quali la polmonite, il tifo addominale e il vaiolo.

Virus che producono gravi lesioni muscolari primitive sono alcuni appartenenti al gruppo Coxsackie e l'ECHO 9; possono produrre lesioni miocardiche, ma anche, sperimentalmente, grave distrofia dei m. scheletrici (topini molto giovani).

l) Nel corso di neoplasie, come si è ricordato a proposito delle atrofie, si possono avere miopatie distrofiche più o meno generalizzate. I fattori responsabili possono essere tossico-metabolici o malnutritivi. Naturalmente tutto ciò non ha niente a che fare con la possibile origine muscolare di alcuni tumori (rabdomiomi, rabdomiosarcomi).

La paralisi muscolare, la miastenia, le mioatonie

Un m. può, temporaneamente, avere ostacolata o impedita la sua funzione contrattile anche senza alterazioni strutturali delle sue fibre muscolari. Ciò avviene o per lesione della parte nervosa del neuromione (paralisi neurogene), o per alterazione funzionale della placca motrice (paralisi tossiche), o per competizione nei siti attivi con l'acetilcolina, come avviene con i veleni curarici, o per impedimento della produzione di acetilcolina, come avviene con la tossina botulinica.

Un particolare aspetto della patologia della placca motrice, col risultato non propriamente di paralisi completa, bensì di una grave e ingravescente debolezza o astenia muscolare (v. MIASTENIA), è stato già ricordato al punto f): anche qui è verosimile che si abbia deficienza di produzione o di utilizzazione di acetilcolina. Per mioipotonia o mioatonia si intende invece una debolezza muscolare, e quindi abnorme mobilità passiva degli arti, nei bambini, dovuta a difetto intrinseco del tessuto muscolare (ipoevoluzione) piuttosto che a difetto della trasmissione neuromuscolare.

Alcune atonie e paralisi hanno carattere periodico e dipendono da squilibri metabolici e ionici reversibili (per es. fuga di K^+).

La miotonia, il tetano, le contratture

Se del ciclo funzionale muscolare è alterata la seconda fase, quella del rilasciamento, si ha la miotonia; i soggetti fanno fatica a decontrarsi. Aspetti miotonici si incontrano nelle distrofie (in campo umano particolarmente nella distrofia miotonica), ma esiste anche una miotonia pura o essenziale non accompagnata da vera distrofia e con un minimo di lesioni strutturali: è la miotonia congenita essenziale. Si conosce un ceppo particolare di capre, nel Tennessee, che sono anch'esse, congenitamente, miotoniche. Il difetto potrebbe consistere in un'alterazione del sistema rilasciante delle fibre muscolari, cioè del reticolo sarcoplasmico; ma la sua capacità di funzionare da pompa del calcio non appare modificata. Una sindrome miotonicosimile si ottiene con alcuni veleni: la veratrina e l'erbicida 2-4-diclorofenossiacetato e persino alcuni derivati azotosostituiti del colesterolo, come antimetaboliti della sintesi di questo.

Il tetano muscolare è una contrazione sostenuta dalle fibre muscolari ottenibile mediante stimolazioni ripetute e ravvicinate in modo che le fasi contrattili corrispondenti a ogni stimolo si fondono insieme e il miogramma corrispondente finisce per essere un'unica curva con un *plateau* che dura per la durata del tetano. Nel tetano infettivo si hanno piuttosto spasmi muscolari clonici e tonicoclonici per abnorme eccitabilità del neurone motore, dovuta alla tossina tetanica.

La contrattura è un atteggiamento più o meno irreversibile nel quale si può distinguere un momento propriamente muscolare e un momento stromale, articololegamentoso; nel corso di diverse miopatie distrofiche si verificano contratture che finiscono con l'indurre un peggioramento dello stato generale del paziente.

Le mioglobinurie

In linea di massima molte alterazioni, specie acute, delle fibre muscolari striate, quando coinvolgano un certo volume di masse muscolari, non possono non essere accompagnate da perdita nel sangue di vari componenti sarcoplasmatici e dunque anche di mioglobina; si determina cioè uno stato più o meno accentuato di mioglobinemia. Questa è di regola seguita da mioglobinuria di maggiore o minore facilità di accertamento, e da conseguenti lesioni renali. Ovviamente, una cospicua e facilmente comprensibile mioglobinemia con mioglobinuria si ha nella sindrome da schiacciamento, e cioè indipendentemente da un preesistente stato miopatico, ma per un grave insulto meccanico sul tessuto muscolare.

Ma una mioglobinuria si può determinare acutamente, e anche senza preesistenti lesioni miopatiche, per sopraggiunti insulti biochimici su un terreno di particolare meiopragia su base genetica. Ci riferiamo, per es., alla ipertermia maligna che consegue, in certi soggetti, alla inalazione di determinati anestetici, quale, per es., l'alotano, o per effetto di altri farmaci depolarizzanti (evocabile però, talora, anche per altri tipi di stimoli, persino emozionali); una tale ipertermia è molte volte, ma non sempre, accompagnata da contratture muscolari fino alla rigidità e da mioglobinemia e mioglobinuria. La caffeina ed altri farmaci simpaticomimetici rinforzano lo stato patologico e ripetute crisi possono essere fatali.

Il difetto genetico sembra autosomale dominante e una forma a simile base genetica e ad analoga patogenesi è stata riscontrata in un ceppo di suini.

La patogenesi vede in primo piano una abnorme replezione di Ca^{2+} all'interno della fibra, cui corrisponde un eccessivo catabolismo del glicogeno e quindi una eccessiva produzione di energia, che alla fine si autosostiene in un circolo vizioso dovuto alla perdita di ATP e del controllo della contrazione (B. A. Britt).

Sembra che delle strutture subcellulari sia maggiormente implicato il reticolo endoplasmico e la sua pompa del calcio (D. S. Wood *et al.*).

Rigenerazione del tessuto muscolare

Mentre la parte nervosa del neuromione non può nell'organismo adulto rigenerare *in toto*, ma solo riprodurre per estensione la porzione distale di un neurite quando questo sia stato sezionato, la parte muscolare, cioè la fibra muscolare vera e propria, può benissimo rigenerare. Quest'attitudine alla rigenerazione, però, non sempre arriva a ricostituire un m. o una porzione di m. che si sia perduta. Per ottenere questo occorre che la lesione muscolare non interessi anche il connettivo intrinseco e circostante al m., perché in tal caso si determina una competizione con l'attività rigenerativa e riparativa del tessuto connettivale, molto più rapida e in grado quindi di bloccare ben presto, per formazione di tessuto cicatriziale, la rigenerazione delle fibre muscolari. Ciò infatti si verifica nelle lesioni traumatiche del m.

Invece, quando la lesione muscolare è degenerativa e non traumatica, rimanendo *in situ* lo stroma connettivale e tutti i sarcolemmi, questi ultimi costituiscono una guida per la rigenerazione della fibra, rigenerazione che riesce così a completarsi, non solo, ma a orientarsi nella dire-

Fig. 72. M. gastrocnemio di ratto rigenerato col metodo di A. N. Studitskij. Si noti l'entità della rigenerazione della poltiglia muscolare inserita al posto del m. asportato. Il rigenerato era anche reinnervato. (*Osservazione M. Aloisi*).

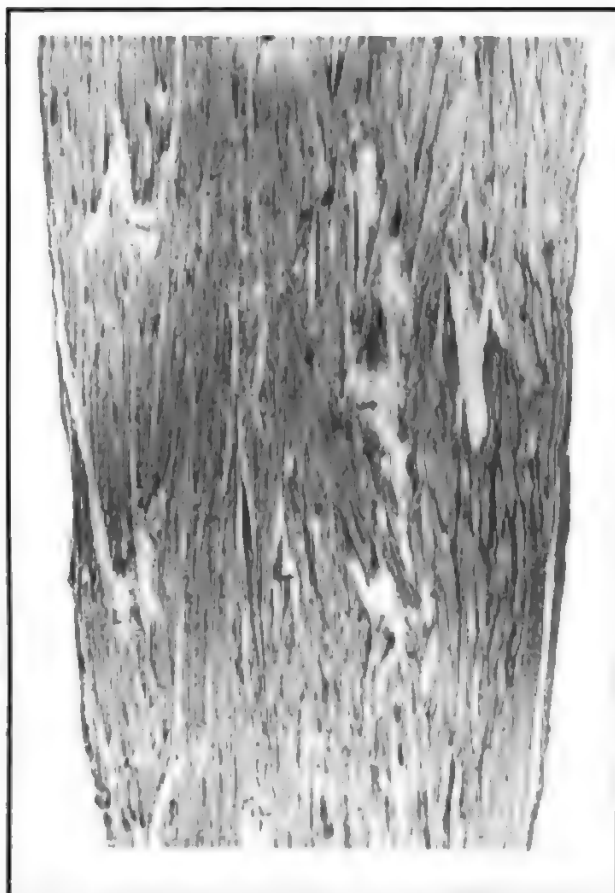



Fig. 73. Rigenerazione del m. gastrocnemio di ratto col metodo di A. N. Studitskij. L'andamento delle nuove fibre è in buona parte ripristinato. (*Osservazione M. Aloisi*).

zione primitiva, cioè in quella necessaria per una completa *restitutio ad integrum* della funzione. È stato già visto, infatti, che nella degenerazione e necrosi muscolare da avitaminosi E si può avere una completa rigenerazione delle fibre muscolari di quasi tutta la muscolatura, e molto rapidamente, se si aggiunge α-tocoferolo nella dieta (o costituenti del mangime che ne contengano).

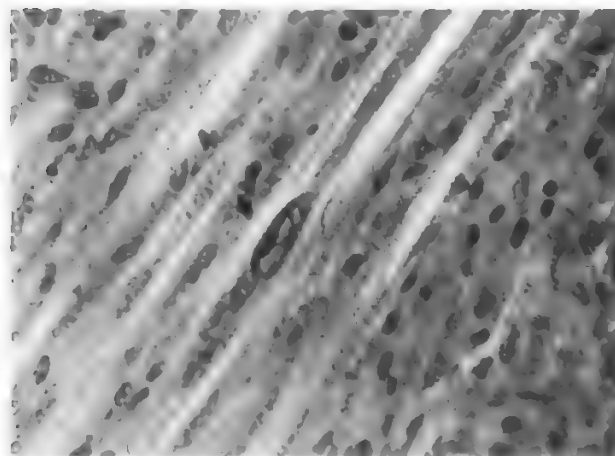



Fig. 74. Miotubi rigeneranti in un campo di luce polarizzata. (*Osservazione D. Barisoni*).

Anche nelle distrofie umane vi sono chiari esempi di attività rigenerativa; ciò però non compensa il fatto che, se si tratta di forme geneticamente condizionate, la demolizione distrofica e graduale delle fibre muscolari non proceda parallelamente e fatalmente.

La rigenerazione delle fibre muscolari può compiersi per due meccanismi, quello, oggi molto discusso, *per continuum*, e cioè per riproduzione di porzioni distrutte per gemmazione delle parti restanti, o *per discontinuum*, cioè attraverso la liberazione dalle fibre distrutte o in via di distruzione di cellule capaci di azione mioblastica; esse, prima cellule satelliti e poi mioblasti, proliferano dentro i tubi sarcolemmatici che via via si vanno liberando dai relitti del processo degenerativo e necrotico, anche a opera di macrofagi e polinucleati. Indi i mioblasti si fondono insieme (cessa allora ogni ulteriore moltiplicazione nucleare) e costituiscono entità sinciziali chiamate miotubi perché in essi si va differenziando il mioplasma sotto forma di miofibrille, le quali sono collocate dapprima a corona alla periferia, mentre il centro appare più rarefatto e contiene sarcoplasma e nuclei.

I miotubi si trasformano in giovani fibre per ulteriore incremento di miofibrille, i nuclei si spostano alla periferia e la nuova fibra è così formata.

Si discute circa la natura delle cellule che si liberano dalle fibre lesionate e che si trasformano in mioblasti; alcuni sostengono derivare questi solo dalle cellule satelliti le quali, molto numerose nel feto e nel neonato, si conservano in qualche misura anche nell'adulto, in alcuni tratti della periferia delle fibre muscolari; altri invece ammettono che possono avere azione mioblastica anche elementi derivati dalle porzioni nucleate del sarcoplasma, le quali, non essendo degenerate, si individuano come cellule e si liberano dal restante della fibra.

A. N. Studitskij ha ottenuto la rigenerazione di interi m. facilitando, mediante poltigliamento della massa muscolare, la liberazione di mioblasti. Secondo Studitskij un m. che presenta uno stato di nucleosi (e di attivazione nucleare) per precedente denervazione costituisce un materiale più adatto alla rigenerazione, una volta che se ne creino le condizioni. Infatti abbiamo visto che in un tale m. aumentano le cellule satelliti come prodromo alla rigenerazione (figg. 72-74).

Naturalmente, una rigenerazione completa e stabile si ottiene solo se si permette al nervo di reinnervare il m. rigenerato, il che avviene con relativa facilità. Ma alcuni reperti dimostrerebbero che, specie le fibre di tipo 2, possono rigenerare e mantenersi a lungo anche senza innervazione (U. Carraro). Sul piano molecolare, le fibre rigeneranti passano attraverso una prima fase in cui le proteine contrattili ritornano al tipo embrionale, per poi differenziarsi prevalentemente verso la forma rapida. Ciò può dipendere sia dal fatto che le fibre nervose che rigenerano più presto sono quelle dei neuromioni rapidi, sia da una intrinseca genetica evoluzione differenziativa, essendo il tipo lento di proteine una ulteriore evoluzione differenziativa.

In un m. rigenerato si perde, dunque, il mosaico normale (differente da m. a m.) dei tipi di fibre, che è dovuto alla distribuzione molto embricata delle parti estreme dei vari motoneuroni: si verificano infatti, nel m. rigenerato, degli aggruppamenti monotipici di fibre muscolari, i quali denunciano l'alterazione passata ma subita dal m. Questi aggruppamenti sono presenti naturalmente anche nelle miopatie spontanee, quando nella loro patogenesi sia coinvolto un momento neurogeno denervativo, con conseguente atrofia e rigenerazione: è dunque un notevole segno di importanza diagnostica.

La biopsia muscolare nella diagnosi delle miopatie; valutazione dei reperti

In molti casi la biopsia può essere estremamente utile, insieme alla elettromiografia, per cercare di risolvere dei quesiti diagnostici che non siano chiari in sede clinica. Per questo occorre limitare l'indagine bioptica solo ai casi di necessità al fine di evitare al paziente un intervento che, per quanto modesto come trauma, è pur sempre un'ingerenza inaccettabile se arbitraria (come per qualunque altra biopsia).

Occorre inoltre che essa sia fatta a dovere, per evitare che si risolva in un inutile fastidio quando il materiale non sia prelevato in modo da poter essere completamente e correttamente esaminato in tutta l'estensione consentita. Ciò comporta istruzioni circa il luogo del prelievo, la quantità di tessuto da prelevare, il suo orientamento rispetto all'andamento o decorso delle fibre, il trattamento immediato in congelazione per mantenere operanti i sistemi enzimatici. Il materiale va inviato a laboratori specializzati, provvisti di criostato e, possibilmente, di congelatori a — 80 °C al fine di conservare per future ricerche biochimiche i frammenti residui dopo le prime indagini. Quando possibile, sarà bene concordare col laboratorio anche la fissazione di una parte del materiale appena prelevato, per l'esame elettronmicroscopico.

Le sezioni, fatte in trasverso al criostato, vanno colorate sia per la normale citologia, sia per le varie reazioni istochimiche che individuano i diversi tipi di fibre: ATPasi acida e alcalina, enzimi mitocondriali ed extramitocondriali, glicogeno, lipidi, eventualmente mioglobina, enzimi lisosomali.

Va subito detto che, salve alcune rare eccezioni, le caratteristiche isto- e citologiche dei m. miopatici non sono, prese da sole, assolutamente indicative per una o per un'altra forma morbosa. Il disconoscimento di questa persuasione basilare ha portato nel recente passato al moltiplicarsi di una nomenclatura nosologica, sulla base di singoli reperti morfologici che in realtà si trovano comuni a più miopatie. Ciò non significa che quei reperti (per es., necrosi o ialinosi centrale, abbondanza di mitocondri e di enzimi mitocondriali, presenza di mitocondri giganti, abbondanza di glicogeno o di lipidi, aspetto tarlato o eroso delle fibre, nodi o bande di contrattura, nucleosi e nuclei centrali, scissioni longitudinali con apparente penetrazione di vasellini sanguiferi dentro la fibra, escrescenze periferiche di sarcoplasma, miofibrille a decorso anulare, aumento del connettivo interstiziale e del tessuto adiposo, etc.) non siano importanti da valutare, ma significa solo che essi hanno un valore probabilistico e che occorre prendere in considerazione l'associazione di più d'uno d'essi e il loro rapporto con il reperto elettromiografico, nonché — e soprattutto per le forme a etiopatogenesi nota — con il reperto biochimico-metabolico. Persino gli aggruppamenti monotipici possono essere l'effetto di una rigenerazione o scissione longitudinale di una fibra che era di un determinato tipo piuttosto che l'effetto di una reinnervazione previa atrofia; così, al limite, per una omogeneità diffusa o prevalenza di uno o dell'altro tipo di fibre.

Nella distrofia miotonica, oltre alle frequenti (ma non costanti) masse sarcoplasmatiche periferiche e alle miofibrille anulari, si trova una prevalenza atrofica nelle fibre di tipo 1 (lente); invece nella miastenia si descrivono note di atrofia preferenziale delle fibre rapide (tipo 2), ma è reperto comune ad altre forme di sofferenza muscolare, ivi comprese quelle nate nell'interstizio (malattie del collagene) o quelle, invece, neurogene, nel senso dell'inattività o della denervazione.

Bibliografia

Aloisi M., *La patologia generale della fibra muscolare striata*, 1951, Soc. Ital. Patol., Milano.

Aloisi M., *Critical Observations on Morphological and Biochemical Aspects of Human Myopathies*, in Beckmann R. ed., *Myopathien*, 1965, Thieme, Stuttgart, p. 104.

Aloisi M., Mussini I., *Number of Satellite Cells and Muscle Regeneration*, in Freilinger G., Holle J., Carlson B. M. eds., *Muscle Transplantation*, 1980, Springer, Wien, New York.

Aloisi M., Mussini I., Schiaffino S., *Activation of Muscle Nuclei in Denervation and Hypertrophy*, in Kakulas B. A. ed., *Basic Research in Myology*, 1973, Excerpta Medica, Amsterdam - Am. Elsevier, New York.

Aloisi M., Terzian H., Fiaschi A., *Malattie neuromuscolari*, 1979, Cortina, Verona.

Banker B. Q., Przybylski R. J. *et al.* eds., *Research in Muscle Development and the Muscle Spindle*, 1972, Excerpta Medica, Amsterdam.

Beckmann R. ed., *Myopathien*, 1965, Thieme, Stuttgart.

Bourne G. H., Golarz N., *Muscular Dystrophy in Man and Animals*, 1963, Karger, New York.

Bourne G. H. ed., *The Structure and Function of Muscle*, 1973, 2 ed., Academic Press, New York.

Cangiano A., *Brain Res.*, 1973, **58**, 255.

Cangiano A., Lutzenberger L., *Science*, 1977, **196**, 542.

Cangiano A., Lutzenberger L., *Nature (Lond.)*, 1980, **285**, 233.

Carraro U., *comunicazione personale.*

Desmedt J. E., *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1978, Suppl. 34, 531.

Di Mauro S., *Metabolic Myopathies*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 41, 1979, North-Holland, Amsterdam, part II, p. 175.

Dubowitz J. E., Brooke M. H., Neville H. E., *Muscle Biopsy: a Modern Approach*, 1973, Saunders, Philadelphia.

Fischer E., *Changes in Structural Proteins and Enzymes during Muscular Atrophy of Nervous Origin*, in Polonowski M. ed., *The Muscle, 1950, Symp. Int.*, 1952, Expansion, Paris.

Gallucci V., Novello F. *et al.*, *Br. J. Exp. Pathol.*, 1966, **47**, 215.

Goldberg A. L., *The Regulation of Protein Turnover by Endocrine and Nutritional Factors*, in Pette D. ed., *Plasticity of Muscle*, 1980, de Gruyter, Berlin, p. 469.

Gutmann E., *The Denervated Muscle*, 1962, Publ. House of the Czechoslov. Acad. Sci., Praha.

Gutmann E., Hanzlikovà V., *Age Changes in the Neuromuscular System*, 1972, Scientechnica, Bristol.

Gutmann E., Hnik P., *The Effect of Use and Disuse on Neuromuscular Functions*, 1963, Publ. House of the Czechoslov. Acad. Sci., Praha.

Januzzo C. D., Patel P. *et al.*, *A Possible Thyroidal Trophic Influence on Fast and Slow Skeletal Muscle Myosin*, in Pette D. ed., *Plasticity of Muscle*, 1980, de Gruyter, Berlin, p. 593.

Kaldor G., Di Battista W. J., *Aging in Muscle*, 1978, Raven, New York.

Kalulas B. A. ed., *Basic Research in Myology*, 1973, Excerpta Medica, Amsterdam - Am. Elsevier, New York.

Kochakian C. D., *Vitam. Horm.*, 1946, **4**, 255.

Lømo T., Westgaard R. H., Engebretsen L., *Different Stimulation Patterns Affect Contractile Properties of Denervated Rat Soleus Muscle*, in Pette D. ed., *Plasticity of Muscle*, 1980, de Gruyter, Berlin, p. 297.

Mauro A. ed., *Muscle Regeneration*, 1979, Raven, New York.

Mauro A., Shafiq S. A., Milhorat A. T. eds., *Regeneration of Striated Muscle and Myogenesis*, 1970, Excerpta Medica, Amsterdam.

Milhorat A. T., *Exploratory Concepts in Muscular Dystrophy and Related Disorders*, I; II, 1967; 1974, Excerpta Medica, Amsterdam - Am. Elsevier, New York.

Nachmanshon D., Neumann E., *Chemical and Molecular Basis of Nerve Activity*, 1975, Academic Press, New York.

Pernow B., Saltin B., *Muscle Metabolism During Exercise*, 1971, Plenum, New York.

Pette D. ed., *Plasticity of Muscle*, 1980, de Gruyter, Berlin.

Pierobon-Bormioli S., Sartore S. *et al.*, *Muscle and Nerve*, 1980, **3**, 266.

Rowland L. P. ed., *Pathogenesis of Human Muscular Dystrophies*, 1977, Excerpta Medica, Amsterdam.

Sartore S., Pierobon-Bormioli S. *et al.*, *Muscle and Nerve*, 1980, **3**, 266.

Studitskij A. N., *Eksperimental'naja Hirurgija mysc*, 1959, Izdatel'stvo Akad. Nauk SSSR, Moskba.

Walton J. N. ed., *Disorders of Voluntary Muscles*, 1974, 3 ed., Churchill-Livingstone, Edinburgh.

West W. T., *Muscular Dystrophy of Vitamin E Deficiency*, in Bourne G. H., Golarz M. N. eds., *Muscular Dystrophy in Man and Animals*, 1963, Karger, Basel, p. 368.

MASSIMO ALOISI

SEMEIOTICA NEUROLOGICA

SOMMARIO

Premessa

Essendo il m. l'effettore finale dell'attività elaborata a qualsiasi livello del sistema motorio, esso risentirà nelle sue prestazioni di tutte le possibili alterazioni di questo sistema con modificazioni corrispondenti delle caratteristiche delle sue contrazioni. Tuttavia, quando si parla in senso stretto del m., si è soliti escludere gli atti motori in cui i vari m. entrano come elementi di un sistema complesso variamente organizzato; si intende piuttosto prendere in considerazione isolatamente il m. come elemento a sé, con le sue proprietà intrinseche. Evidentemente si tratta di un'astrazione di livello anatomico e funzionale che trova però piena giustificazione in patologia in quanto esistono affezioni che colpiscono elettivamente il m. e quindi ne alterano primitivamente e specificamente le caratteristiche sue proprie.

Piuttosto va rilevato in modo esplicito che, sul piano funzionale, non si può parlare del m. astraendo dalle sue connessioni con le fibre nervose motorie attraverso le placche motrici; anche se il singolo m. rappresenta la sede dei rilievi semeiologici, in realtà esso deve essere concepito come un insieme di *unità motorie* (v. sopra: *fisiologia*; v. anche: MOTORIO SISTEMA). Pertanto, oltre ai raggruppamenti di fibre muscolari (cosiddette *unità muscolari*) che lo compongono, nel parlare del m. ci si dovrà anche riferire ai corrispondenti neuroni periferici di moto, dai rami nervosi terminali intramuscolari fino alla cellula del corno anteriore, tanto strette sono le connessioni di ordine morfologico (trofico) e funzionale tra nervo e m. A parte, invece, possono essere considerati i recettori implicati nelle afferenze responsabili delle regolazioni nervose riflesse. Ne consegue che la *semeiotica muscolare* toccherà essenzialmente un'area neuromuscolare che comprende: 1) le miopatie protopatiche di genesi sia intrinseca che esogena, circoscritte o sistemiche; 2) le affezioni miasteniche; 3) le miopatie neurogene. Naturalmente possono interferire spiccatamente sul m. anche lesioni delle rispettive arterie e inoltre affezioni articolari, l'inattività stessa e deficit motori centrali in quanto comportano inattività, squilibri di atteggiamento posturale, risentimenti articolari.

Semeiotica clinica

Ispezione

L'ispezione può anzitutto informarci sullo stato del *trofismo* muscolare. A parte l'agenesia di singoli m., che ha carattere congenito, nelle lesioni croniche dei neuroni di moto periferici si manifesta l'atrofia dei m. corrispondenti, mentre nelle distrofie muscolari progressive in stadio avanzato si possono rilevare zone atrofiche in singoli settori del m. D'altro canto possono osservarsi ipertrofie di singoli m. come in certe forme di siringomielia (v. SIRINGOBULBIA E SIRINGOMIELIA) o più generalizzate come nella miotonia di Thomsen (v. MIOTONIA CONGENITA); è importante però differenziare le ipertrofie vere (cioè a carico del parenchima muscolare) dalle pseudoipertrofie (cioè a carico del connettivo) attraverso la palpazione e la valutazione dell'entità delle prestazioni motorie estrinsecabili da parte di quello stesso m.

Molto importante è anche l'osservazione di eventuali *attività parcellari del m. a riposo.* Le *fascicolazioni*, contrazioni aritmiche di piccoli fascicoli, possono comparire spontaneamente in sedi variabili del m., talora rare, talora numerose e ravvicinate ma sempre senza effetto di raccorciamento dell'intera massa muscolare; esse possono essere il contrassegno della malattia dei motoneuroni (o sclerosi laterale amiotrofica; v. DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE, *atrofie muscolari spinali e neurali*, V, 464) quando sparse in più metameri e associate a segni di paresi periferica e centrale a decorso progressivo. Esse possono peraltro comparire in circoscritta sede metamerica in presenza di lesioni radicolari croniche, mentre, insieme a deficit motoneuronali reversibili, disturbi neurovegetativi e psichici contraddistinguono le miochimie di Schultz e Morvan: nella miochimia (v.), però, le fascicolazioni confluiscono fra loro così da imprimere movimenti vermicolari (v. anche: FASCICOLAZIONE, VI, 897).

Non va dimenticato però che le fascicolazioni possono figurare come unica sintomatologia (sindrome delle fascicolazioni benigne). In ciascuna di queste sindromi non raramente si associano *crampi* e cioè brusche e violente contrazioni massive dei m. *in toto*, particolarmente dolorose.

Di livello subclinico (rilevabili solo con l'elettromiografia ad ago) restano invece le *fibrillazioni*, termine che si riferisce alle contrazioni spontanee e indipendenti di singole fibre muscolari e quindi non visibili al di sotto dei tessuti di rivestimento integri con l'eccezione forse della lingua, dove possono osservarsi al di sotto della superficie mucosa.

Palpazione

La *palpazione* del m. può dare importanti indicazioni sia per il riscontro di dolorabilità (come nelle polimiositi) sia per il rilievo dell'aumento di consistenza caratteristico delle distrofie muscolari progressive, oltre che per l'accertamento dei caratteri clinici di eventuali tumefazioni presenti.

Risposta alla stimolazione meccanica diretta

Il rilievo della *risposta muscolare alla stimolazione meccanica diretta del m.* merita particolare attenzione. Ovviamente nel m. normale e in genere nei m. non denervati si eccitano in questo modo anzitutto le fibre nervose intramuscolari. Già in condizioni normali, tuttavia, si può osservare una risposta idiomuscolare *localizzata* alla parte di m. direttamente percosso; il suo esaltamento ha peraltro maggiore interesse in disturbi metabolici generali che in specifiche malattie neurologiche. Nel m. denervato la risposta meccanica muscolare *globale* è esaltata sia per intensità che per durata (segno di Erb). Di ancor più specifico riscontro, però, è un esaltamento più marcato e persistente della risposta muscolare globale nelle sindromi *miotoniche* sia isolate (malattia di Thomsen: v. MIOTONIA CONGENITA) che associate a miopatia (malattia di Steinert: v. MIOTONIA ATROFICA), particolarmente evidente nei m. dell'eminenza tenare.

Rilievo della forza muscolare

Per valutare la forza di un m. ci si vale essenzialmente del controllo della attività volontaria (v. MOTORIO SISTEMA, *semeiotica generale*; NEUROLOGICO ESAME). Per risalire alla forza effettiva di un determinato m. si dovrà tener calcolo degli effetti che esso esercita, contraendosi, in determinati segmenti ossei, far eseguire la contrazione nell'adatta posizione, mantenere fissi i rispettivi segmenti intermedi nel caso di m. con tendini a inserzione distale pluriarticolare, tener conto della contrazione di sinergisti e antagonisti, valutare coll'ispezione o la palpazione lo stiramento degli specifici tendini. Naturalmente il rilievo elettromiografico (v. sotto) di quel m. sarà di enorme vantaggio per definire la sua effettiva attività rispetto a quella dei sinergisti.

Rilievo di modalità della contrazione volontaria

Anche alcune particolari modalità di estrinsecazione della *contrazione volontaria* possono darci utili informazioni sullo stato del m. Sono specifici a questo riguardo, da un lato lo *spasmo postvolontario* proprio delle sindromi miotoniche, segno di risposta ripetuta tetanica muscolare persistente di fronte al primo treno di impulsi trasmessi alle unità motorie dal comando volontario; dall'altro lato, le *contrazioni volontarie fascicolanti di Denny Brown* che si osservano in m. con grave denervazione parziale cronica a unità motorie giganti.

Stimolazione elettrica

Il settore fondamentale di impiego dell'indagine elettrodiagnostica neuromuscolare (stimolazione del nervo e del m. con singoli impulsi elettrici rispettivamente a breve durata e a lunga durata) riguarda l'identificazione delle lesioni dei neuroni di moto periferici: essa consente la differenziazione tra semplice blocco della conduzione (normale l'eccitabilità a valle della zona bloccata) e degenerazione walleriana (conservata solo la risposta muscolare alla stimolazione diretta con stimoli lunghi).

Le altre indagini (come il test della stimolazione ripetitiva indiretta di Jolly) per dare risultati attendibili richiedono la derivazione delle risposte bioelettriche muscolari (elettromiografia e l'adozione di intensità di stimolo sopramassimali).

Esame miografico

Esistono alterazioni del m. che si verificano a carico del reticolo sarcoplasmatico e delle miofibrille, interessando i processi di attivazione del calcio che si svolgono dopo che hanno avuto luogo le modificazioni biochimiche e biofisiche di membrana. Come tali si considerano le *contratture* che contraddistinguono, ad es., la malattia di McArdle (v. GLICOGENOSI; v. anche sopra, coll. 2253-2254; v. anche sotto, col. 2271). Anche la lentezza della contrazione, che caratterizza il mixedema ipotiroideo, trova le sue origini in modificazioni di componenti biomeccaniche del m., indipendenti da alterazioni dei processi di eccitamento di membrana.

In tutti questi casi sarà importante la registrazione del miogramma per rilevarne le anormalità. Una tecnica di particolare interesse è quella che permette lo studio del *fenomeno della scala* (v. sopra: *fisiologia*): nel normale, stimolazioni a bassa frequenza possono rivelare fenomeni di depressione iniziale e poi di esaltamento della risposta miografica (scossa muscolare) mentre i potenziali d'azione si mantengono del tutto normali (Desmedt): questo esaltamento della risposta manca o è addirittura sostituito da una depressione nelle miopatie protopatiche. Attraverso processi di *averaging*, usando come singolo *trigger* lo *spike* dell'unità motoria, si può anche ottenere il miogramma di singole unità muscolari.

Esame elettromiografico

Elettromiografia dell'unità motoria

La registrazione di singoli potenziali di unità motoria (P.U.M.) derivati dal m. con ago concentrico monopolare di Adrian durante sforzi volontari graduati (oppure isolati con varie tecniche computerizzate secondo Lee, Pinelli e Leifer), permette di misurarne il valore medio di durata, il numero di fasi e l'ampiezza: da questi dati si può dedurre il grado di densità delle fibre muscolari nell'unità motoria (v. anche: ELETTROMIOGRAFIA, V, 1053). Notoriamente il grado di densità diminuisce nelle lesioni miopatiche dirette che annullano i processi di conduzione di fibre muscolari, in maniera sparsa nelle unità: in tal caso si rileva riduzione della durata del P.U.M. con numero alto di fasi, con ampiezza bassa. Invece un aumento del grado di densità si osserva quando, nel corso di denervazioni parziali croniche, si è verificata una reinnervazione collaterale da parte dei motoneuroni integri delle fibre muscolari rimaste orfane; lo stesso si verifica, sia pure in grado più ridotto, dopo rigenerazione nervosa e reinnervazione. Studi più sofisticati di singoli parametri, come la velocità di conduzione di singole fibre muscolari, non hanno diretto interesse diagnostico.

Elettromiografia della risposta M

Si intende per *risposta M* il potenziale sincrono delle unità motorie del m. eccitate attraverso la stimolazione elettrica del nervo. Un aumento del tempo di latenza della risposta, nelle componenti più rapide o in quelle più tardive, può deporre a favore di rallentamenti localizzati specificamente a livello terminale intramuscolare, qualora la velocità di conduzione motoria misurata su tratti più a monte del nervo risulti normale (v. ELETTROMIOGRAFIA, *l'elettromiografia nella valutazione della velocità di conduzione delle fibre nervose*, V, 1060).

Elettromiografia delle risposte M alla stimolazione ripetitiva del nervo

Quando si controlli che la risposta M sia massimale e l'intensità degli stimoli elettrici applicati al nervo si mantenga sopramassimale (+ 15%), si è in grado di rilevare con buoni margini di attendibilità l'effettivo comportamento delle risposte M a serie di stimoli. Il test più opportuno per il saggio delle trasmissioni neuromuscolari è quello di una stimolazione alla frequenza di 3-4 stimoli per sec per 10 sec (test della esauribilità), ripetizione della stessa prova 3 min dopo una contrazione volontaria massima di quello stesso m. (test dello spossamento post-tetanico), e infine nuovo controllo della prova dopo iniezione di edrofonio (Tensilon®); una caduta delle prime 10 risposte dell'ordine > 5% è indice specifico di deficit di tipo miastenico, specie se vengono accentuate dallo spossamento e corrette dal Tensilon®. Diverse ma tipiche alterazioni si riscontrano nelle altre sindromi miasteniformi (v. anche: ELETTROMIOGRAFIA, *elettromiografia nella miastenia e nelle sindromi miasteniche*, V, 1065). Indagini più sofisticate richiedono l'uso di microelettrodi che permettono lo studio dei potenziali di singole fibre muscolari di una stessa unità motoria; in questo modo si può studiare anche la variabilità dei tempi di latenza dei potenziali di una stessa fibra muscolare rispetto all'impulso nervoso della unità motoria (cosiddetto *fenomeno del jitter*). Si ottengono così informazioni molto interessanti su

modificazioni anche molto lievi, che sono tuttavia meno specifiche agli effetti diagnostici clinici.

Per maggiori dettagli v. ELETTROMIOGRAFIA.

Esami chimico-clinici e immunologici

Elettroliti sierici

L'importanza del rilievo del potassio nel plasma è massima per alcune delle forme più tipiche di paralisi periodica. Va ricordato che, mentre al di fuori di questa malattia perché si determinino deficit muscolari occorre una riduzione del potassio al di sotto di 2 mEq/l, nella paralisi periodica ipokaliemica (morbo di Westphal) può essere sufficiente un abbassamento fino a 3 mEq/l (o anche di minore entità).

Per quanto riguarda la forma iperkaliemica (o adinamia episodica ereditaria di Gamstorp) va tenuto presente che sono sufficienti livelli di K^+ di 5 mEq/l per provocare un discreto indebolimento motorio, mentre nei normali non bastano neppure livelli di 7 mEq/l. Va comunque ricordato che nel tipo III di paralisi periodica (malattia di Poskanzer e Kerr) il K^+ nel siero è normale anche negli attacchi più gravi (v. PARALISI FAMILIARE PERIODICA).

Enzimi sierici

Un aumento della creatinfosfochinasi (CPK), quando presente, è l'indice più sensibile di miopatia primaria. La specificità di questo indice è alta in quanto gli eritrociti contengono quantità assai scarse di questo enzima e quindi la determinazione sul siero non è inficiata da una eventuale emolisi del campione. L'attuale perfezionamento delle tecniche di analisi, dirette a differenziare i vari isoenzimi (MM, MB e BB) ha portato a riconoscere un rapporto tra aumento di MB-CPK e fibre muscolari immature in fase di rigenerazione (v. CREATINFOSFOCHINASI).

Gli aumenti più imponenti di CPK si verificano nella fase precoce o addirittura preclinica della forma di Duchenne della distrofia muscolare progressiva ereditaria, nella quale possono superare di alcune centinaia di volte i valori normali. Aumenti variabili possono essere trovati anche in un certo numero di portatrici sane. Aumenti cospicui di CPK si riscontrano molto spesso nelle fasi acute delle polimiositi, tanto che la determinazione sierica di questo enzima può essere impiegata come guida per accertare se la malattia è in fase di attività e per valutare l'efficacia della terapia steroidea. Modificazioni analoghe si osservano di regola anche per l'aldolasi, le aminotransferasi e la lattatodeidrogenasi.

Mioglobinuria

La presenza di mioglobina nelle urine, da differenziare con gli opportuni esami di laboratorio da emoglobina e da porfirina (v. EMOGLOBINURIA; MIOGLOBINE), può derivare da rabdomiolisi e cioè da distruzione acuta di cellule muscolari. Steven Ringel ha così riassunto le situazioni di cui può essere indicativa: *a*) esercizi estremi, crisi convulsive, specie se coesistono malattie neuromuscolari; *b*) gravi traumi o ischemie muscolari; *c*) tossici (alcol, eroina, barbiturici, clorochina, vincristina); *d*) miopatie dismetaboliche: malattia di McArdle, deficit di fosfofruttochinasi, deficit di carnitin-palmitoil-transferasi, iperpiressia maligna, ipokaliemia; *e*) polimiosite acuta e dermatomiosite; *f*) rabdomiolisi idiopatica (o *sindrome di Meyer Betz*).

V. anche sopra a col. 2261.

Ricerche immunologiche

La ricerca di anticorpi contro i recettori acetilcolinici nicotinici umani assume un'importanza specifica come ausilio nella diagnosi precoce e nella valutazione prognostico-terapeutica della *miastenia* (v.). Essi risultano: 1) molto aumentati nei casi con timoma; 2) nettamente aumentati nel gruppo di casi a inizio precoce, a prevalenza nel sesso femminile, tipo HLA B8 e/o DRW3 con iperplasia timica; 3) più scarsamente aumentati nel gruppo a inizio tardivo, prevalenza maschile, tipo HLA A3 e/o DRW2 con ipoplasia timica. Possono mancare nei casi molto benigni o molto circoscritti, ad es. nella miastenia oculare. Va ricordato d'altronde che nel gruppo a inizio tardivo sembra prevalere la compromissione numerica e funzionale dei linfociti T (Conti Tronconi e coll.).

Esami radiologici

La radiografia a raggi molli delle masse muscolari resta di grande interesse per l'accertamento di parassitosi (ad es., trichinosi, cisticercosi). Invece, per riconoscere quali siano i m. elettivamente interessati da processi atrofici nel caso di distrofie muscolari, è risultata molto utile la tomografia computerizzata.

Biopsia muscolare

Premesse di metodologia

La scelta del m. su cui effettuare la biopsia deve essere dettata da criteri clinici ed elettromiografici. Va infatti scelta una sede ove il processo patologico sia in atto, evitando di far cadere il prelievo su m. in stato di avanzata atrofia. Tale scelta può essere facilitata da un preventivo esame elettromiografico, effettuato, però, in aree diverse da quelle destinate alla biopsia, in quanto è dimostrata la possibilità di lesioni da ago.

È comunque opportuno scegliere alcuni m. rappresentativi, dei quali sono ben noti alcuni parametri normali, e cioè le dimensioni medie e la percentuale dei diversi tipi di fibre (Johnson e coll.). Tali m. sono il deltoide e il bicipite brachiale per l'arto superiore, il quadricipite femorale e il gastrocnemio per l'arto inferiore.

Per quanto riguarda la preparazione del materiale bioptico, nella tab. XI sono riassunti i principali tipi di fissazione, di colorazioni istologiche e istochimiche, e le principali reazioni istoenzimologiche necessarie per un completo studio delle biopsie muscolari.

Accanto alle tradizionali colorazioni istologiche e a quelle istochimiche, queste ultime indispensabili per precisare la natura di eventuali sostanze accumulate in quantità abnormi, nella diagnosi delle miopatie appaiono di fondamentale importanza le reazioni istoenzimologi-

TAB. XI. PRINCIPALI METODICHE DI FISSAZIONE E COLORAZIONE DELLE BIOPSIE MUSCOLARI

Fissazione	Colorazioni e reazioni istochimiche
Formalina 10%	Ematossilina-eosina Impregnazione argentica secondo Gomori Van Gieson
Congelamento in azoto liquido (conservazione a −20 °C)	Tricromica secondo Gomori paS (*Periodic Acid-Schiff*) Sudan nero B DPNH-diaforasi ATPasi miosinica pH 4,2 e 9,4 Fosforilasi
Liquido di Karnovsky (microscopia elettronica)	Uranil acetato + citrato di piombo

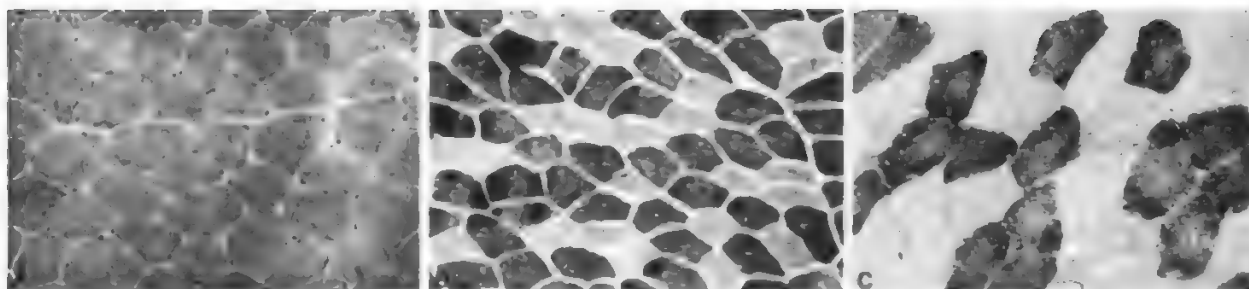



Fig. 75. Aspetti istologici di tessuto muscolare normale. *A*) Colorazione Giemsa di tessuto muscolare normale. 120 ×. *B*) Mosaico enzimatico normale dopo incubazione per la miosina (ATPasi, pH 9,4). Le fibre di tipo 1 appaiono chiare, quelle di tipo 2 scure. 100 ×. *C*) Mosaico enzimatico normale dopo incubazione per la DPNH-diaforasi. Le fibre di tipo 1 (scure) esibiscono un'intensa attività ossidativa, mentre quelle di tipo 2 (chiare) risultano scarsamente reattive. 120 ×.

che. Esse servono a differenziare i tipi fondamentali di fibre che compongono il m. scheletrico umano; fibre di tipo 1, a elevata attività ossidativa e a debole attività ATPasica, corrispondenti alle fibre rosse o lente, resistenti alla fatica, e fibre di tipo 2 a elevata attività miosin-ATPasica e debole attività ossidativa, corrispondenti alle fibre bianche o rapide, molto sensibili alla fatica; queste ultime, con particolari reazioni, possono essere suddivise in altri due sottotipi (McDonagh e coll.) (fig. 75).

Quadri bioptici

Sulla base di una semplice classificazione stilata da K. Engel e ripresa successivamente da tutti gli studiosi di patologia muscolare, è possibile suddividere gli aspetti morfologici tipici della patologia neuromuscolare in almeno 4 forme: atrofia muscolare da denervazione recente, atrofia da denervazione di antica data, miopatia (sofferenza primitiva essenziale o sintomatica della fibra muscolare senza interessamento nervoso) di recente data e miopatia di antica data.

1. *Atrofia muscolare da denervazione recente.* — L'architettura generale del m. appare conservata. Nell'ambito dei fascicoli muscolari appare caratteristico il reperto di fibre atrofiche con aspetto angolato, isolate o più spesso riunite in piccoli gruppi, che presentano una tipica e intensa attività enzimatica ossidativa. Sono spesso presenti fibre a bersaglio (*target fibres*: fig. 76, *A*) con anomalie nella distribuzione delle attività enzimatiche, specie ossidative, tali da fare distinguere nella fibra zone concentriche più o meno intensamente colorate. Generalmente appaiono interessati entrambi i tipi di fibre.

2. *Atrofia muscolare da denervazione di antica data.* — L'architettura generale del m. appare compromessa: sono presenti numerose fibre atrofiche con aspetto angolato, spesso riunite in estesi gruppi (fig. 76, *B*): l'atrofia è talora così spiccata che si evidenziano esclusivamente accumuli di nuclei subsarcolemmali. Prevalentemente nelle fibre ancora conservate, sono spesso rintracciabili nuclei in posizione interna.

A livello interstiziale si osserva una fibrosi più o meno spiccata e talora sostituzione adiposa.

Fig. 76. Atrofia muscolare da denervazione. *A*) Fibre con aspetto a bersaglio e un raggruppamento omotipico in caso di atrofia muscolare da denervazione (DPNH-diaforasi). 180 ×. *B*) Caratteristici gruppi di fibre atrofiche con aspetto angolato; alcune fibre appaiono ipertrofiche per fenomeni di compenso (ATPasi, pH 9,4). 120 ×.

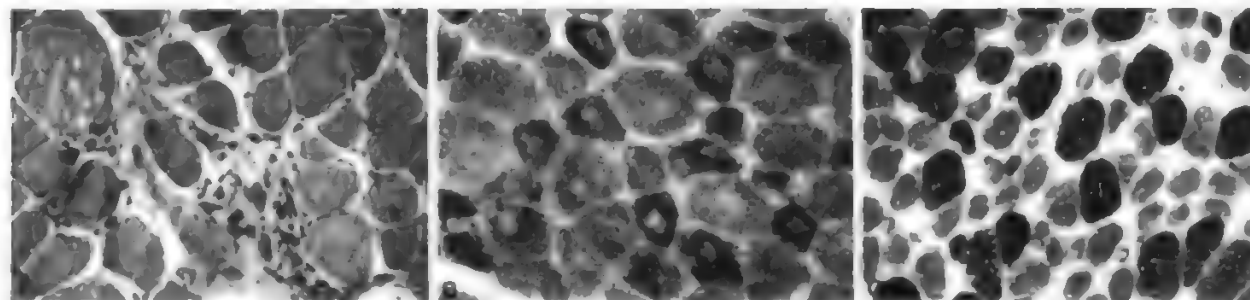
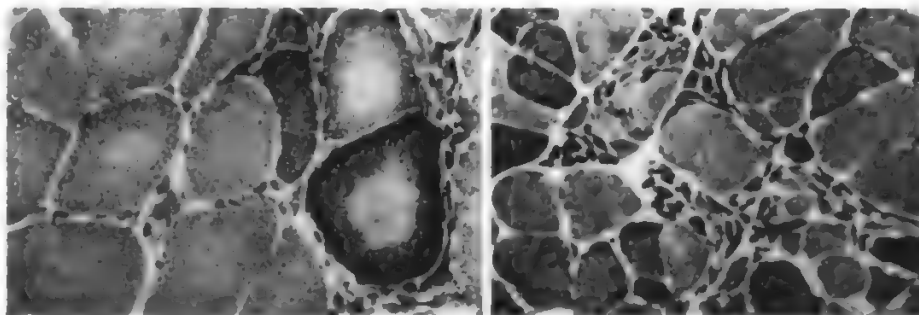



Fig. 77. Miopatie primarie. *A*) Fibre atrofiche e ipertrofiche sparse; fenomeni di necrosi e fagocitosi; fibrosi interstiziale. Caso di distrofia muscolare tipo Duchenne. Colorazione tricromica di Gomori. 120 ×. *B*) *Central core disease.* Miopatia strutturale caratterizzata da aree prive di attività enzimatica ossidativa (DPNH) nel centro delle fibre muscolari. 180 ×. *C*) *Congenital fiber type disproportion.* Miopatia strutturale congenita caratterizzata da ipotrofia preferenziale delle fibre di tipo 1 (ATPasi, pH 9,4). 120 ×.

TAB. XII. MIOPATIE CONGENITE STRUTTURALI

Miopatia	Istoenzimologia	Ultrastruttura
1) Miopatia centrofibrillare (*central core disease*)	Aree centrali prive di attività enzimatica ossidativa e fosforilasica (fig. 77, *B*)	Aree centrali costituite da miofilamenti sparsi e materiale Z (*cores* astrutturati) o da miofibrille disorganizzate (*cores* strutturati)
2) Miopatie con inclusioni sarcoplasmatiche: a) miopatia nemalinica b) miopatie con corpi riducenti c) miopatie a impronte digitali (*fingerprint myopathies*)	a) Presenza di caratteristiche inclusioni bastoncelliformi subsarcolemmali. Carenza di fibre di tipo 2 [anche in b) e c)]	a) Inclusioni sarcoplasmatiche di natura filamentosa, con struttura periodica simile a quella del lattice, di probabile derivazione della linea Z b) Inclusioni perinucleari c) Inclusioni lamellari concentriche sarcoplasmatiche
3) Miopatia centronucleare o miotubulare	Fibre con nucleo centrale Atrofia selettiva delle fibre di tipo 1 e talvolta delle fibre di tipo 2	Aree centrali perinucleari prive di miofibrille e ricche di mitocondri e corpi residui lipofuscinici
4) *Congenital fiber type disproportion*	Atrofia preferenziale delle fibre di tipo 1 (fig. 77, *C*)	Aspetti degenerativi con disordine strutturale delle miofibrille
5) Miopatie mitocondriali: a) forme megaconiali b) forme pleioconiali	Anomalie nella intensità e distribuzione delle attività enzimatiche ossidative nell'ambito delle fibre	a) Mitocondri voluminosi contenenti inclusioni cristalline b) Mitocondri polimorfi e numerosi

Le reazioni istoenzimologiche tipizzanti evidenziano talora raggruppamenti estesi di fibre dello stesso tipo enzimatico: in questi casi si è realizzato il fenomeno del raggruppamento per tipo (*typal grouping*), dovuto a fenomeni di reinnervazione collaterale da parte di motoneuroni integri, di fibre muscolari denervate che vengono ad assumere lo stesso tipo enzimatico del motoneurone che le ha prese in carico.

Nelle amiotrofie spinali, infantili e giovanili, l'atrofia interessa entrambi i tipi di fibre; nella sclerosi laterale amiotrofica vengono interessate frequentemente le fibre muscolari di tipo 1.

3. *Miopatia recente.* — Segni di miopatia recente sono la presenza di nuclei in posizione interna, fenomeni degenerativi e/o fenomeni di necrosi a carico di fibre muscolari isolate, o di piccoli gruppi. Se sono presenti fibre ipertrofiche, è spesso osservabile in esse il fenomeno dello *splitting*, una caratteristica fessurazione, spesso multipla, della fibra. Possono essere presenti aspetti di fagocitosi, e infiltrati infiammatori attorno alle fibre o più spesso in sede perivascolare, associati spesso a discreta fibrosi interstiziale. Nella distrofia muscolare progressiva sono interessati entrambi i tipi di fibre, in genere senza aspetti di selettività di tipo (fig. 77, *A*).

Un aspetto peculiare di questa fase è la rigenerazione di fibre muscolari: le fibre appaiono piccole, intensamente basofile e sono caratterizzate da nuclei vescicolari con evidente nucleolo, positivi alle metodiche di colorazione per l'RNA e per il DNA.

4. *Miopatia di antica data.* — L'architettura muscolare appare nettamente sconvolta per l'intensa fibrosi e per l'infiltrazione e sostituzione del tessuto muscolare da parte di tessuto adiposo. Numerose fibre appaiono atrofiche e/o in preda a fenomeni degenerativo-necrotici. Sono osservabili frequentemente nuclei in posizione interna, anche in fibre ancora strutturalmente conservate. Le attività enzimatiche nell'ambito delle fibre vengono compromesse, realizzandosi i quadri delle fibre tarlate, oppure vengono meno le possibilità di tipizzare le fibre stesse.

Ricordiamo che un'atrofia selettiva di fibre di tipo 1 (oltre che in forme neurogene come la sclerosi laterale amiotrofica), si osserva nella distrofia miotonica, in certe miopatie congenite e in alcune miopatie da accumulo lipidico. Atrofia selettiva delle fibre di tipo 2 si osserva nell'atrofia muscolare in corso di cachessia, nelle atrofie da non uso e nell'atrofia senile, nella miopatia da cortisonici e talora nella miastenia (v.) grave.

I principali reperti delle miopatie *congenite* sono riportati nella tab. XII. Nella tabella non sono riportate altre miopatie (come ad es., la distrofia muscolare progressiva) in quanto non sono congenite ma insorgono ad una certa distanza dalla nascita (v. anche DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE).

Le miopatie da accumulo di glicogeno (v. anche: GLICOGENOSI) e quelle da disturbi del metabolismo lipidico sono riassunte nella tab. X, alle coll. 2253 e 2254.

Bibliografia

Conti Tronconi B. M., Morgutti M. *et al.*, *Neurology (Minneap.)*, 1979, **29**, 496.
Dubowitz W., Brooke M. H., *Muscle Biopsy: a Modern Approach*, 1973, Saunders, London.
Johnson M. A., Polgar J. *et al.*, *Neurol. Sci.*, 1973, **18**, 111.
McDonagh J. C., Binder M. C. *et al.*, *J. Neurophysiol.*, 1980, **44**, 696.
Ringel St. P., *Clinical Presentations in Neuromuscular Disease*, in Vinken P. I., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 40, 1979, North-Holland, Amsterdam.
Scelsi R., Poggi P., *Riv. Ital. Pediatr.*, 1979, **5**, 719.
Walton J. N., *Disorders of Voluntary Muscle*, 1974, 3 ed., Churchill-Livingstone, Edinburgh.

PAOLO PINELLI

SEMEIOTICA CHIRURGICA

SOMMARIO

Premessa

Le lesioni muscolari, di origine traumatica o microtraumatica, interessano soprattutto la medicina sportiva, la infortunistica stradale e l'infortunistica del lavoro. Esse possono essere isolate o associate a lesioni di altre formazioni anatomiche vicine (fratture esposte, etc.).

Il recupero anatomico e funzionale di una lesione muscolare è legato ad una diagnosi precoce e ad una terapia corretta, immediata, nell'intento di evitare possibili complicanze, quali infezioni, ossificazioni e calcificazioni post-traumatiche.

Nelle lesioni ultrastrutturali e in quelle di minima entità vi è la *restitutio ad integrum* nella maggioranza dei casi, mentre nelle lesioni con interessamento di un numero maggiore di fibre muscolari si ha quasi sempre una riparazione con una struttura cicatriziale che, oltre ad essere a lungo dolente e a limitare la funzione muscolare, costituisce una zona di minor resistenza ad altri episodi traumatici.

La *diagnosi precoce* si basa sulla conoscenza della semeiotica muscolare di carattere ortopedico e traumatologico che, pur avendo in comune per tutte le lesioni traumatiche il sintomo *dolore acuto improvviso*, varia a seconda del tipo di lesione, della gravità e della sede.

Anamnesi

L'indagine clinica inizia con l'*anamnesi* che ha lo scopo di precisare:

a) le modalità dell'infortunio (trauma diretto o indiretto nelle lesioni traumatiche muscolari) o le modalità di insorgenza della sintomatologia locale (nelle lesioni parassitarie o tumorali);

b) la sede e il tipo di dolore;

c) la presenza e il tipo di impotenza funzionale.

Nelle *contusioni muscolari* il dolore, infatti, insorge dopo un trauma diretto, è più o meno intenso a seconda del grado di schiacciamento e si aggrava con la contrazione muscolare. Negli *strappi muscolari* invece il paziente avverte un dolore acuto e improvviso durante l'esecuzione brusca e incoordinata di un movimento; il dolore si irradia lungo tutto il ventre muscolare e regredisce subito dopo così da permettere la ripresa dell'attività.

Negli *stiramenti muscolari* il dolore insorge ugualmente durante l'esecuzione di un movimento ma in genere dopo affaticamento; esso si accompagna a impotenza funzionale che perdura per 3-5 giorni.

Nelle *rotture muscolari* il paziente riferisce l'insorgenza del dolore, molto acuto, e con le caratteristiche di una pugnalata, durante l'esecuzione di un movimento non coordinato e contro resistenza. Il dolore talvolta si accompagna ad una sensazione uditiva di «crack» e alla assoluta impossibilità di ripetere lo stesso movimento.

Nelle *lesioni parassitarie* e nelle *lesioni tumorali dei m.* il dolore, in genere, è scarso; talvolta insorge in maniera subdola con le caratteristiche di un dolore sordo (tumori benigni o fase circoscritta di un tumore maligno) che si trasforma in un dolore vivo quando la neoplasia invade tutto il ventre muscolare (fase invasiva del sarcoma).

Ispezione

L'*ispezione* della regione interessata dalla lesione muscolare ha lo scopo di analizzare: *a)* l'aspetto della cute (colorito, presenza di ecchimosi, etc.); *b)* l'atteggiamento dell'arto; *c)* il profilo delle parti ossee e delle parti molli.

Sono infatti da ricercare nelle *contusioni muscolari* eventuali segni di sofferenza delle strutture cutanee, quali ecchimosi, flittene o alterazioni della sensibilità cutanea (*stupor* contusivo); mentre negli *strappi muscolari* è utile osservare ai fini diagnostici se, nei giorni successivi all'evento traumatico, si ha la scomparsa delle normali depressioni e rilevatezze della zona interessata per l'instaurarsi di un edema interstiziale.

Negli *stiramenti muscolari* necessita rilevare se la tumefazione è diffusa, alterando la normale morfologia della regione, come si ha nei casi gravi o nei casi non trattati tempestivamente; la tumefazione talvolta è isolata, ma quasi sempre è associata ad ecchimosi, che risultano di dimensioni più piccole rispetto a quelle osservate nelle contusioni muscolari.

Fig. 78. Esame radiografico che completa l'esame clinico in una rottura muscolare completa.

In aggiunta ai segni semeiologici sopra descritti, rilevabili all'ispezione, nelle *rotture muscolari chiuse* è utile ricercare la presenza o meno di un eventuale avvallamento della regione; se il segno è positivo la lesione muscolare deve ritenersi completa. La conferma del dato clinico sopra riferito viene in genere dall'esame radiografico (fig. 78) e dalla xerografia.

Nelle *lesioni muscolari non traumatiche*, all'ispezione si deve rilevare se la tumefazione è circoscritta ed è ricoperta da cute di aspetto normale, come si ha nelle forme parassitarie o nelle forme tumorali benigne; se invece la tumefazione è ricoperta da cute di aspetto distrofico, con tendenza all'ulcerazione, si deve pensare ad una forma tumorale maligna diffusa.

Palpazione

La *palpazione* ha lo scopo di mettere in evidenza le zone dolorose del ventre muscolare, di precisare le dimensioni e le caratteristiche della tumefazione (circoscritta o diffusa, aderente o no allo scheletro) e di rilevare i segni di un eventuale versamento, quali il ballottamento e la fluttuazione.

Nella maggioranza delle lesioni muscolari traumatiche è presente una tumefazione, che può essere fluttuante, ad indicare un versamento non ancora organizzato; oppure molle-elastica, a specificare un versamento in fase di trasformazione fibrosa.

L'esame manuale di questa tumefazione permette di rilevarne i contorni e l'estensione; può essere molto estesa, a limiti indistinti, mobile sui piani soprastanti e

sottostanti, come nelle contusioni muscolari o nelle rotture muscolari complete; può essere circoscritta e mobile, come nelle rotture muscolari parziali.

Alla pressione del ventre muscolare si possono egualmente rilevare diverse situazioni: *a*) si risveglia o si esacerba il dolore, come nelle *contusioni muscolari; b*) si provoca dolore a distanza per tutta l'estensione del m., come negli *strappi muscolari* e negli *stiramenti muscolari* (il dolore aumenta in entrambi i casi sollecitando il m. in distensione); *c*) si provoca dolore alla pressione in una zona circoscritta precisa, come nelle *rotture muscolari chiuse*. In queste ultime lesioni la ricerca del crepitio e della fluttuazione (segni tipici dello stravaso sanguigno) è maggiormente positiva.

Nelle *lesioni muscolari non traumatiche* (parassitarie o tumorali) i segni semeiologici rilevabili alla palpazione variano a seconda della lesione: *a*) tumefazione circoscritta di consistenza duro-lignea, mobile (emangiomi a prevalenza fibrosa); *b*) tumefazione circoscritta di consistenza molle-elastica, riducibile alla compressione (emangiomi a prevalenza muscolare); *c*) tumefazione circoscritta di consistenza molle, mobile (lipomi); *d*) nodulo di consistenza dura a limiti indistinti, aderente ai piani sottostanti (sarcomi circoscritti); *e*) tumefazione dura, bernoccoluta e diffusa, completamente fissa (sarcomi a tendenza invasiva).

Esame dei movimenti attivi e passivi

Lo studio dei *movimenti attivi* e *passivi* è molto importante in tutte le lesioni muscolari, per accertare la presenza e l'entità della riduzione di ampiezza e di forza del movimento nel m. corrispondente e per rilevare se la riduzione è legata o meno ad uno stato di contrattura dolorosa.

Nelle *contusioni muscolari* l'articolarità attiva e passiva è poco compromessa tranne nei gravi schiacciamenti. Negli *strappi* e negli *stiramenti muscolari* l'articolarità attiva corrispondente al m. leso può risultare ridotta (stiramenti) o pressoché abolita (strappi).

Nelle *rotture muscolari parziali* o nelle rotture che interessano un solo capo di un m. complesso (tricipite, quadricipite) il movimento corrispondente è limitato mentre nelle *rotture complete* è abolito.

Nelle *lesioni muscolari non traumatiche* il grado di riduzione del movimento, sia attivo che passivo, è un buon indice per giudicare l'estensione della compromissione del tessuto muscolare da parte della lesione.

Bibliografia

Judet R. *et al.*, *Presse Méd.*, 1970, **78** (17), 801.
La Cava G., *Traumatologia dello sport*, 1978, Minerva Medica, Torino.
Parrini L., *Lesioni traumatiche dei muscoli, Atti 46° Congresso Soc. Ital. Ortopedia e Traumatologia, 1961.*
Tagliabue D., Molteni F., *Patologia muscolare traumatica, Atti 64° Congresso Soc. Ital. Ortopedia e Traumatologia, 1979.*

PIETRO DI LEO

PATOLOGIA CHIRURGICA

SOMMARIO

Anomalie congenite

Aplasia

Si dice aplasia l'assenza congenita della totalità o di parte di un m. (aplasia totale o parziale). È stata descritta a carico di molti m. o gruppi muscolari: massetere (Duméril), scaleno anteriore, trapezio, sartorio, etc., ma è soprattutto frequente a carico del m. grande pettorale (55% su 185 casi di Ledouble e Bing).

L'aplasia parziale del grande pettorale interessa più spesso la *pars clavicularis*; la totale può associarsi a difetti del m. piccolo pettorale, del m. grande dentato (*serratus anterior*), dei m. intercostali e più di rado s'accompagna ad atrofia cutanea, amastìa ed eccezionalmente a difetti della parete toracica (ernia polmonare). I casi più comuni sono di osservazione fortuita, asintomatici, talora osservati proprio in soggetti muscolosi e sportivi. L'aplasia non ha alcuna conseguenza perché il deltoide e il trapezio prendono le funzioni vicarie del m. assente o malformato. Non esiste così alcuna indicazione chirurgica.

Muscoli soprannumerari e variazioni

Esiste una relativa variabilità nel numero, nella costituzione (divisione in fasci) e nelle inserzioni dei m. In genere le variazioni interessano più frequentemente le strutture cosiddette rudimentali come i m. pellicciai, i m. tensori delle fasce, il m. piccolo palmare (*palmaris longus*), il m. plantare gracile (*plantaris*). Queste malformazioni congenite minori del m. sono state argomento di studio dei vecchi anatomici (Ledouble, 1893; MacAlister, 1872; Wood, 1869; etc.) e non hanno di solito significato patologico. Fra di esse vale la pena di ricordare soltanto l'arco ascellare (ted. *Achselbogen*) di Langer (Langer, 1846). È questo un fascio triangolare anormale, osservato nel 2-3% dei soggetti, che unisce il *m. latissimus dorsi* (gran dorsale) al m. grande pettorale passando a ponte sopra i m. bicipite e coracobrachiale e il fascio neurovascolare dell'ascella. La sua importanza chirurgica è classica: infatti, se non è riconosciuto e non è sezionato, può condurre l'operatore a errori nella legatura dell'arteria ascellare.

Contratture congenite

Sono alla base di molteplici malformazioni e sono caratterizzate da accorciamento e fibrosi muscolare (v. anche: CONTRATTURE). I piedi torti congeniti (v. PIEDE E COLLO DEL PIEDE), il torcicollo congenito (v. TORCICOLLO), e la spalla alta congenita (v. SPALLA) ne sono le forme più frequenti. I traumi muscolari durante la vita intrauterina o alla nascita sono frequentemente in causa (specie per il torcicollo) nella etiologia di queste forme morbose. Per la amioplasia congenita v. ARTROGRIPOSI (II, 1280).

Lesioni traumatiche

Ferite

Come tutte le ferite, quelle del m. si distinguono in ferite da punta, da taglio, lacerocontuse e ferite d'arma da fuoco. Sono, obbligatoriamente, associate a lesione della cute e possono esserlo a lesione tendinea, vascolare, nervosa e ossea. Sono sempre accompagnate da emorragia cospicua da cui la possibilità, come per le contusioni, di raccolte ematiche (ematomi) che favoriscono l'instaurarsi di un'infiammazione sia da germi piogeni sia da anaerobi, streptococchi o clostridi (v. MIOSITI; GANGRENA GASSOSA).

La guarigione di una ferita muscolare semplice avviene

per riparazione dei fasci muscolari e per cicatrice connettivale. Nel quadro dell'attivazione fibroblastica compaiono nuclei vitali con un orletto di citoplasma basofilo (cellule cosiddette mioblastiche) che si dividono, sia mitoticamente che amitoticamente, di conserva a cellule satelliti (*precursors*). Entro 72 h si forma un sincizio (miotubo). Questo diventa un cordone solido di sarcoplasma con nuclei centrali in seno a cui si differenziano miofilamenti che s'aggruppano a formare nuove miofibrille striate mentre nuclei e nucleoli divengono meno evidenti. Molto raramente la rigenerazione dell'unità muscolare è tale da riempire a ponte anche strette lacune con fibre muscolari neoformate. Queste, più spesso, si vanno ad attaccare alla placca di collagene che si forma ai margini della ferita e che poi costituirà la cicatrice intramuscolare.

Contusioni

Quando un m. è direttamente contuso si forma un'emorragia nella sua compagine e una flogosi reattiva abatterica. Le contusioni si distinguono scolasticamente in: 1°, 2°, 3° e 4° grado a seconda che si tratti di stupore muscolare, ecchimosi, ematoma, spappolamento. Nelle contusioni di 2° e 3° grado si ha un lento riassorbimento del sangue o un incistamento (pseudocisti ematica) o la suppurazione dell'ematoma. Nelle estese contusioni di 4° grado si può osservare una necrosi tubulare acuta (ATN) la cui caratteristica istologica più saliente è l'ostruzione del tubulo prossimale più vicino alla corteccia renale da parte di detriti cellulari, proteici e pigmentari (sindrome da schiacciamento, *crush syndrome*, sindrome di Bywaters). L'importanza della mioglobina d'origine muscolare nella patogenesi della sindrome è tuttavia attualmente assai contestata. L'oliguria, infatti, è soprattutto dovuta alla diminuzione del volume del fluido circolante (ECFV = *Effective Circulatory Fluid Volume*) con diversi meccanismi intermedi (ipossia delle cellule tubulari), e l'intasamento del tubulo è un fatto secondario (v. anche: SCHIACCIAMENTO, SINDROME DA).

Il trattamento chirurgico di una contusione muscolare di 2° e 3° grado si articola nell'applicazione di ghiaccio e di massaggi con ghiaccio per 24-48 h associati a farmaci antiedema e antiflogistici. Dopo 48 h è preferibile passare alle applicazioni di caldo-umido. Nelle contusioni di 1° e 2° grado non esiste, specie all'inizio, alcuna possibilità di aspirare raccolte ematiche. Ci si asterrà quindi da ogni tentativo. Costituitosi un ematoma, sia precocemente che tardivamente, lo si tratterà con il drenaggio aspirativo o con l'apertura chirurgica e drenaggio. Un'adatta fisioterapia preverrà l'insorgenza di contratture secondarie.

Contratture postraumatiche

Si possono descrivere in questo paragrafo le importanti sindromi del compartimento anteriore della gamba (sindrome tibiale anteriore) e del compartimento anteriore dell'avambraccio (sindrome ischemica di Volkmann).

Una varietà di condizioni traumatiche, fra le quali figurano il trauma arterioso, il trauma muscolare, l'ipereserczio muscolare, la compressione prolungata in soggetti incoscienti (tossicomani), possono provocare edema e/o emorragia in una loggia muscolare chiusa (*compartment*) con aumento di pressione nella medesima (*tamponade*) che provoca danno ischemico muscolare fino all'infarto dei m. e danno ischemico al nervo principale della loggia (per es. nervo tibiale anteriore e nervo mediano) cui seguono: parestesie, ipo- o anestesia, paresi. Come si è detto, i compartimenti più interessati sono: l'anteriore dell'avambraccio, l'anterolaterale della gamba e più raramente il posteromediale della gamba stessa. L'aumento di pressione dei liquidi interstiziali nella loggia è stato dimostrato con la misurazione diretta mediante catetere «a stoppino» (*wick catheter*, Mubarak *et al.*, 1976) e può raggiungere 30 mmHg dai valori normali di 4 ± 4 mmHg. Le conseguenze del «tamponamento» della loggia sono: 1) dolore allo stiramento dei m. interessati; 2) parestesie iniziali seguite poi da ipo- o anestesia e paresi; 3) polsi periferici e colorito cutaneo all'inizio normali. Questo fatto può portare a falsa sicurezza e a gravi conseguenze. Successivamente si possono infatti notare diminuzione o scomparsa dei polsi e/o cianosi declive; 4) contrattura in flessione delle dita della mano (v. VOLKMANN, CONTRATTURA DI) o del piede.

Il trattamento chirurgico, urgente, consiste nella decompressione del compartimento mediante dermotomia (il cui effetto è modesto), e soprattutto fasciotomia (il cui effetto è della massima efficacia) e talora anche mediante sbrigliamento muscolare (epimisiotomia), che talora, ma raramente, aggiunge beneficio alla fasciotomia. L'efficacia dei vari atti operatori è stata monitorizzata con la manometria del compartimento, con la tecnica suaccennata.

Rotture sottocutanee

Si intende per rottura (o lacerazione) sottocutanea l'interruzione parziale o totale di un m. in seguito a brusca contrazione senza interessamento del piano tegumentario. Si usa dividerle scolasticamente in rotture *traumatiche* tipiche, che avvengono in soggetti robusti durante violento esercizio e in m. normali, e in rotture *patologiche* che seguono talora uno sforzo anche minimo in m. patologici e/o in soggetti affetti da gravi malattie infettive.

I m. più colpiti sono: all'arto superiore, il bicipite e il tricipite brachiali, il deltoide; all'arto inferiore, il quadricipite, gli adduttori, lo psoas iliaco, il bicipite femorale; al tronco, il m. retto addominale. Il meccanismo più comune della rottura è il violento stiramento del m. contratto; la meccanica del trauma indiretto è quanto mai varia: caduta dall'alto (quadricipite), iperestensione violenta dell'avambraccio (bicipite brachiale), abduzione ed elevazione del braccio nell'atto di sollevare un grosso peso (deltoide), divaricazione delle cosce nei cavallerizzi (adduttori). Il trauma indiretto è talora rappresentato da contrazioni toniche (tetano) o tonicocloniche prolungate (epilessia).

La sintomatologia è caratterizzata da: 1) dolore improvviso, intensissimo, talora sincrono a una particolare sensazione di «crack»; 2) impotenza funzionale del m. o dei m. colpiti, ma anche dei loro antagonisti; 3) tumefazione a limiti indistinti, di consistenza dura, dolorabile, dovuta alla formazione dell'ematoma. Nei giorni successivi, quando la raccolta ematica è in parte riassorbita, nelle rotture totali compaiono i classici segni: 4) depressione a «intaccatura», a livello dell'interruzione muscolare; 5) tumefazione prossimale a questa depressione, che aumenta di volume ai tentativi di contrazione del m. leso. Nelle rotture parziali i segni suddetti saranno più o meno evidenti in rapporto al grado della lesione. La xerografia può confermare la diagnosi clinica. Le complicazioni possono essere la suppurazione dell'ematoma e l'ossificazione metatraumatica (v. sotto). Mentre gli esiti funzionali delle rotture parziali sono spesso trascurabili e il trattamento di conseguenza è conservativo, nelle rotture totali, per evitare impotenza funzionale invalidante, è indicata la miorrafia d'urgenza.

Ematoma del muscolo retto addominale

Questa rara condizione morbosa merita di essere considerata a parte. Anche se anticamente era considerata l'esempio paradigmatico della rottura patologica di un m. affetto da degenerazione (degenerazione cerea di Zenker) in corso di febbre tifoide o, più raramente, di ipotiroidismo (Hesser, 1940) o di diabete o di siringomielia, attualmente si ritiene che l'ematoma sia, più che dovuto alla rottura del m., successivo alla lacerazione dei vasi epigastrici profondi inferiori nel corso di una violenta contrazione del m. stesso. Normalmente i vasi epigastrici sfuggono allo stiramento scivolando posteriormente al m. contratto. Una causa qualunque che limiti la loro mobilità e li faccia aderire al ventre muscolare (privo, come è noto, della sua guaina posteriore al di sotto del livello dell'arcata di Douglas), come una cicatrice da laparotomia pregressa, favorisce la condizione morbosa. Questi particolari anatomici spiegano, inoltre, la prevalenza dell'ematoma nel terzo inferiore del m., sia a destra (50%) che a sinistra (33% secondo Merendino e Jones), perché i vasi si lacerano proprio sulla cresta dell'arcata; nonché il peritonismo, che può simulare molte lesioni endoaddominali, perché l'ematoma è a diretto contatto del peritoneo (Stirrat, 1970).

Ogni causa di contrazione violenta e/o ripetuta del m. è elencata nell'etiologia: trauma indiretto da iperesercizio, tetano, epilessia, attacchi di tosse in broncopneumopatie croniche, gravidanza, parto, puerperio. A queste ultime cause è dovuta la maggior frequenza della lesione nel sesso femminile (Cullen e Brodel, 1937), ca. 3 volte quella che si osserva nel maschio. Non stupisce che la diatesi emorragica da vasculopatie degenerative, emopatie o terapia anticoagulante, favoriscano la condizione (Schafer, 1953; Stirrat, 1970).

Sintomatologia. – L'esordio è brutale: dolore e dolorabilità spiccati, circoscritti alla zona in cui è palpabile una massa a fuso, ben delimitata lateralmente dal bordo esterno del m. retto (segno di Schafer), che non scompare né si rende meno evidente facendo contrarre i retti addominali (segno di Fothergill, 1926) e che può essere riscontrata anche con l'esame vaginale. La presenza di ecchimosi tardive (ombelico, pube, scroto, dorso del pene) è segno prezioso anche se inconsueto.

La rottura dell'ematoma in cavità addominale con emoperitoneo è evenienza rara.

La *diagnosi* è difficile: su un totale di 250 casi operati, citati in letteratura fino al 1965, solo nel 17% fu diagnosticata la lesione prima dell'intervento. Il *trattamento* consiste nell'intervento precoce emostatico e di svuotamento dell'ematoma che può essere suggerito da segni di anemizzazione e/o dolore e tumefazione ingravescenti o da una diagnosi errata. Il ritardo nella diagnosi può condurre alla degenerazione e quindi distruzione del m. e all'interruzione completa della continuità di esso, fatti che pongono non facili problemi di riparazione.

Ossificazione metatraumatica

Si deve registrare, fra gli esiti di un trauma, l'ossificazione del m. (od osteoma traumatico o miosite ossificante circoscritta). Le sedi più colpite sono: il m. brachiale anteriore, i m. adduttori (osteoma dei cavallerizzi [*rider's bone*]), più rare le ossificazioni nel m. pettineo, quadricipite, *gracilis* (retto interno).

L'etiologia di questa condizione morbosa è discussa: infatti non si sa se si tratti di una vera metaplasia ossea di un focolaio traumatico muscolare o di una proliferazione osteoblastica da strappo del periostio adiacente.

Ernia muscolare (miocele)

Si definisce come la protrusione di una parte di un ventre muscolare attraverso una soluzione di continuo dell'aponeurosi che lo avvolge. Tuttavia, qualche volta, non si reperta tale breccia aponeurotica, ma piuttosto un assottigliamento e una distensione della fascia (Léjars, Lagueu, Guinard). Questo dato può modificare la definizione. La causa di questa rara affezione è, eccezionalmente, la contusione diretta o una brusca contrazione che provochi insieme la lacerazione dell'aponeurosi e l'ernia; ma più spesso si tratta di trauma lieve e ripetuto, come è il caso dell'esercizio sportivo (cavallerizzi), oppure l'ernia consegue a una precedente lacerazione aponeurotica non bene suturata (ernia muscolare postoperatoria). Le sedi più frequenti sono: m. adduttori, m. tibiale anteriore, m. vasto esterno, m. semimembranoso, m. bicipite brachiale.

L'ernia insorge e si ingrandisce lentamente e per gradi fino a costituire una massa emisferica od ovoide di varia dimensione, di solito non dolente, che diminuisce o scompare nella contrazione del m. affetto, alla base della quale massa è dato talvolta di palpare il contorno della breccia aponeurotica. Poiché quest'ultima è qualche volta in corrispondenza di soluzioni di continuo preformate per il passaggio di vasi perforanti e/o di nervi, l'ernia muscolare può essere fortemente dolorabile e rivelarsi con una sintomatologia nevralgica. Quest'ultima, e/o la crescita progressiva e le conseguenze funzionali, pongono l'indicazione all'operazione che, peraltro, nella maggioranza dei casi di ernie piccole e non dolenti, non è indispensabile. L'intervento consiste nella chiusura della breccia aponeurotica per sutura diretta, o meglio con *patch* di *fascia lata*.

Parassitosi

Echinococcosi

La frequenza della localizzazione muscolare della cisti d'echinococco è diversamente valutata nella letteratura, andando dall'1% (Antonucci) al 19,3% (Dobrow). La ragione di questa discrepanza va ricercata nel fatto che alcuni AA. hanno incluso casi di infestazione muscolare postoperatoria (per es., dei m. addominali) nelle casistiche di idatidosi ematogena del m. Tuttavia, anche se infrequente, la muscolare è la più comune delle sedi rare, venendo dopo l'epatica e la polmonare (Dévé).

In genere l'echinococco muscolare preferisce i voluminosi m. del tronco e dei cingoli scapolare e pelvico. Di questi, più frequentemente affetta è la massa sacrolombare (Goinard e Salasc; De Sanctis); seguono poi nell'ordine: quadricipite, adduttori, bicipite brachiale, pettorali, glutei, ileopsoas. La via di infestazione favorita è quella ematica arteriosa, sia come localizzazione secondaria in presenza di idatidosi epatica e/o polmonare, sia come localizzazione unica apparentemente primitiva. Nel 2° caso si è ipotizzata una particolare permeabilità dei filtri epatico e polmonare o una deficienza di tropismo per questi organi da parte del parassita. Meno frequentemente diffonde seguendo le possibili vie linfoematica (Neisser), attraverso il dotto toracico, e venosa collaterale (Cachereau) attraverso le anastomosi portocavali anatomiche, ambedue con salto del filtro epatico.

Il quadro anatomopatologico è vario, da cisti unica sterile a cisti multiple fertili con vari gradi di vescicolazione esogena e di reazione pericistica. Più spesso, però, vi è scarsa reattività del tessuto ospite, come avviene anche nelle idatidosi ossea e cerebrale, con pericistio sottile o incompleto o mancante.

La sintomatologia è di solito scarsa: tumefazione non

dolente, maldefinita, a varia sede muscolare, teso-elastica o dura, non fluttuante perché la cisti è più spesso profonda e sotto forte tensione. Eccezionale il rilievo del fremito idatideo. Nella sede paravertebrale si possono osservare minute erosioni ossee apofisarie nella radiografia e nella xerografia, mentre rare sono le calcificazioni. Il decorso è molto lento e le complicazioni, come la rottura (crisi anafilattica e fenomeni allergici), cui segue la vescicolazione esogena, anche esuberante, e come la suppurazione, non sono per nulla rare; quest'ultima si verifica nel 27% dei casi (Goinard e Salasc).

La diagnosi è ardua specie nei casi di idatidosi muscolare senza altre localizzazioni, anche perché le prove biologiche sono frequentemente negative. Il trattamento è chirurgico e consiste nella cistectomia «ideale», non sempre possibile, oppure nella formolizzazione-apertura-evacuazione e drenaggio.

Per la localizzazione muscolare di altre comuni parassitosi, di interesse prevalentemente medico, v. CISTICERCOSI; TRICHINOSI.

Tumori

Anatomia patologica

I tumori dei m. scheletrici sono molto rari. Schematicamente possono distinguersi in tumori primitivi e secondari, tumori benigni e maligni. A parte gli eccezionali tumori metastatici che possono essere di natura epiteliale (ad es., da cancro colorettale: casi di Laurence e Murray, 1970), tutte le neoplasie del m. sono di natura connettivale. Alcune di queste derivano in realtà dal connettivo intermuscolare o da quello delle aponeurosi o da quello dei vasi, come alcuni fibromi, desmoidi, lipomi, mixomi, angiomi. È probabile anche che, per gli emangiomi e i linfangiomi, non si tratti di tumori veri e propri ma di amartie, sia originate da anomale sequestrazioni embrionarie, sia da metaplasia di cellule mesenchimali proliferanti in senso vascolare (Willis). Per il desmoide, di derivazione muscoloaponeurotica, tipico della parete addominale v. ADDOMINALE PARETE (I, 566); APONEUROSI (II, 551); DESMOIDE (IV, 2267).

Tra le neoplasie originate dal tessuto muscolare vero e proprio si usa distinguere: 1) forme benigne come il rabdomioma e il mioblastoma o mioma mioblastico; 2) forme maligne come il mioblastoma maligno e il rabdomiosarcoma. Tuttavia, questo comodo schematismo è contestabile, sia perché esistono numerose eccezioni alla «benignità» di alcuni tumori, sia perché persistono perplessità sull'oncogenesi sicuramente muscolare di alcune forme.

Ricorderemo qui: il rabdomioma, il cosiddetto mioblastoma e il rabdomiosarcoma.

Rabdomioma. – È una neoplasia eccezionale nei m. scheletrici, più frequentemente osservata a carico del tessuto miocardico (v. CARDIOCHIRURGIA, III, 803), della vescica, della prostata, degli organi genitali. Accanto a forme benigne se ne descrivono altre capaci di dare recidiva e metastasi a distanza (v. anche RABDOMIOMA).

Mioblastoma (mioblastomioma, Abrikossoff, 1926; mioblastomioma granulocellulare). – È una rara neoplasia (500 casi in letteratura) ben circoscritta, unica o multipla, a lento sviluppo, di incidenza uguale nei due sessi e in tutte le età. La sede più comune è la lingua, ma è stato descritto anche nei m. scheletrici. Istologicamente il tumore è costituito da cellule globose, disposte a cordoni o ammassi irregolari con connettivo interposto scarso; tali cellule hanno abbondante citoplasma acidofilo, non striato, nel quale sono immersi innumerevoli granuli che si colorano coi metodi istochimici per i mucolipoprotidi (cosiddetto *mioblastoma granulare*).

La genesi obbligatoriamente muscolare del mioblastoma non è affatto sicura (Gray e Gruenfeld, 1937), così che è stata postulata un'oncogenesi istiocitaria, da cellule di Schwann o da fibroblasti. Secondo Willis, il termine mioblastoma deve essere soppresso: perché non ha alcun rapporto con il mioblasto embrionale; perché nelle forme completamente benigne non è probabilmente neanche una neoplasia, ma una displasia rigenerativa delle fibre muscolari; perché nelle forme maligne (cosiddetto mioblastoma maligno) che mostrino le caratteristiche striature, non è altro che un rabdomiosarcoma. Ugualmente Christopherson, Foote e Stewart, nel 1952, descrissero dei mioblastomi a malignità intermedia, a lento decorso, in soggetti giovani, costituiti da grosse cellule granulose disposte in ammassi alveolari che ricordano un adenocarcinoma metastatico, facili alla recidiva locale e capaci di dare metastasi a distanza. Anche per i suddetti AA. queste neoplasie non deriverebbero dal mioblasto, ma sarebbero di indeterminata origine mesenchimale (*sarcomi alveolari delle parti molli*). Essi sono probabilmente da identificare coi *paragangliomi maligni* degli arti inferiori (coscia) descritti da Smetana e Scott, la cui origine da chemocettori non identificati negli arti è sostenuta anche da altri (Willis, 1959; Richards *et al.*, 1967).

V. anche: MIOBLASTOMA.

Rabdomiosarcoma. – È il tumore la cui origine da elementi muscolari striati è meno discussa. È distinto in 3 varietà principali: 1) rabdomiosarcoma polimorfo (Stout, 1946), 2) rabdomiosarcoma embrionario, e 3) rabdomiosarcoma botrioide. Delle 3 varietà il polimorfo è il più comune, ha una morfologia piuttosto uniforme, interessa prevalentemente i m. scheletrici degli arti inferiori (50% dei casi), in adulti giovani, e merita di essere considerato in questa sede. Le varietà embrionaria e botrioide prediligono i bambini, hanno per sede preferenziale rispettivamente il capo (orbita, orecchio, palato molle) e l'apparato urogenitale.

Il quadro istologico del rabdomiosarcoma polimorfo è caratterizzato da: 1) piccole cellule con 1 o 2 nuclei picnotici centrali e scarso citoplasma acidofilo; 2) cellule gigantesche aracniformi con molti nuclei polimorfi, centrali, con citoplasma a striature trasversali non costanti; 3) cellule a nastro (*strap like cells*), disposte in fila indiana o a tandem, talora con fine striatura longitudinale; 4) cellule a racchetta, piriformi. Frequenti le mitosi tipiche e atipiche, le mostruosità, le necrosi, le emorragie.

Macroscopicamente il rabdomiosarcoma non si distingue da altri tumori connettivali, soprattutto dal fibrosarcoma, e, come quest'ultimo, può essere fornito, di solito incompletamente, di un falso rivestimento capsulare che non deve trarre in inganno sulla sua natura. Si tratta, infatti, di un tumore maligno frequentemente a decorso rapido, che, di regola, recidiva dopo interventi troppo conservativi e metastatizza a distanza sia per via ematica (polmone, ossa) che per via linfatica (adenolinfopatie regionali).

V. anche: RABDOMIOSARCOMA.

Sintomatologia

Dal punto di vista clinico le neoplasie dei m. scheletrici sono caratterizzate dalla presenza di una tumefazione di varia consistenza, delimitata più o meno nettamente, situata in seno al ventre muscolare colpito. Tale tumefazione, allorché è caratterizzata da spostabilità, lo è in

senso trasversale fino a tanto che il m. è in riposo, mentre scompare con successiva fissazione della massa, allorché il m. si pone in contrazione.

La malignità clinica di una neoplasia muscolare è in genere contrassegnata da accrescimento rapido della tumefazione, i cui limiti non appaiono netti in rapporto alla tendenza infiltrativa del tumore. È frequente il riscontro, in corrispondenza della cute al disopra della massa neoplastica, di un reticolo venoso più o meno accentuato. La consistenza delle neoplasie maligne dei m. è abitualmente dura, uniforme, ma talora caratterizzata da zone di rammollimento. La dolorabilità, sia spontanea che provocata, è in genere assente, per lo meno nelle fasi iniziali. Con l'evolvere dell'affezione il m. perde la sua elasticità, la sua motilità è ridotta in rapporto agli elementi muscolari interessati e insorge la caratteristica fondamentale che denota l'invasione della neoplasia, la fuoruscita dalla loggia muscolare in cui era iniziata e l'interessamento delle parti molli circostanti. Tale caratteristica è data dalla soppressione della mobilità trasversale della massa a m. rilasciato e della sua fissazione a m. contratto, unico segno per determinare la sede sicuramente muscolare dell'affezione.

In alcune forme, come il rabdomiosarcoma, possono essere presenti linfadenopatie satelliti con caratteristiche neoplastiche (fissità, deformazione, fusione).

Diagnosi

Il riscontro di una massa nel contesto muscolare può essere confermato da una radiografia con raggi molli, o meglio dalla xeroradiografia, che, eccezionalmente, possono mostrare fleboliti suggestivi di un emangioma (Wakeley, 1921) o il caratteristico aspetto «traslucido» di un lipoma. L'angiografia è d'obbligo, specialmente se si sospetta la natura emangiomatosa del tumore; ma non sempre il quadro arteriografico definisce la diagnosi. La linfografia è indagine utile se esistono linfadenopatie. Fondamentale è, quindi, soprattutto per i tumori maligni, la *biopsia muscolare*. Ma si comprende da quanto è stato detto sopra, come anche l'esame istologico ponga difficili problemi di diagnosi differenziale, soprattutto tra rabdomiosarcoma polimorfo e fibrosarcoma. Solo la presenza delle striature trasversali, che peraltro è del tutto incostante, stabilisce inequivocabilmente la diagnosi di neoplasia originata dai m. striati.

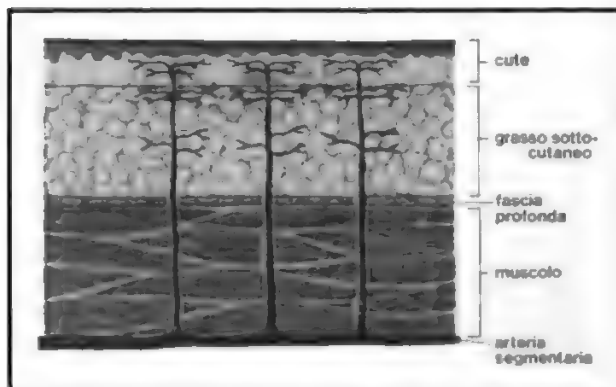



Fig. 79. Schema della circolazione muscolocutanea. Una grossa arteria segmentaria si divide, alla superficie profonda di un m., inviando rami perforanti attraverso questo al grasso sottocutaneo e alla cute soprastante. Le arborizzazioni terminali costituiscono i plessi sottodermico e sottopapillare. (*Da Goldsmith's Practice of Surgery, ridisegnata e modificata*).

Terapia

Il trattamento delle neoplasie benigne non offre alcuna difficoltà. Per i rabdomiosarcomi la terapia di elezione è quella chirurgica e consiste nell'ampio svuotamento dell'intera loggia muscolare che contiene il tumore, associata preferibilmente a linfadenectomia regionale complementare (Gennari). Se l'escissione non sembra garantire la radicalità si deve ricorrere all'amputazione o alla disarticolazione. Sull'utilità della radioterapia pre- e postoperatoria e della polichemioterapia adiuvante con actinomicina D e ciclofosfamide, peraltro consigliabili, non si hanno certezze. I farmaci sono somministrati anche nei casi inoperabili per metastasi lontane, sia per via generale che per infusione arteriosa locale.

Tuttavia, salvo alcuni casi di insperate sopravvivenze (fino a 10 anni [Nelson, 1968]), la terapia sembra influenzare di poco l'estrema malignità del tumore.

Per i tumori dei m. lisci V. LEIOMIOMA; LEIOMIOSARCOMA. Per i tumori del miocardio, V. CARDIOCHIRURGIA.

Cenni di chirurgia dei muscoli

La chirurgia dei m. non presenta, in linea generale, problemi particolari se si obbedisce alle regole fondamentali di ogni buona chirurgia: 1) incisione del m. (miotomia) con rispetto del tessuto nobile e secondo l'asse del ventre muscolare, o divaricazione delle fibre; 2) dissezione negli spazi intermuscolari per risparmiare i vasi e i nervi; 3) accurata sutura delle superfici di sezione muscolari e preferibilmente di quelle aponeurotiche (che offrono miglior «presa»), con il minimo di traumatismo e di materiale inassorbibile.

La sutura del m. (miorrafia) può essere difficoltosa nei casi di rottura muscolare inveterata con diastasi dei capi muscolari. In essi, per ottenere un buon affrontamento si potrà ricorrere a plastiche di allungamento dei tendini di inserzione essendo ormai abbandonate le tecniche di allungamento muscolare.

L'utilizzazione di tessuto muscolare vitale e ben irrorato per il trattamento di lesioni ulcerative dell'anca, del bacino, del perineo, è preziosa nella chirurgia plastica ricostruttiva. Il *lembo muscolare* fornisce stoffa eccellente, voluminosa, ben irrorata con scarso deficit funzionale del m. dal quale il lembo è ritagliato, per rapido compenso da parte del m. restante. Nella confezione del lembo è essenziale il rispetto dell'integrità del peduncolo vascolare principale che in genere entra nel m. all'unione del terzo medio col terzo prossimale. Recentemente (1977) sono state pubblicate da McCraw delle mappe anatomiche che definiscono per ciascun m. il punto di entrata del peduncolo vascolare.

Lembi muscolari di rotazione prelevati dai m. glutei e da vari m. della coscia sono stati utili per colmare le vaste perdite di sostanza prodotte da ulcere da decubito sacrale; il vasto laterale ha assicurato buona copertura alle ulcere da decubito trocanteriche (Minami, 1977); nel trattamento delle ulcere pretibiali sono stati usati lembi muscolari peduncolati ritagliati dal m. gemello mediale e/o dal soleo. Il lembo muscolare sollevato viene suturato in sede dopo averlo portato a destinazione attraverso un adatto scollamento sottocutaneo (tunnellizzazione). È necessario poi provvedere alla chiusura del difetto cutaneo con innesti di cute.

Per evitare quest'ultima necessità, che obbliga a interventi in più tempi, si è recentemente sviluppata la tecnica del *lembo miocutaneo*. Si intende con questo termine quel lembo nel quale un blocco di pelle è trasferito nella nuova sede usando un m. contiguo per peduncolo.

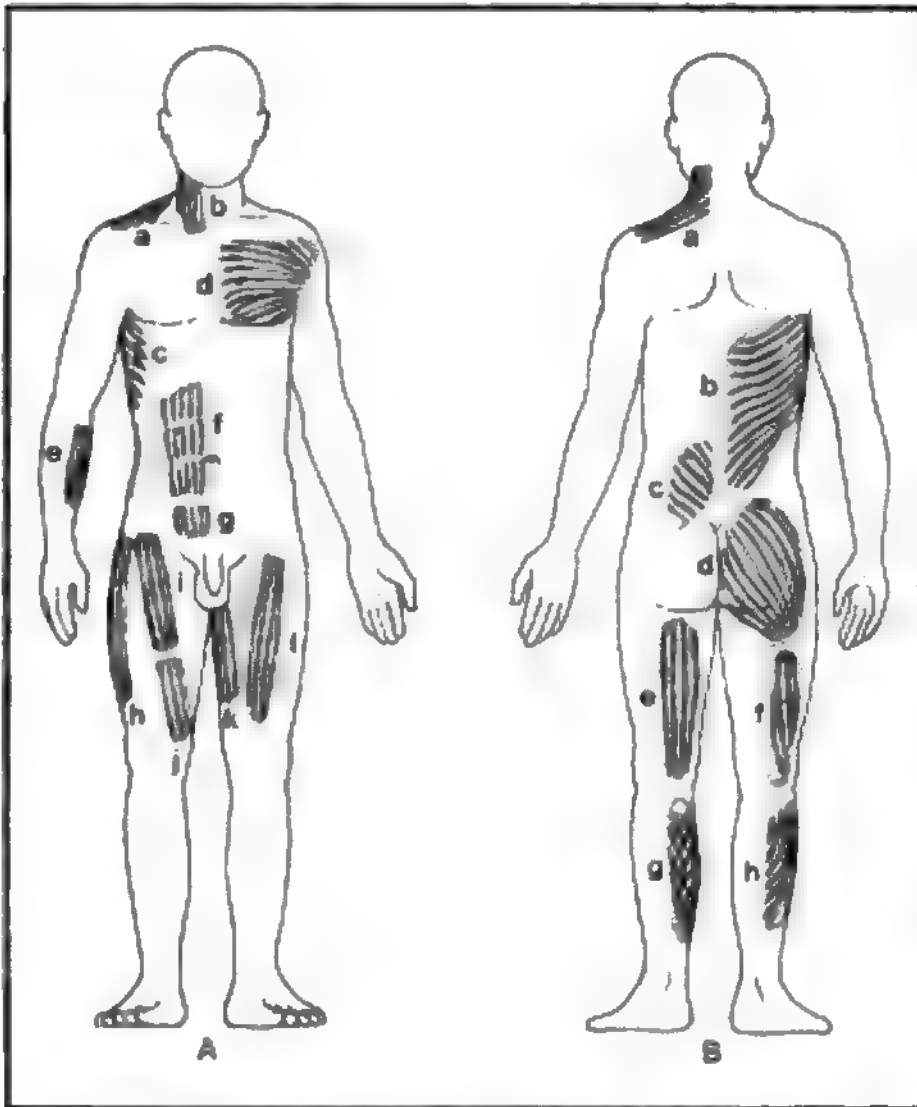



Fig. 80. Territori più comunemente usati per il prelievo di lembi miocutanei. *A*) Territori anteriori: a) trapezio, b) sternocleidomastoideo, c) grande dorsale, d) grande pettorale, e) brachioradiale, f) retto addominale (superiore), g) retto addominale (inferiore), h) tensore *fasciae latae*, i) sartorio (superiore), j) sartorio (inferiore), k) retto interno (*gracilis*), l) quadricipite, retto anteriore. *B*) Territori posteriori: a) trapezio, b) grande dorsale, c) sacrospinale, d) grande gluteo, e) bicipite femorale, f) semimembranoso, g) gemello mediale, h) gemello laterale. (*Da Goldsmith's Practice of Surgery, ridisegnata e modificata*).

Il concetto di lembo miocutaneo è basato sul fatto anatomico, accertato soltanto da ricerche recenti, che il territorio cutaneo-sottocutaneo è irrorato da arterie perforanti multiple e parallele che provengono dal m. sottostante (fig. 79). Poiché questa è la distribuzione vascolare di gran lunga più comune, ma non ubiquitaria, si sono moltiplicati, in questi ultimi anni, i lavori intesi a studiare le varie sedi di prelievo (*donor sites*). Esse sono schematizzate nella fig. 80.

Il vantaggio principale del lembo miocutaneo è quello di permettere la ricostruzione in un solo tempo di difetti anatomici e funzionali che prima erano trattati con operazioni in più tempi. Questo si traduce nella diminuzione del trauma operatorio globale, del rischio di infezione, della proliferazione connettivale di cicatrice e dei tempi e costi di degenza.

Lembi muscolari e miocutanei liberi. Attualmente qualsiasi lembo arterializzato (o munito di asse vascolare) cutaneo, viscerale, e, per quanto qui concerne, muscolare e miocutaneo, può essere completamente staccato dalla sede di prelievo e suturato a destinazione anastomizzando l'arteria principale e almeno una coppia di vene del lembo coi vasi della sede di trasferimento con tecnica microchirurgica.

Le sedi di prelievo più usate per i lembi liberi sono le seguenti:

1) la regione (e lembo) inguinale (McGregor e Jackson, 1972): l'asse vascolare del lembo è rappresentato dai vasi circonflessi iliaci superficiali e/o epigastrici inferiori superficiali;
2) la regione (e lembo) deltopettorale;
3) la regione (e lembo) toracodorsale ascellare;
4) il lembo pedidio.

Per maggiori particolari, v. anche: MICROCHIRURGIA.

Bibliografia

Agrifoglio A. M., *Trattato di traumatologia*, 1950, ISEL, Milano.
Christopherson W. M. *et al.*, *Cancer*, 1952, **5**, 100.
De Sanctis C., *Gazz. Int. Med. Chir.*, 1960, **65**, 73.
Gennari L., *Tumori dei muscoli*, in Bucalossi P., Veronesi U., *Trattato di oncologia clinica*, II, 1974, Ambrosiana, Milano.
Goldsmith's Practice of Surgery. Orthopedics, I, chapt.20N, 1979, Harper & Row, Hagerstown.
Illingworth C. F. W., Dick B. M., *A Textbook of Pathology*, 1960, Churchill, London.
Laurence A. E., Murray A. J., *Br. J. Surg.*, 1970, **57**, 529.
McCraw J. B. *et al.*, *Plast. Reconstr. Surg.*, 1977, **60**, 341.
McGregor I. A., Jackson I. T., *Br. J. Plast. Surg.*, 1972, **25**, 3.
Minami R. T. *et al.*, *Plast. Reconstr. Surg.*, 1977, **60**, 364.
Mubarak S. J. *et al.*, *J. Bone Joint Surg.*, 1976, **58**, 1016.
Patel J., *Nouveau précis de pathologie chirurgicale*, II, 1947, Masson, Paris.
Richards R. D. *et al.*, *Br. J. Surg.*, 1967, **54**, 1030.
Smetana H. F., Scott W. F., *Milit. Surg.*, 1951, **109**, 330.
Stirrat G. M., *Br. J. Surg.*, 1970, **57**, 175.
Willis R. A., *Pathology of Tumours*, 1960, Butterworths, London.

CESARE DE SANCTIS

MUTAGENESI

F. *mutagenèse*. - I. *mutagenesis*. - T. *Mutagenese*. - S. *mutagénesis*.

SOMMARIO

Definizione

Con il termine *mutagenesi* si definisce l'insieme dei fattori e degli eventi che portano alla modificazione dell'informazione genetica nei diversi livelli in cui essa è organizzata: a livello dei singoli geni, della struttura e del numero dei cromosomi. Storicamente, lo studio della m. è cominciato subito dopo la riscoperta delle leggi di Mendel (v. GENETICA, *mutazioni*); tuttavia, l'inizio della comprensione dei meccanismi molecolari che stanno alla base del fenomeno è coinciso con il grande sviluppo della genetica dei microrganismi, della biochimica degli acidi nucleici e della biologia molecolare, realizzatosi negli ultimi 30 anni.

Mutazione spontanea

Con questo termine, si fa riferimento a quegli eventi mutazionali che, apparentemente, non sono causati da agenti esterni alla cellula. Le frequenze con le quali tali eventi si verificano sono caratteristiche costanti di ogni gene e di ogni organismo, e più propriamente vengono indicate come *tassi di mutazione*, cioè come numero di eventi mutazionali per generazione.

Dopo la scoperta della conformazione molecolare del DNA, Watson e Crick formularono un'ipotesi sulla possibile causa dell'insorgenza di mutazioni spontanee. Tale ipotesi prevede che, durante la replicazione del DNA,

vengano inserite delle basi che, normalmente, non sono complementari a quelle presenti sul filamento parentale. Tali appaiamenti anomali sono resi possibili da spostamenti tautomerici di atomi di idrogeno in diverse basi, che determinano, sia pur momentaneamente, alterati rapporti di complementarità (v. GENETICA, *mutazioni*).

Poiché le basi che costituiscono i diversi geni sono presenti in quantità relativamente simili, ci si attende che la probabilità di mutazione di un gene dipenda unicamente dalle sue dimensioni: maggiore è la sua estensione (numero di basi), maggiore sarà la probabilità che esso muti in un qualunque suo sito. Poiché questi eventi vengono misurati in base a rilevamenti di cambiamenti fenotipici, non è possibile ottenere una valutazione precisa di ciò che esattamente è avvenuto a carico del DNA. Infatti, molti eventi mutazionali rimangono inespressi (*mutazioni silenziose*) perché, grazie alla degenerazione del codice genetico, molti aminoacidi vengono codificati da più di una tripletta di basi, ad es., la leucina da 6, l'isoleucina da 3, la valina, serina, treonina, alanina e glicina da 4, etc. Solamente la metionina e il triptofano sono codificati da un'unica tripletta.

È stato calcolato che solamente il 30% delle sostituzioni di basi porta, per i suddetti motivi, alla sostituzione di un aminoacido con un altro. Un evento di questo tipo, non sempre è rilevabile fenotipicamente. Infatti, è determinante il tipo di aminoacido sostituito, il ruolo che ricopriva nel caratterizzare la struttura e funzionalità della proteina; e altrettanto importanti sono le caratteristiche chimicofisiche del nuovo aminoacido. Estese analisi di mappaggio intragenico delle mutazioni hanno rivelato, all'interno di ogni gene, l'esistenza di *punti caldi*, cioè di zone in cui si riscontra la maggior parte delle mutazioni. Per un certo numero di proteine è stato dimostrato (ad es. per l'emoglobina umana) che a questi siti corrispondono altrettanti punti che hanno un ruolo importante nelle caratteristiche strutturali e funzionali della proteina codificata. Le zone, invece, ad apparente bassa mutabilità spontanea (perciò dette *punti freddi*) sono ritenute soggette alle stesse probabilità di mutazioni; ma tali eventi, più difficilmente possono manifestarsi in un'apprezzabile alterazione della proteina (fig. 1).

Infine, una mutazione, per essere osservabile, deve essere compatibile con la vita.

Esistono geni che codificano per proteine che, se modificate anche minimamente, provocano conseguenze notevoli, spesso letali. Gli istoni, le proteine associate al DNA nei cromosomi, sono le proteine più conservative che si conoscano.

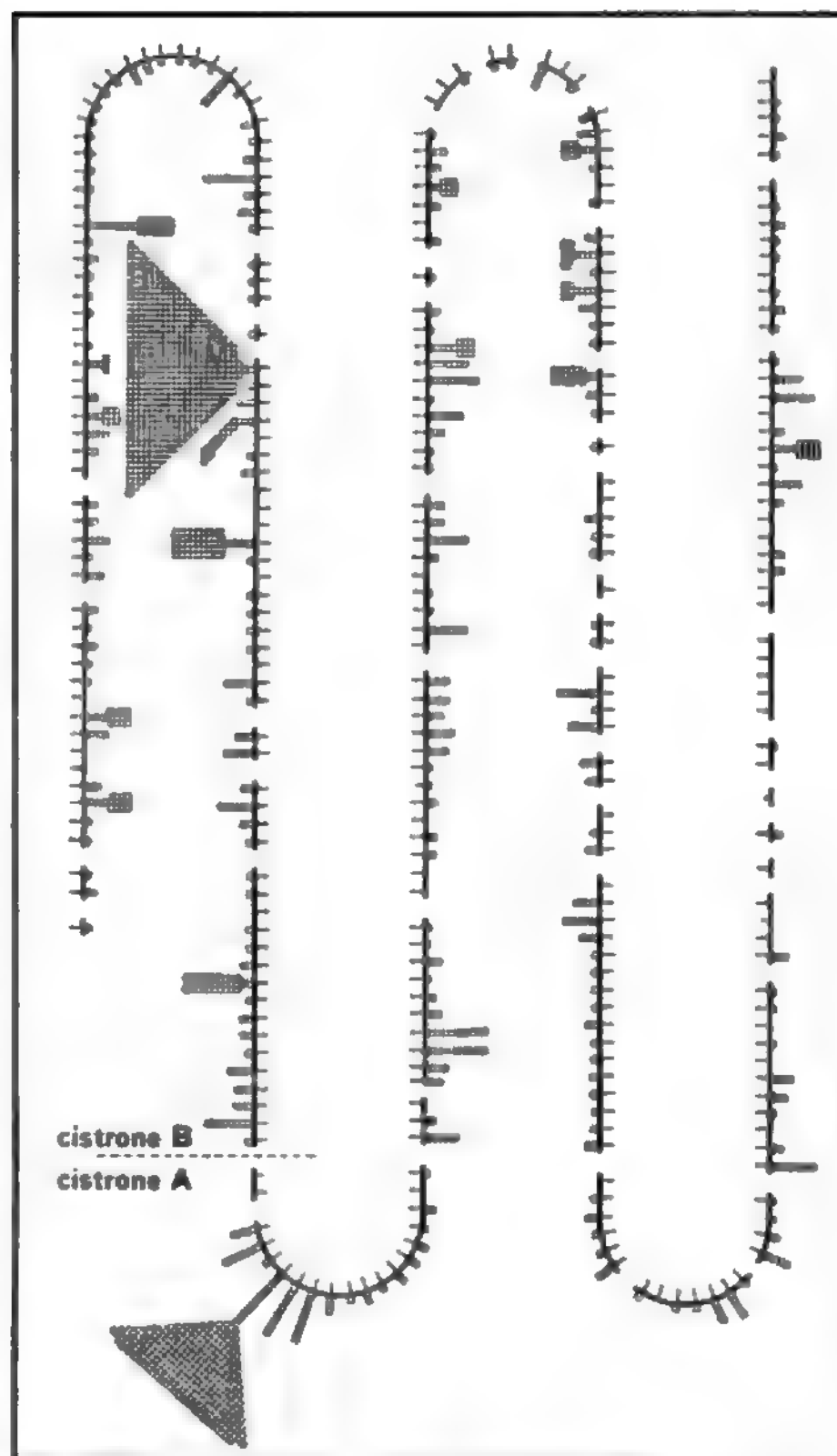



Fig. 1. Schematizzazione della mappa genetica di due geni, rII A e rII B del fago T_4. Ogni quadratino rappresenta un mutazione indipendente «mappata» per ciascun sito. Sul *punto caldo* più rilevante convergono oltre 500 mutazioni. Molti siti sono caratterizzati da un solo quadratino o addirittura da nessuno, *punti freddi*. (*Da Goodenough e Levine secondo Benzer, modificata*).

TAB. I. MUTABILITÀ SPONTANEA DI ALCUNI GENI IN DETERMINATI ORGANISMI

Organismo	Gene	N. nucleotidi del genoma	Tasso di mutazione per gene/generazione
Batteriofago	C_1	10^5	$2,5 \times 10^{-5}$
Batteriofago T_4	rII	10^5	$1,7 \times 10^{-5}$
Salmonella typhi	his_{10}	2×10^7	2×10^{-7}
Escherichia coli	ara_6	2×10^7	2×10^{-7}
Lievito	ade_4	5×10^7	4×10^{-7}
Neurospora	ade_3	8×10^7	$0,7 \times 10^{-6}$
Drosofila	—	2×10^8	$2,8 \times 10^{-6}$
Topo	*	$6,5 \times 10^9$	10^{-5}
Uomo	*	6×10^9	10^{-5}

* Geni dominanti.

I tassi di mutazione variano notevolmente e sono indipendenti dal grado di complessità o di evoluzione dell'organismo considerato. Notevoli variazioni sono state riportate per geni diversi dello stesso organismo (cfr. testo).

Queste considerazioni rendono conto delle ampie variazioni nei tassi di mutazione spontanea riscontrabili tra geni diversi e organismi diversi (tab. I).

Nell'uomo, si passa da frequenze di mutazione dell'ordine di 1 ogni 10^6 gameti (corea di Huntington) a 1 ogni 10^4 gameti (neurofibromatosi) (v. GENETICA UMANA).

Controllo genetico della mutazione spontanea

È stato osservato che in diversi organismi, come nel batteriofago T_4, in vari batteri, nei lieviti e nelle muffe, nel mais, etc., la presenza di particolari geni mutati è capace di modificare profondamente la frequenza di mutazione spontanea. Ad es., il gene *mut T* (mutatore di Treffer) di *Escherichia coli* può aumentare di 1000 volte la frequenza di mutazione relativa alla sostituzione di una coppia adenina-timina con una coppia guanina-citosina (transizione).

Nel batteriofago T_4, particolari mutazioni del gene 43, il gene che codifica per la DNA-polimerasi, hanno effetto mutatore; altre hanno effetto opposto, antimutatore, determinando tassi di mutazione inferiori a quelli del ceppo selvatico.

È stato dimostrato che la DNA-polimerasi di T_4 possiede almeno due funzioni implicate direttamente nel determinare i livelli di accuratezza del processo di replicazione del DNA: una funzione controlla l'inserimento delle basi corrette nei nuovi filamenti di DNA; l'altra controlla il processo di correzione degli eventuali errori commessi (*attività proof-reading*: letteralmente, di «correzione di bozze»). Questo secondo meccanismo consiste nella rimozione (*attività esonucleolitica 3'-5'*), delle basi erroneamente inserite.

I livelli di accuratezza di almeno queste due funzioni determinano i tassi di mutazione spontanea di questo organismo. I primi sono, a loro volta, controllati dalla selezione, che premia, di caso in caso, quegli organismi che hanno raggiunto un equilibrio ottimale tra mutabilità e conservazione dell'informazione genetica.

Esistono varie prove indicanti che anche negli altri organismi studiati i tassi di mutazione sono controllati geneticamente in modo simile.

Mutazione indotta

L'esistenza di agenti mutageni chimici e fisici capaci di indurre mutazioni fu accertata molto tempo prima (1927-1930) dell'identificazione del DNA quale sede fisica dell'informazione genetica (Avery, McLeod e McCarty, 1944) e della definizione della sua struttura chimicofisica (Watson e Crick, 1953).

Solamente dopo queste scoperte fu intrapreso con successo lo studio del meccanismo d'azione dei mutageni. Questi possono essere divisi in varie classi a seconda del meccanismo d'azione o del tipo di mutazione prodotto.

Analoghi delle basi. – Sono molecole che, per la loro struttura chimica, possono venire incorporate nel DNA, durante la replicazione, al posto delle normali basi (errori di incorporazione). A causa della loro ridotta specificità di appaiamento, causano errori nella successiva replicazione del DNA (errori di replicazione), portando da coppie di basi G-C a coppie A-T e viceversa (fig. 2).

Agenti modificatori delle basi. – Alcuni composti come l'idrossilamina e l'ac. nitroso, hanno la proprietà di modificare la struttura chimica delle basi determinando nuove specificità di appaiamento. Ad es., l'ac. nitroso modifica la citosina in uracile, che si appaierà con l'adenina; l'adenina in ipoxantina, che si appaierà con la citosina. Come conseguenza, avremo ancora sostituzioni di basi (fig. 2).

Agenti alchilanti o produttori di addotti sul DNA. – A questa categoria appartengono diverse classi di composti chimici, che, tuttavia, hanno la caratteristica comune di cedere, sia pure in diverse condizioni, gruppi reattivi. Essendo questi dotati di un centro elettrofilo, possono associarsi, tramite un legame covalente, con siti nucleofili presenti sulle molecole cellulari. Il DNA è particolarmente ricco di tali siti, e rappresenta, quindi, uno dei bersagli preferenziali degli agenti alchilanti. Di notevoli conseguenze biologiche sono le alchilazioni dell'ossigeno in posizione 6 e dell'azoto in posizione 7 della guanina, e dei gruppi fosfato della struttura portante del DNA (i ponti fosfodiesterici). A seguito dell'alchilazione, si possono avere conseguenze dirette e indirette (queste ultime vengono trattate nel paragrafo relativo alla riparazione del DNA). Tra le conseguenze dirette, ricordiamo gli errori di appaiamento a causa dell'alterata specificità della base alchilata (fig. 3), oppure la perdita della medesima (depurinazione), con conseguente rottura del filamento del DNA. Quest'ultimo tipo di lesione può determinare l'alterazione della struttura del cromosoma stesso (figg. 4 e 5).

Poiché gli agenti alchilanti possono alchilare molti tipi di macromolecole, tra cui le fibre dei fusi mitotico e meiotico, essi possono anche determinare errori nella distribuzione dei cromosomi, con conseguente produzione di cellule o gameti aneuploidi ($2n + 1$ o $2n - 1$ e $n + 1$ o $n - 1$, rispettivamente). Le conseguenze genetiche e biologiche conosciute di tali eventi sono spesso drammatiche e vanno, per l'uomo, dall'aborto spontaneo alla produzione di individui subvitali o gravemente menomati (sindrome di Turner, di Down, di Klinefelter, etc.). In assenza o carenza di processi di riparazione (allontanamento dell'alchilante o dell'addotto), il DNA non può più svolgere le sue funzioni di stampo, sia per la replicazione che per la trascrizione del messaggio genetico. Per questi motivi, la maggior parte dei farmaci antineoplastici appartiene a questa categoria.

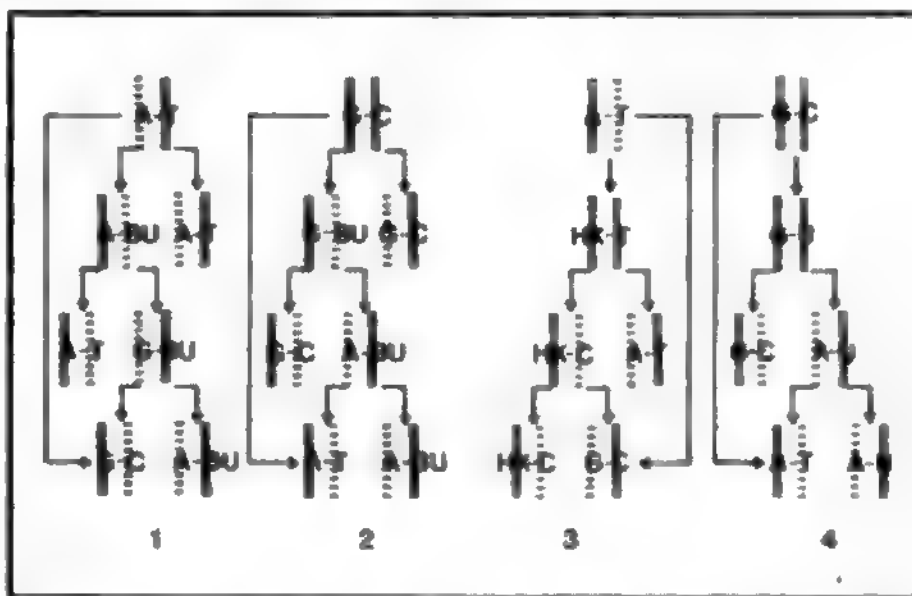



Fig. 2. Meccanismo d'azione proposto per l'analogo delle basi 5-bromo uracile (BU) e per l'agente modificatore delle basi ac. nitroso. Vengono schematizzati diversi cicli replicativi. Linee continue = elica «vecchia» di DNA; linee tratteggiate = elica di «nuova sintesi» di DNA. 1) Il BU si appaia all'adenina (A) ma, alla replicazione successiva, a causa della sua minore specificità, può essere appaiato dalla guanina (G). Si passa da una coppia A-T ad una coppia G-C. 2) Meccanismo analogo. 3) La adenina viene deaminata ad ipoxantina (HX) ad opera dell'ac. nitroso. L'HX può essere appaiata alla citosina (C) a causa della possibilità di instaurare con questa 3 ponti idrogeno; ne consegue una transizione A-T → G-C. 4) La citosina viene invece deaminata a uracile (U) dall'ac. nitroso. A seguito delle alterate capacità di appaiamento si passa da una coppia G-C ad una coppia A-T. (*Da Jenkins, modificata e ridisegnata*).

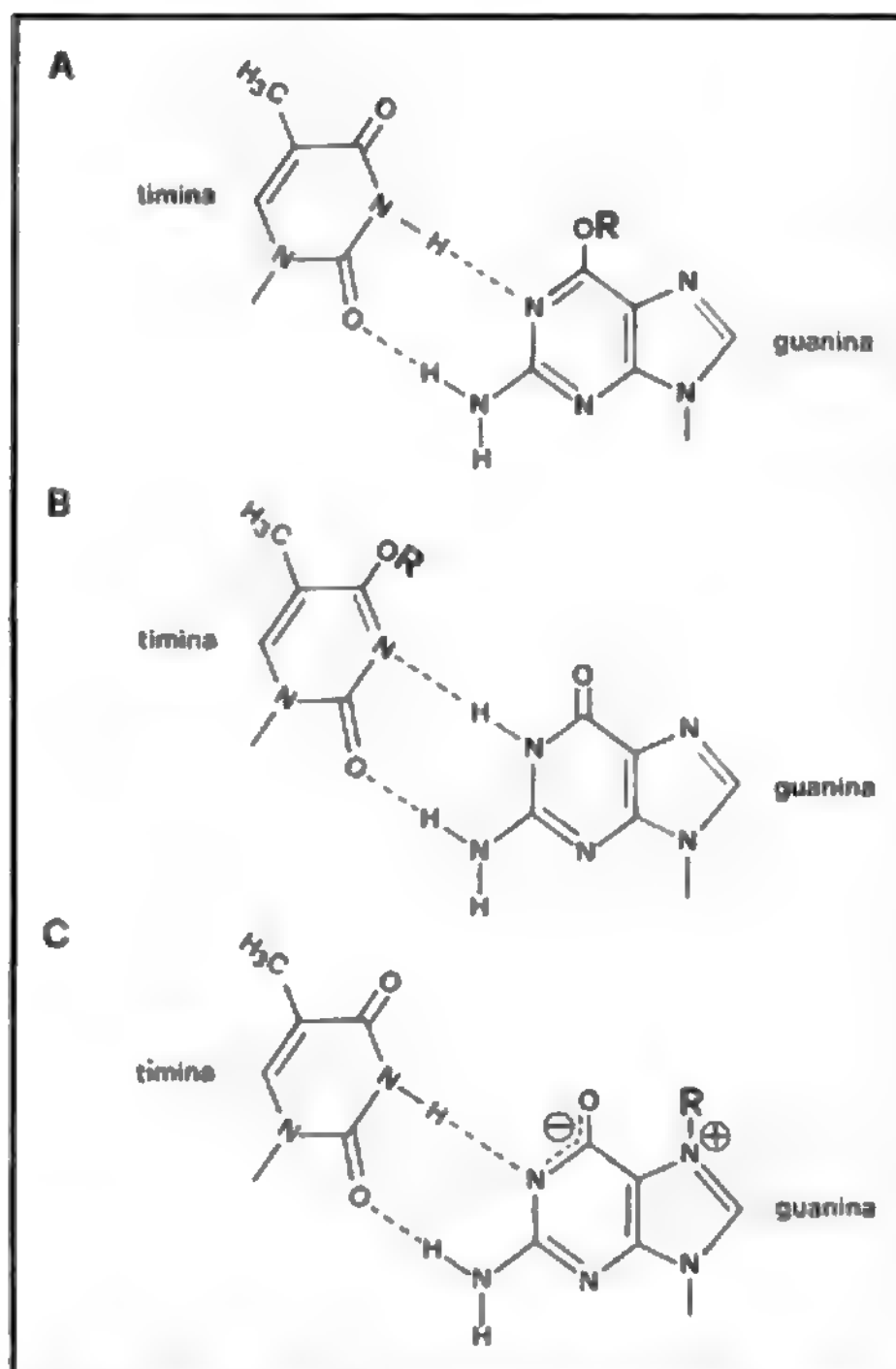



Fig. 3. Alterate capacità di appaiamento della guanina e della timina alchilate in siti diversi. L'agente alchilante viene indicato con la lettera R. *A*) L'alchilazione della guanina sull'ossigeno in posizione 6 determina la possibilità di appaiamento con la timina invece che con la citosina. *B*) L'alchilazione della timina sull'ossigeno in posizione 4 permette l'accoppiamento anomalo di questa base con la guanina. *C*) L'alchilazione della guanina sull'azoto in posizione 7 porta ancora all'appaiamento errato della guanina con la timina. (*Da Lawley, ridisegnata e modificata*).

Agenti intercalanti il DNA. – Sono molecole capaci di inserirsi, più o meno stabilmente, tra due coppie di basi (fig. 4). Tra le più note, ricordiamo le acridine e alcuni antibiotici come l'actinomicina D. Come conseguenza dell'intercalazione si ottengono inserzioni o delezioni di una o più basi. Questi eventi determinano la produzione di una proteina completamente alterata a causa dello scivolamento di tutta l'informazione genetica, che si basa, adesso, su una nuova serie di triplette.

Per questo motivo queste mutazioni vengono dette *frame-shift* ('spostamento della trama'). Gli agenti intercalanti possono provocare anche aberrazioni cromosomiche.

Riparazione del DNA

La cellula possiede diversi meccanismi biologici capaci di riparare i danni provocati sulla molecola del DNA. Attualmente, sono stati chiariti almeno quattro sistemi di riparazione.

Fotoriattivazione. – Questo sistema sembra agire speci-

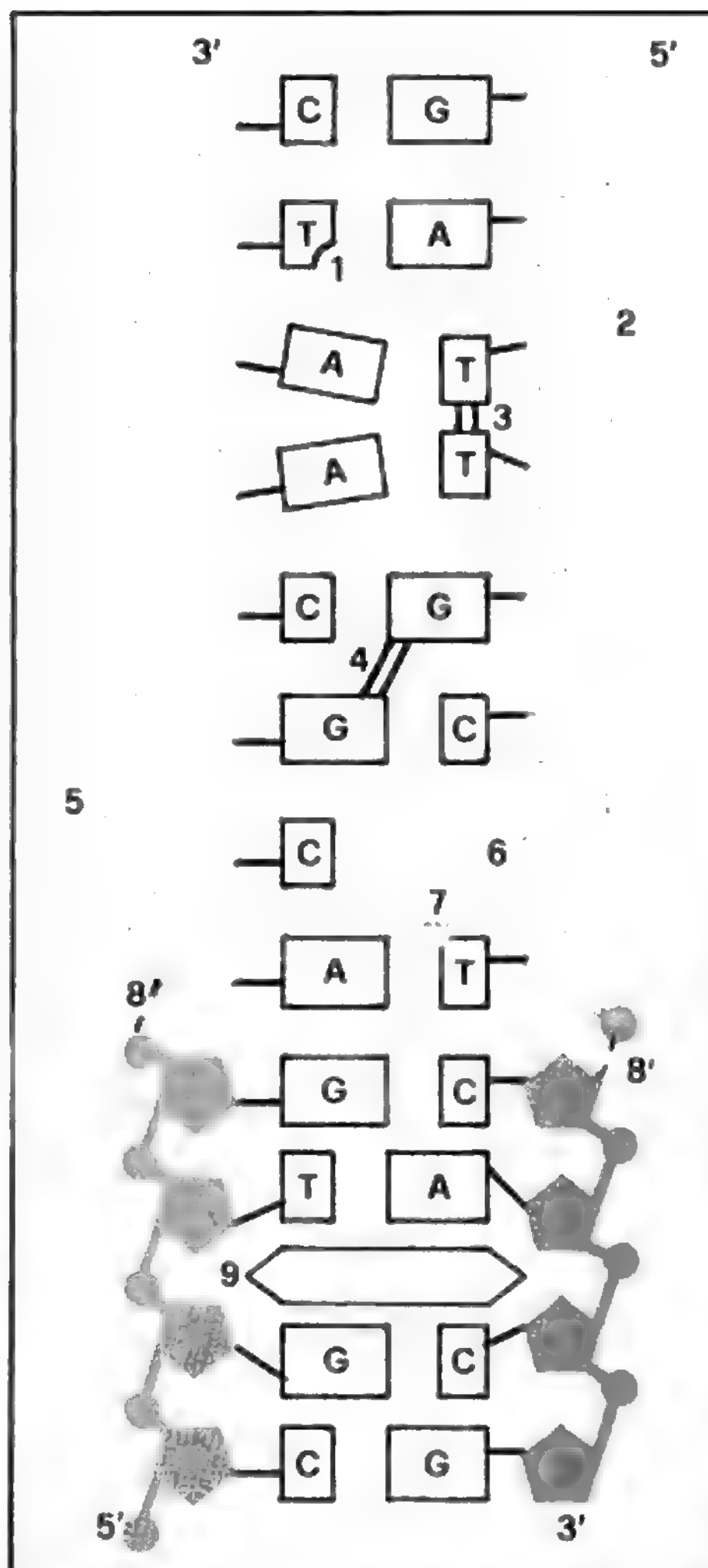



Fig. 4. Schematizzazione di una doppia elica di DNA e delle possibili alterazioni che essa può subire a causa di diversi agenti mutageni. 1) Modificazione di una base; 2) rottura di un legame fosfodiesterico fosfato-zucchero; 3) dimero di timine; 4) ponte intra-elica di DNA; 5) attacco di addotti sull'ossigeno del fosfato; 6) perdita di una base; 7) produzione di addotti sulla base; 8) e 8') rottura a doppio filamento; 9) intercalazione tra due coppie di basi. Maggiori conseguenze: 1) mutazioni puntiformi di tipo sostituzione di basi; 2) rottura cromatidica dopo un ciclo replicativo del DNA; 3) ogni possibile tipo di alterazione genica e cromosomica, ma soprattutto mutazioni puntiformi; 4) profonda inibizione delle attività di stampo (*template*) del DNA (replicazione e trascrizione del DNA); 5) rottura del filamento del DNA; 6) mutazioni puntiformi e cromatidiche; 7) come in 3; 8) e 8') rottura cromosomica o cromatidica secondo se avvenuta prima o dopo un ciclo replicativo del DNA; 9) principalmente mutazioni geniche di tipo *frame-shift*.

ficatamente nei confronti dei dimeri di pirimidina indotti dalla luce U.V. Esso si basa sull'azione di un enzima, detto *fotoliasi*, che, riconosciuti gli anelli di ciclobutano del dimero, ne scinde i legami covalenti C-C ripristinando la situazione originaria (fig. 6). Questo enzima utilizza la luce visibile come fonte di energia, e opera in tutti gli organismi viventi.

Riparazione per escissione. – Questo meccanismo si basa sull'azione coordinata di alcuni enzimi, più o meno specifici, sempre presenti nella cellula, cioè costitutivi.

Il primo, una *endonucleasi*, incide l'elica del DNA in prossimità delle lesioni (rottura, addotto, dimero, etc.) prodotte dall'agente mutageno; il secondo, una *esonucleasi*, degrada il filamento di DNA inciso per un'estensione variante tra pochi nucleotidi e alcune centinaia; il terzo, una *DNA-polimerasi*, risintetizza il frammento degradato utilizzando come stampo il filamento opposto integro. Questa sintesi viene detta *riparativa* o *non programmata*.

Infine, un quarto enzima, una *DNA-ligasi*, ristabilisce la continuità tra il segmento neosintetizzato e quello originale (fig. 6). Anche questo meccanismo opera in tutti gli organismi, uomo compreso.

Glicosilasi. – Basi non correttamente appaiate oppure danneggiate in vario modo (per esempio deaminate), possono venire asportate tramite l'azione di un enzima, una glicosilasi, che idrolizza il legame tra la base e lo zucchero. Il sito apurinico o apirimidinico risultante può fungere da substrato o per una endonucleasi specifica, che inizia così un processo di riparazione per escissione, oppure per l'attività di un enzima detto *insertasi* che rimpiazza direttamente la base rimossa con una idonea.

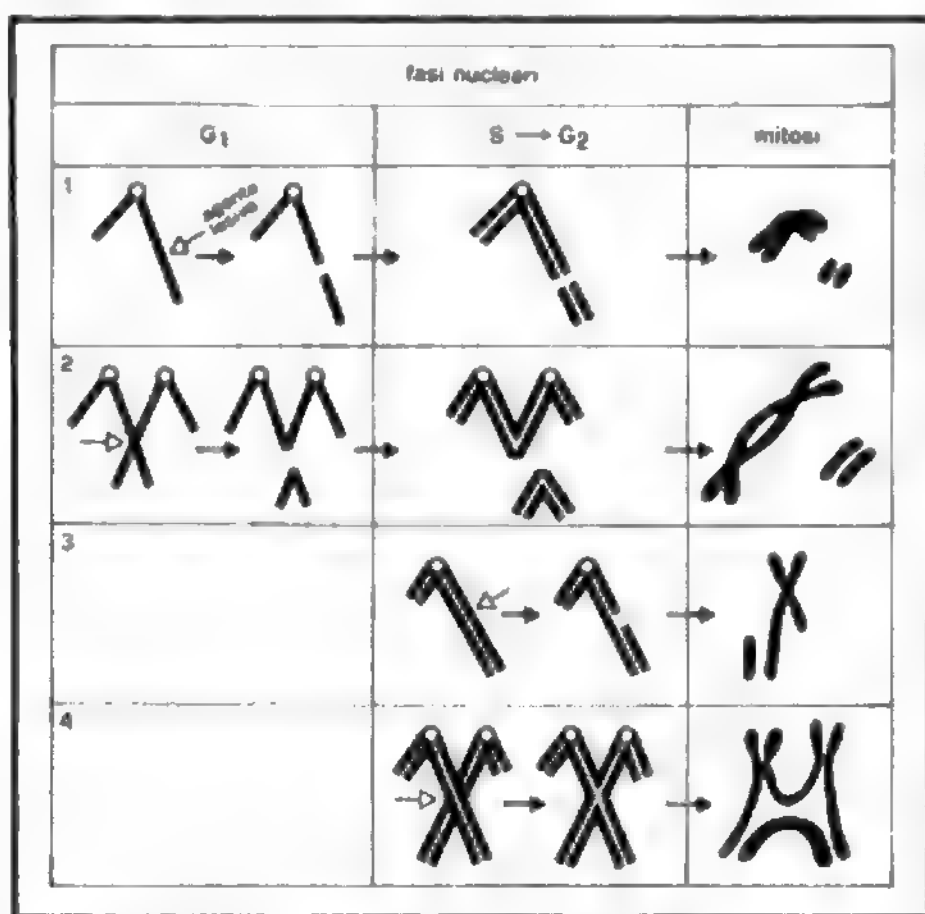



Fig. 5. Le principali alterazioni dei cromosomi vengono dette cromatidiche o cromosomiche a seconda del momento in cui vengono indotte le lesioni sul DNA. 1) e 2) Delezione cromosomica e cromosoma dicentrico vengono prodotti quando la lesione avviene prima della sintesi del DNA. In questo caso anche la lesione viene «duplicata» su entrambi i cromatidi. 3) e 4) Delezione cromatidica e particolare situazione precedente la formazione di un dicentrico (che si verificherà alla successiva replicazione del DNA). In questo caso le lesioni strutturali sono state indotte dopo la sintesi replicativa del DNA. Le frecce chiare indicano il momento e il punto in cui sono state indotte le lesioni. (*Da Evans, ridisegnata e modificata*).

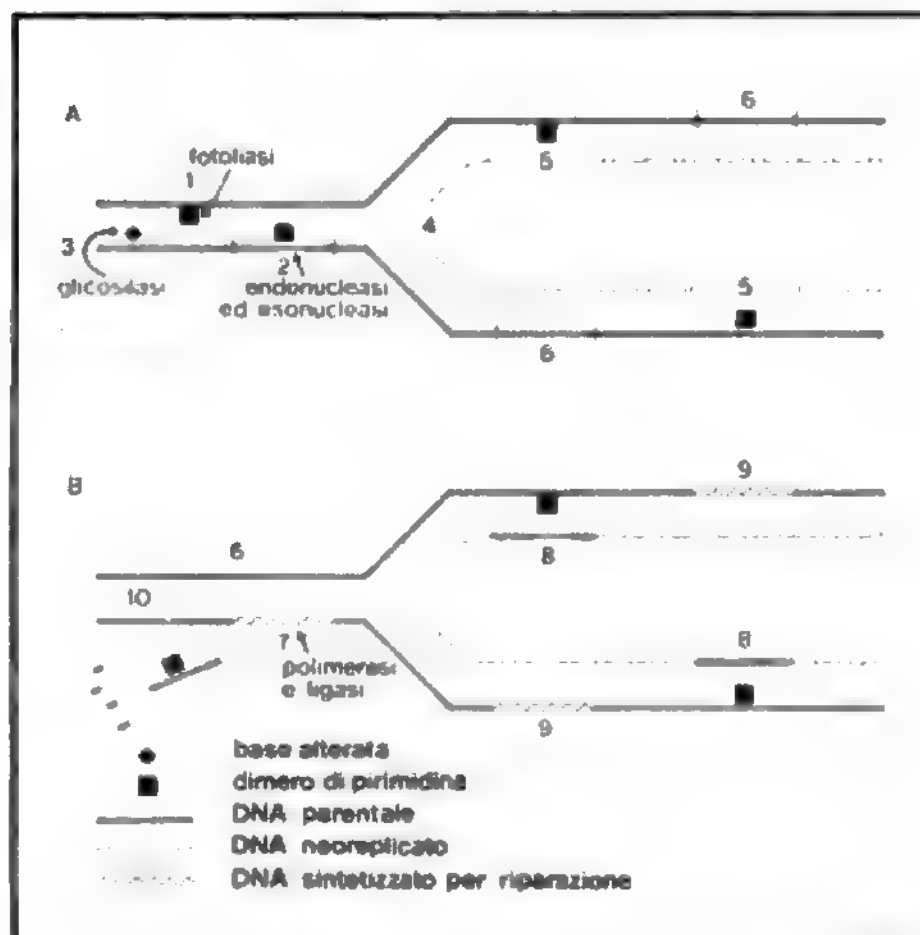



Fig. 6. Schematizzazione di quattro processi di riparazione del DNA. *A*) In 1 è rappresentato l'attacco da parte della fotoliasi di un dimero di pirimidina; in 2 è schematizzata l'incisione del DNA da parte di un'endonucleasi in prossimità di una alterazione dell'elica per dare inizio alla riparazione per escissione. In 3 è rappresentata l'azione della glicosilasi che, eliminando una base alterata, e non conforme alle regole della complementarietà, provoca la formazione di un sito apurinico o apirimidinico. Questo può essere eliminato dal successivo intervento di un processo di riparazione per escissione, oppure una «insertasi» può ripristinare la integrità strutturale e informazionale del DNA inserendo una base idonea (v. testo). In 4 è rappresentata la *forca* replicativa del DNA. In 5 sono rappresentati i *gaps* in posizione antistante la lesione dell'elica eventualmente persistente e in 6 i punti di inizio del trasferimento di segmenti del DNA che caratterizzano la riparazione ricombinazionale. *B*) I processi di riparazione sono terminati: in 6 il dimero è stato scisso dalla fotoliasi. In 7 la polimerasi e la ligasi hanno ripristinato la continuità del DNA. In 8 è avvenuto il trasferimento ricombinazionale di segmenti di DNA «originale» per riempire i *gaps*; procede, in 9 la sintesi di DNA per ripristinare la continuità dei filamenti originali o «donatori». In 10 nel sito apurinico o apirimidinico è stata reinserita una base idonea. In *blu scuro* DNA parentale; in *azzurro* DNA neoreplicato; *linee spezzate* DNA sintetizzato per riparazione.

Riparazione postreplicativa. – Le alterazioni presenti sul DNA, e non riparate dai meccanismi precedentemente descritti, possono pervenire nella *forca* replicativa del DNA durante la fase di sintesi e provocare arresti temporanei di tale processo.

La polimerasi interrompe il processo di polimerizzazione dei nucleotidi in prossimità dell'alterazione presente sul vecchio filamento del DNA; oppure introduce, in queste zone, basi sbagliate che possono costituire il presupposto della fissazione di nuove mutazioni. In questo secondo caso, però, interviene la seconda funzione della polimerasi: quella funzione di controllo e correzione della replicazione, detta *proof-reading*, che provvede a eliminare la sequenza di basi scorretta. Il risultato finale è, comunque, la presenza di una discontinuità (ingl. *gap*) del filamento di DNA neosintetizzato di fronte alla persistente lesione. Questa situazione può essere corretta tramite un processo di ricombinazione tra le due doppie eliche *figlie* di DNA; e più precisamente, tramite il trasferimento nei *gaps* di segmenti di DNA provenienti dall'altra elica *sorella* (fig. 6).

Riparazione indotta. – Batteriofagi irradiati con luce U.V. mostrano una diversa sopravvivenza a seconda delle capacità riparative delle cellule ospiti (*Host Cell Reactivation*). J. Weigle, nel 1953, osservò che, se le cellule ospiti venivano irradiate con appropriate dosi di luce U.V. prima dell'infezione fagica, la sopravvivenza dei fagi ospiti aumentava rispetto al controllo (ospiti non irradiati).

Poiché, nello stesso sistema sperimentale, era possibile valutare simultaneamente anche l'induzione di mutazioni da parte degli U.V. (placca di lisi torbida di contro a placca di lisi chiara), fu osservato che alla maggior sopravvivenza era associata una maggior mutabilità.

Esperimenti successivi dimostrarono che la maggiore sopravvivenza e mutabilità dipendevano, sia dalla dose di luce U.V. somministrata all'ospite, sia dalla quantità di sintesi proteiche.

Recenti lavori hanno dimostrato che le lesioni indotte nell'ospite stimolano l'instaurarsi di capacità riparative più efficaci dal punto di vista della sopravvivenza, ma meno accurate; e quindi suscettibili di introdurre una quantità di errori, mutazioni, durante il loro operato. Lo stimolo critico è rappresentato da alterazioni del DNA non riparabili dai normali sistemi di riparazione e, in particolare, dalla presenza, su due filamenti opposti della stessa doppia elica, di due lesioni molto vicine tra loro. In questo modo, ad es., eliminato un dimero su un filamento per escissione, ne rimane un secondo sul filamento opposto al *gap* prodotto, impedente alla DNA-polimerasi di operare su uno stampo integro. L'attività *proof-reading* costringe, così, la DNA-polimerasi a tornare continuamente sui suoi passi producendo una situazione di stallo. Viene, allora, indotta la sintesi di una proteina capace di sopprimere l'attività di controllo della polimerasi, che può adesso riempire il *gap* anche a costo di introdurre nuove mutazioni. Questo sistema viene comunemente denominato S.O.S. per l'eccezionalità dei casi in cui viene chiamato a operare: come, ad es., quando alla cellula venga posta l'alternativa di morire, oppure di sopravvivere anche a costo di mutare. Queste situazioni si realizzano quando le dosi di mutageno impiegate sono tali da saturare i normali sistemi di riparazione, oppure quando questi sono inefficienti per motivi genetici (ad es., mutazioni nei geni che controllano la riparazione del DNA).

Poiché il sistema di riparazione S.O.S. è stato recentemente dimostrato anche in cellule di mammifero, si può affermare che la sopravvivenza anche a costo di mutare sia una caratteristica generale del mondo biologico. Le conseguenze sono, però, molto diverse a seconda del grado di complessità ed evoluzione degli organismi in cui esse si realizzano. Infatti, in una popolazione di organismi monocellulari, come colture di microrganismi, la comparsa di cellule mutate non rappresenta un grosso problema per la popolazione stessa, in quanto, nel peggiore dei casi, la selezione eliminerà le meno idonee. Invece, una mutazione somatica in organismi complessi può portare a morte l'organismo, a causa, ad es., di un processo tumorale originatosi proprio dalla cellula mutata. Un giusto equilibrio sembra essersi instaurato tra l'insorgenza continua di cellule mutate (e, fra queste, di alcune con capacità oncogene) e adeguati sistemi di sorveglianza immunitaria capaci di controllarne la sopravvivenza. Alterazioni di tale equilibrio sono ritenute la causa più rilevante della diversa suscettibilità individuale all'insorgenza di tumori.

Fig. 7. Lesioni precancerose e cancerose della pelle del volto di un individuo omozigote XP. (*Da Jung e Bantle*).

Malattie genetiche umane associate ad alti rischi oncogeni e mutageni

La scoperta di J. Cleaver del 1968, che i fibroblasti di pazienti affetti da *xeroderma pigmentosum* (XP) posseggono una ridotta capacità di riparare i danni prodotti dalla luce U.V. sul DNA, rappresenta una tappa importante nella dimostrazione dell'origine mutazionale della cellula maligna, ipotesi posta da Boveri nel 1914. Gli omozigoti XP presentano una frequenza di 4×10^{-6} individui, indicando una frequenza dell'allele alterato, nella popolazione umana, di ca. il 2‰. Gli omozigoti presentano marcata fotosensibilità, iperpigmentazione e sviluppano melanomi e carcinomi cutanei multipli, soprattutto in quelle zone del corpo che sono esposte normalmente alla luce solare (fig. 7).

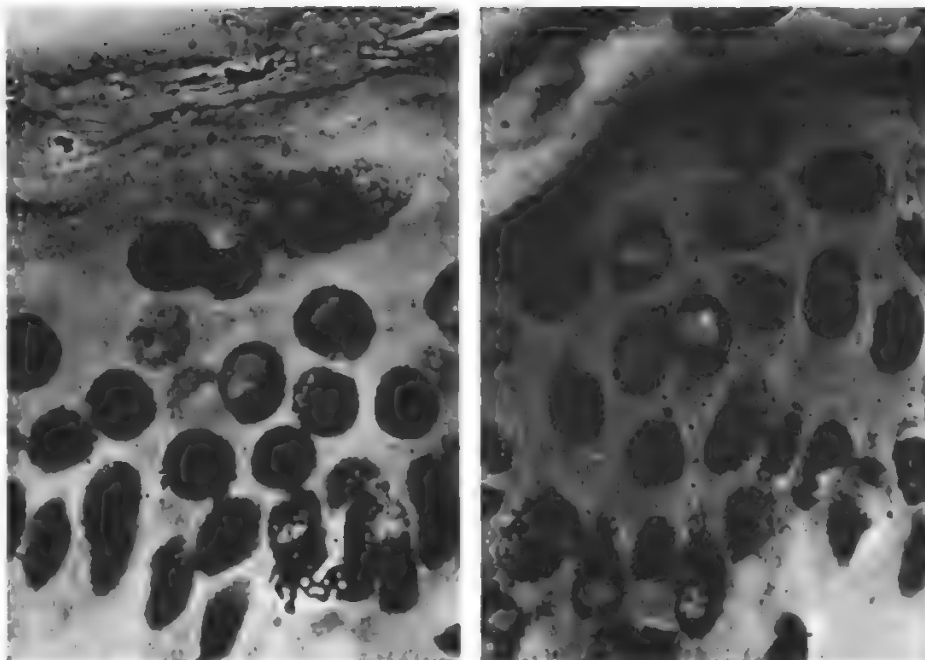
La ridotta capacità riparativa delle cellule degli omozigoti XP è stata messa in evidenza in vario modo, come, ad es., valutando la capacità di incorporare nel DNA nucleotidi marcati come conseguenza di una sintesi riparativa dopo trattamento delle cellule con luce U.V. (fig. 8). Inoltre le cellule di questi individui risultano ipermutabili, suggerendo che la riparazione S.O.S. venga indotta assai precocemente. Infatti le residue capacità riparative vengono immediatamente saturate anche dopo trattamenti mutagenetici lievi e inefficaci su cellule di individui normali.

Il difetto delle cellule XP risiede nell'incapacità, da parte di un'endonucleasi U.V. specifica, di iniziare il processo riparativo. Infatti, queste cellule sono in grado di riparare in modo normale le lesioni indotte dalle radiazioni ionizzanti.

Esistono altre sindromi ad etiologia genetica, in cui la predisposizione al cancro è associata a una diminuita capacità riparativa del DNA: di esse, seguono brevi accenni.

L'*atassia teleangettasia* (AT), malattia recessiva autosomica con una frequenza di ca. 2,5-10 ogni 10^6 individui, è caratterizzata, tra l'altro, da un'elevata sensibilità ai raggi γ, tanto da determinare il decesso di alcuni pazienti AT sottoposti a una convenzionale radioterapia. La base molecolare di questa maggiore sensibilità risiede nella ridotta capacità di incidere il DNA danneggiato specificatamente dalle radiazioni γ. Infatti, queste cellule sono capaci di riparare normalmente le lesioni provocate da luce U.V. Gli eterozigoti, ca. l'1% della popolazione umana, presentano una sensibilità intermedia, suggerendo una non completa recessività del carattere. Gli eterozigoti, e in misura maggiore gli omozigoti, sono particolarmente suscettibili a sviluppare tumori linforeticolari, tanto da rappresentare una porzione significativa dei portatori di questi tumori nella popolazione generale.

L'*anemia di Fanconi* (AF), determinata da un altro

Fig. 8. *A sinistra*: nuclei di cellule dell'epidermide contenenti grani di marcatura (timidina ^{3}H), evidenziati dall'autoradiografia, dovuti alla incorporazione di nucleotidi conseguente la sintesi riparativa del DNA dopo esposizione della pelle di un individuo normale ad una dose di luce ultravioletta (U.V.). *A destra*: trattamento simile al caso precedente relativo però ad un individuo omozigote XP. La mancanza di grani di marcatura, cioè l'assenza di incorporazione di nucleotidi nel DNA, indica che non si è verificata sintesi riparativa di DNA, tranne che nella cellula posta in basso a sinistra. (*Da Reed*).

gene autosomico non completamente recessivo, è caratterizzata da un'alta predisposizione al cancro, particolarmente alle leucemie. Le cellule di questi individui, oltre a presentare un'elevata frequenza di anomalie cromosomiche spontanee, sono particolarmente sensibili ad agenti mutageni, come la mitomicina C, capaci di produrre numerosi ponti intra- e interfilamenti del DNA. Analogamente, nella *sindrome di Bloom* la maggiore predisposizione a sviluppare diversi tipi di tumori, ma particolarmente leucemie, è associata a una ridotta capacità a riparare i danni prodotti sul DNA da agenti alchilanti, come l'etilmetansolfonato (EMS) (tab. II).

Tuttavia, recenti evidenze sperimentali (Emerit e Cerutti, 1981) suggeriscono che la maggiore fragilità cromosomica presente nelle sindromi AT, FA e di Bloom sia dovuta alla carenza, nelle cellule, di sistemi di detossificazione di forme radicaliche dell'ossigeno (V. RADICALI LIBERI, PATOLOGIA DA).

Mutagenesi e cancerogenesi sperimentale

Un secondo livello di correlazione tra alterazioni del DNA e cancerogenesi si basa sui rapporti tra attività mutagena e oncogena di una quantità di composti chimici (fig. 9).

TAB. II. SENSIBILITÀ DELLE CELLULE DI PARTICOLARI SOGGETTI UMANI A DIVERSI AGENTI MUTAGENI/CANCEROGENI

(da Arlett e Lehmann, modificata)

Cellule	Agenti					
	U.V.	AAF	Radiazioni ionizzanti	Mitomicina C e simili	MMS	EMS
Effetti letali						
Xeroderma pigmentosum (XP)	SS	SS	N	N	N	N
Variante XP	?	N	N	N	N	N
Atassia teleangettasia (AT)	N	N	SS	?	?	N
Anemia di Fanconi (AF)	N	—	?	SS	—	?
Sindrome di Bloom	?	—	N	—	N	S
Induzione di aberrazioni cromosomiche						
Xeroderma pigmentosum (XP)	S	—	—	—	N	—
Atassia teleangettasia (AT)	—	—	SS	—	—	—
Anemia di Fanconi (FA)	S	—	N	SS	N	?
Sindrome di Bloom	—	—	N	N	—	SS

La sensibilità differenziale agli agenti mutageni con diverso meccanismo d'azione dimostra chè le cellule omozigoti per geni diversi sono difettose per tappe o meccanismi di riparazione altamente specifici e diversi tra loro. Si ottiene, così, l'evidenza della notevole complessità dei processi di riparazione del DNA presenti nelle cellule degli organismi viventi.

SS = sensibilissimo; S = sensibile; N = normale; ? = risultati contrastanti ottenuti da laboratori diversi, o con cellule di individui diversi; — = non determinato; AAF = Acetilaminofluorene; MMS = Metilmetansolfonato; EMS = Etilmetansolfonato.

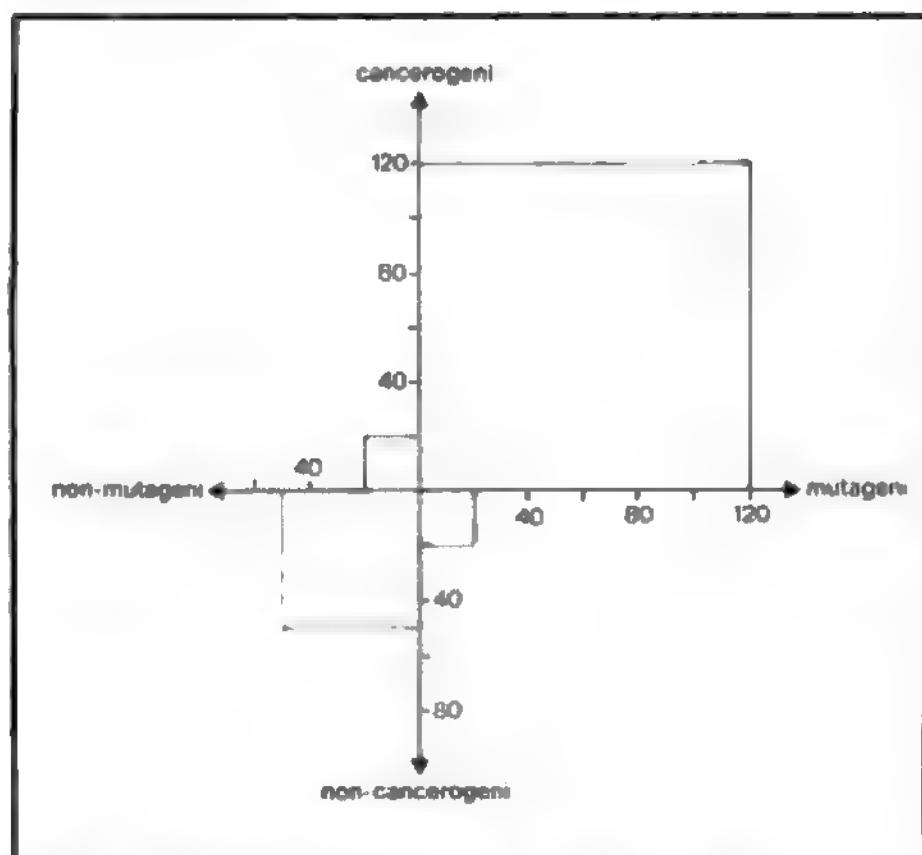



Fig. 9. Correlazione tra m. e cancerogenesi per una serie di ca. 210 composti ad attività oncogena nota sui roditori. La mutagenicità è stata valutata con un solo test *in vitro*; quello della *Salmonella typhimurium* o di B. Ames. Meno di 20 composti cancerogeni sono risultati non mutageni (falsi negativi) e meno di 20 sostanze considerate non cancerogene sono risultate mutagene (falsi positivi). Estendendo le analisi mutagenetiche ad altri test il numero dei falsi negativi diminuisce, mentre il numero dei falsi positivi può diminuire sia ampliando i test mutagenetici, sia perfezionando i test cancerogenetici. (*Da Sugimura et al.*).

Infatti, è accertato che la maggior parte di essi possiede una caratteristica chimica comune: uno o più siti elettrofili capaci di legarsi a diversi siti del DNA. Tali legami possono avere diversi significati in termini di tipo di mutazione indotta (fig. 6), come possono rivestire diversa rilevanza in termini di potere cancerogeno. Numerose ricerche sperimentali hanno dimostrato che il sito sul DNA maggiormente critico per la trasformazione maligna è l'alchilazione della guanina a carico dell'ossigeno in posizione 6 (O-6) (tab. III), e che lo sviluppo di tumori indotti in diversi tessuti è legato, quasi sempre, alla maggiore o minore capacità dei sistemi di riparazione di rimuovere le guanine alchilate in posizione O-6. Tale capacità, variando da organo ad organo, da tessuto a tessuto, e durante l'ontogenesi, è in grado di spiegare l'organospecificità di diversi agenti oncogeni e, in particolare, di certi nitrosocomposti.

Come è stato illustrato (fig. 3), questo tipo di alterazione conduce, prevalentemente, a mutazioni geniche. Lo studio della m. comparata mostra che, in genere, i più potenti agenti oncogeni inducono preferenzialmente mutazioni puntiformi o geniche. Al contrario, agenti mutageni che alterano preferenzialmente la struttura dei cromosomi, come i raggi X, sono relativamente poco oncogeni. Ciò è spiegato dal fatto che le mutazioni cromosomiche sono, generalmente, letali. Inoltre, da analisi delle attività antitumorali e mutagene di una serie di farmaci impiegati nella terapia dei tumori, risulta che gli agenti più efficaci a lungo termine sono quelli che producono il maggior danno letale alle cellule proliferanti (aberrazioni cromosomiche), inducendo il minor numero possibile di mutazioni geniche che possono essere la causa dell'insorgenza di tumori iatrogeni (ciclofosfamide, clornafazina, clorambucil, melfalan, tiotepa, etc.).

Ma anche un ipotetico agente produttore esclusivamente di lesioni cromosomiche può essere oncogeno. Infatti, il benzene e l'asbesto, noti cancerogeni nell'uomo, sembrano produrre esclusivamente alterazioni cromosomiche. Un'ipotesi è che queste possano condurre allo stato emizigotico mutazioni che determinano la malignità cellulare. Infatti, esperimenti di fusione cellulare tra cellule tumorali e cellule normali hanno dimostrato che il fenotipo *malignità* è di tipo recessivo. La delezione di un frammento cromosomico può permettere l'espressione di una mutazione *trasformante* presente, o successivamente verificatasi, sull'altro cromosoma omologo. Questo è, molto probabilmente, il caso del retinoblastoma ereditario. Tale situazione è spesso caratterizzata dalla presenza di una delezione sul braccio lungo del cromosoma 13 in tutte le cellule dell'individuo portatore (mutazione prezigotica).

Il modello presuppone l'esistenza, sul braccio lungo di tale cromosoma, di un gene che, se mutato e allo stato omozigotico o emizigotico, conduca a qualche forma tumorale. Infatti, i portatori di tale anomalia, oltre al retinoblastoma, sono suscettibili di sviluppare altri tipi di tumori, come il sarcoma osteogenetico. Questo, poi, può venire fortemente indotto (nel 30% dei casi) se il portatore viene irradiato per la terapia del retinoblastoma. Mentre, normalmente, occorrono almeno due eventi per ottenere l'inizio della trasformazione maligna, due mutazioni diverse sui due alleli presenti, oppure una mutazione a carico di un allele e la delezione dell'altro, nel caso del retinoblastoma è sufficiente un solo evento: una mutazione sull'unico allele presente. Esperimenti di trasformazione maligna *in vitro* condotti su cel-

TAB. III. ALCHILAZIONE DEL DNA SULL'OSSIGENO IN POSIZIONE 6 DELLA GUANINA E INDUZIONI DI TUMORI TIMICI IN TOPI C57BL

(da Lawley, modificata)

Agente	Molecole di O-6 alchilguanina/10^6 nucleotidi di DNA di cellule di timo (in vivo) per la dose di 1 mmole/kg	Dose (mmoli/kg) inducente tumori, nel 50% degli animali trattati, dopo 250 giorni
Metilmetansolfonato (MMS)	0,13	≫ DL_{50}
Etilmetansolfonato (EMS)	0,90	≫ DL_{50}
N-etil-N-nitrosourea (ENU)	3,50	2,20
N-metil-N-nitrosourea (MNU)	19,00	0,50

Questa tabella mostra una stretta correlazione tra alchilazione della guanina in posizione O-6 del DNA di cellule del timo e cancerogenesi indotta nello stesso organo. Gli animali trattati con singola dose hanno dato le seguenti incidenze percentuali di tumori: MNU = 90%; ENU = 50%; EMS = 1%; MMS = 0%. Per raggiungere livelli di alchilazione simili a quelli realizzati dalla MNU, le dosi di MMS e di EMS necessarie sarebbero state rispettivamente di 144 e 21 mmoli/kg, ampiamente superiori alle DL_{50} (rispettivamente 1,2 e 3,4 mmoli/kg).

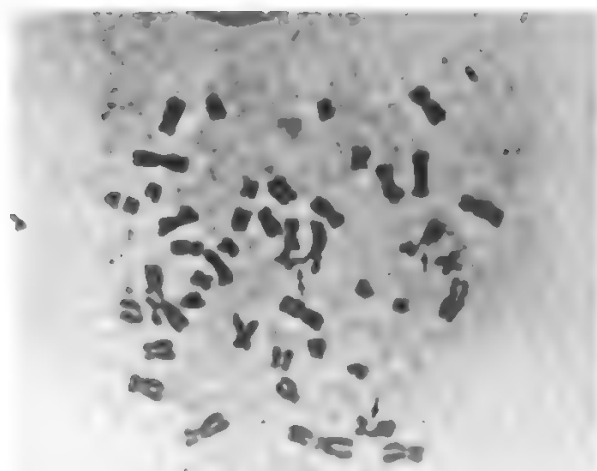



Fig. 10. Esempio di analisi citogenetica. Sono riportati i cromosomi di linfociti umani trattati *in vitro* con raggi X. Sono evidenziabili alcuni tipi di alterazioni tra cui due rotture (') e uno scambio ('). Queste analisi vengono prevalentemente condotte *in vivo* cioè analizzando cellule sia di animali trattati che di soggetti umani sospetti di essere stati esposti a sostanze mutagene. Risultati positivi sono stati ottenuti per soggetti esposti, sia per motivi terapeutici che professionali, a radiazioni ionizzanti, pesticidi, e farmaci diversi (antineoplastici, antiparassitari, agenti immunosoppressivi). (*Per cortesia di Mosesso e Palitti*).

lule di portatori di retinoblastoma hanno corroborato questo modello. La varietà degli eventi mutazionali implicati, sia nella trasformazione maligna che nella m., impone, quindi, una quantità di test mutagenetici atti a rivelare ogni possibile tipo di alterazione, e quindi gli agenti che li producono.

L'impiego dei test più comunemente utilizzati, con microrganismi o con cellule coltivate *in vitro*, non è stato, per lungo tempo, soddisfacente nel realizzare una buona correlazione tra agenti mutageni e cancerogeni.

Ciò è determinato dal fatto che molti agenti chimici reagiscono con il DNA solamente dopo essere stati opportunamente modificati da reazioni metaboliche. Queste sono catalizzate da enzimi, prevalentemente ossidasi, a funzione mista e associati al reticolo endoplasmatico, deputati ai normali processi detossificanti che tendono a rendere le molecole indesiderate, endogene ed esogene, più idrosolubili, e quindi più facilmente eliminabili: ad es., con le urine.

Durante questi processi, che possono terminare con un'idrossilazione o coniugazione del composto, vengono prodotte delle forme intermedie altamente reattive, generalmente epossidi. Oppure, forme biologicamente attive possono essere prodotte al termine del processo metabolico. Sono stati così introdotti i termini di mutageno/cancerogeno *pre-*, *intermedio* e *terminale*. Poiché questi sistemi enzimatici sono scarsamente rappresentati nei microrganismi e nella maggior parte delle linee cellulari di mammifero in coltura, molti dei premutageni/precancerogeni non possono essere rivelati. Con la successiva introduzione di tecniche mutagenetiche *in vivo*, oppure *in vitro*, ma tali da poter realizzare conversioni metaboliche adeguate, è stata rivelata come positiva una gran quantità di molecole oncogene. Queste ultime metodologie si avvalgono dell'aggiunta, al sistema di trattamento delle cellule, di estratti cellulari (frazione S-9) che contengono la porzione microsomale endoplasmatica, ottenuta, principalmente, da cellule epatiche.

Principali test mutagenetici

La ricerca genetica ha permesso lo sviluppo di una quantità di test, *in vitro* e *in vivo*, capaci di evidenziare, praticamente, qualsiasi tipo di alterazione genetica.

Test in vivo

L'analisi citogenetica di diversi tipi di cellule, come quelle del midollo osseo, i linfociti, gli epatociti, le cellule germinali, permette di valutare gli effetti genetici di agenti mutageni somministrati agli animali da esperimento, principalmente roditori. Vengono valutate alterazioni nella struttura e nel numero dei cromosomi (figg. 10 e 11).

Valutando, invece, la capacità procreativa di animali maschi trattati e poi fatti accoppiare in epoche successive con femmine diverse, è possibile ottenere informazioni sulla capacità di un agente mutageno di interessare la linea germinale. Questo test, detto *test delle mutazioni letali dominanti*, permette di valutare a quale stadio della spermatogenesi si siano verificate le mutazioni che hanno causato gli effetti letali.

L'induzione di mutazioni nella linea germinale, compatibili con la vita, viene valutata tramite l'analisi fenotipica della prole di animali maschi trattati. La particolare costituzione genetica dei ceppi di animali impiegati in questo test, *test delle mutazioni a loci specifici*, permette di evidenziare, principalmente, l'effetto di piccole delezioni e mutazioni geniche (fig. 12).

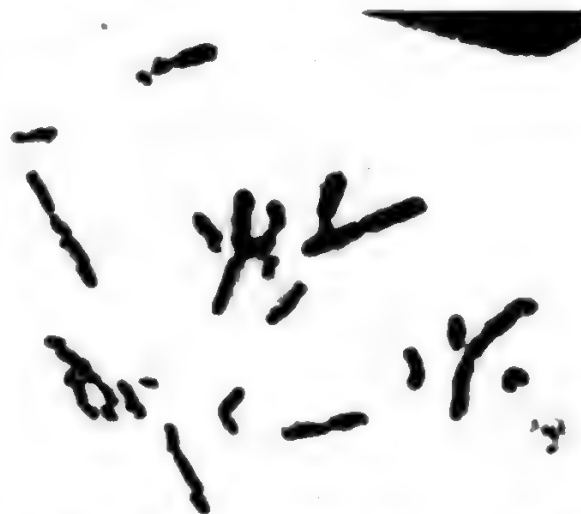



Fig. 11. Piastra metafasica di fibroblasti di hamster cinese trattate *in vitro* con mitomicina C. Il particolare tipo di colorazione permette di evidenziare gli scambi tra cromatidi fratelli (SCE: *Sister Chromatid Exchanges*). Ogni cromosoma, in assenza di scambi appare, nella sua lunghezza, per metà chiaro e per metà scuro. Normalmente sono presenti ca. 10 scambi «spontanei». L'incremento significativo del loro numero viene considerato come un'avvenuta interazione tra la sostanza impiegata e il materiale ereditario, anche se non sono chiare le conseguenze dal punto di vista puramente genetico. Sicuramente sono implicati fenomeni di rottura e di giunzione tra eliche di DNA. Nella fotografia è evidenziabile una trentina di SCE. Questo tipo di analisi viene effettuato tanto *in vivo* che *in vitro*; data la sua alta sensibilità è stato possibile osservare incrementi significativi in soggetti fumatori di sigarette o sottoposti a particolari trattamenti farmacologici o esposti ad altre sostanze mutagene. (*Per cortesia di P. Rainaldi*).

73. - IX.

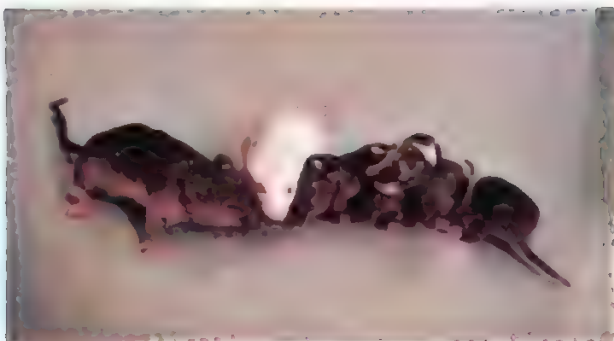



Fig. 12. Test delle mutazioni a *loci* specifici nel topo. Un maschio omozigote dominante *AA* per un determinato gene che controlla il colore del mantello (colore scuro), viene accoppiato con una femmina omozigote *aa* (bianca). La discendenza della prima generazione, tutta eterozigote *Aa*, mostrerà il fenotipo paterno dominante (colore scuro), eccettuati quei casi in cui una mutazione abbia prodotto nel maschio trattato gameti *a*, cioè gameti con il gene in questione alterato. Nella fotografia si vedono i genitori e la nidiata in cui compare un mutante (*piebald*) a chiazze. Attualmente, con questo metodo, è possibile individuare l'induzione di mutazioni in almeno 12 *loci* specifici. (*Per cortesia di A. Neuhauser*).

I saggi mediati dall'ospite si basano sull'impiego di animali interi trattati, quali sistemi metabolizzanti, e di particolari sistemi cellulari, microrganismi o colture di cellule di mammifero, che, introdotti nell'ospite, fungono da bersaglio e che permettono di valutare diversi tipi di alterazioni genetiche. Tali cellule, inoculate nel peritoneo o nel circolo sanguigno dell'animale, e successivamente recuperate, vengono messe in condizione di esprimere gli eventuali effetti mutageni subiti, tramite la loro coltivazione in terreni di crescita appropriati (fig. 13). Oppure, le cellule bersaglio possono venir trattate *in vitro* con liquidi biologici (come le urine o il siero) ottenuti dall'animale trattato. Quest'ultima metodologia trova applicazione nel campo umano tramite l'analisi di urine di esseri umani esposti, per motivi terapeutici o professionali, ad agenti mutageni.

Fig. 14. Sistema di mutazione *in avanti*, su terreno selettivo, in fibroblasti di hamster cinese maschio, linea V79. Le cellule non mutate posseggono sul cromosoma X un gene efficiente capace di codificare per un enzima: l'HGPRT (ipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasi). Questo enzima permette l'incorporazione nel DNA, con effetti letali, dell'analogo della guanina, la 8-azaguanina. Le cellule «selvatiche» in terreno contenente tale analogo muoiono, mentre quelle mutate possono replicarsi dando origine a colonie che, colorate con blu di metilene, possono essere computate. *A*) Colonie resistenti indotte dal potente cancerogeno dimetilnitrosoamina con aggiunta di S-9 e cofattori. *B*) Colonie resistenti spontanee. *C*) Colonie cresciute su mezzo normale, dopo opportune diluizioni della sospensione cellulare, per permettere la valutazione delle cellule vitali seminate in *A* ed in *B*. (*Da S. Bonatti, R. Barale, A. Abbondandolo*).

Fig. 13. Saggio mediato dall'ospite. Metodo intravenoso. *A sinistra*: le cellule bersaglio, in questo caso cellule del lievito *Schizosaccharomyces pombe*, vengono inoculate nel seno venoso periorbitale dell'animale trattato con la sostanza chimica in esame. Le cellule si distribuiscono nei vari organi e possono successivamente essere recuperate prelevando questi ultimi (1-5), omogenizzandoli e piastrando opportune quantità di tale omogenato su particolari terreni di crescita. *A destra*: le cellule si sono replicate dando origine a colonie pigmentate di rosso. La comparsa di colonie bianche è indice di eventi mutazionali avvenuti in 5 geni diversi. L'animale era stato trattato con l'antineoplastico ciclofosfamide (100 mg/kg) ed i lieviti sono stati recuperati dopo 4 h dal fegato.

Fig. 15. Induzione di reversioni o mutazioni *di ritorno* in un ceppo auxotrofo per l'istidina di *Salmonella typhimurium*, ceppo TA 1538, secondo la metodologia del *plate test* o test di Ames, dal nome del suo principale ideatore. Ca. 10^8 cellule di batteri richiedenti istidina vengono seminate tramite una miscela di agar molle, addizionata di S-9 e cofattori, su piastre Petri contenenti un terreno minimo. Le cellule divenute prototrofe per l'istidina per fenomeni di reversione sia spontanea che indotta daranno origine ad altrettante colonie che vengono così computate. *A*) Controllo mutazione spontanea; *B*) e *C*) piastre cui sono stati aggiunti rispettivamente 10 e 100 microgrammi di 2,4-diaminoanisolo. Questa amina aromatica è stata impiegata nel passato come componente di certi coloranti per capelli, in quanto esperimenti di cancerogenesi su ratti e topi avevano dato esito negativo. I successivi risultati positivi ottenuti da B. Ames con il test della *Salmonella* hanno consigliato nuovi e più accurati test cancerogenetici che hanno rivelato la capacità oncogenetica di questa molecola.

Fig. 17. Conversione genica indotta nel lievito *Saccharomyces cerevisiae* (ceppo D_4) dall'antineoplastico ciclofosfamide dopo trattamento delle cellule *in vitro* in presenza di S-9 e cofattori. *A*) Controllo; *B*) e *C*) trattati con una concentrazione di ciclofosfamide rispettivamente 0,5 e 2 m*M* per 4 h. La particolare costituzione genetica realizzata in questo ceppo permette di evidenziare processi di riparazione del DNA tramite l'acquisita capacità di crescere su terreno minimo (*in alto*) delle cellule in cui tali processi sono avvenuti. È evidente l'incremento di tale fenomeno all'aumentare della dose. *In basso* sono rappresentate le piastre di terreno completo per valutare la sopravvivenza, dopo opportuna diluizione, della popolazione cellulare trattata. Le urine dei pazienti trattati con ciclofosfamide sono risultate notevolmente attive nell'indurre conversione genica dopo loro contatto *in vitro* con popolazioni cellulari del ceppo D_4 di *S. cerevisiae*.

Test in vitro

L'incubazione di cellule di diversa natura, microrganismi, cellule di mammifero in coltura, etc., con le sostanze chimiche in esame in presenza o meno di sistemi di attivazione metabolica (S-9), permette di valutare l'induzione di diversi tipi di alterazioni genetiche, delle quali segue una breve rassegna.

Test di mutazione genica in avanti. – L'alterazione funzionale di uno o più geni può determinare un cambiamento fenotipico delle colonie formate da particolari ceppi di microrganismi o di cellule di mammifero. Tale cambiamento può essere rappresentato da variazioni del colore o della forma delle colonie (sistema non selettivo [fig. 13,*a destra*]), oppure da diverse capacità di cre-

Fig. 16. Diversi livelli di sintesi di DNA rivelati tramite l'incorporazione di timidina marcata (timidina ^3H) con il metodo autoradiografico in nuclei di fibroblasti umani coltivati e trattati *in vitro*. *A*) Nucleo fortemente marcato a seguito di una massiva incorporazione. Il suo DNA era in piena sintesi replicativa. *B*) Nucleo non marcato a causa del blocco della sintesi replicativa del DNA dopo trattamento con idrossiurea. Questa sostanza blocca specificamente la sintesi replicativa, ma non quella riparativa del DNA. *C*) Nucleo parzialmente marcato. La coltura cellulare era stata trattata oltre che con idrossiurea, per prevenire la sintesi replicativa del DNA, anche con il mutageno 2,4-diaminoanisolo (1 m*M* per 1 h). L'incorporazione è quindi dovuta solamente alla sintesi riparativa indotta dalle lesioni prodotte sul DNA da tale amina aromatica. (*Per cortesia di L. Zaccaro*).

scita delle cellule mutate su opportuni terreni (sistema selettivo [fig. 14]).

Test di mutazione di ritorno o di reversione. – Si basano sul ripristino, anche parziale, di una particolare funzione precedentemente persa, come il passaggio dall'auxotrofia alla prototrofia per un determinato elemento nutrizionale. Infatti, un agente mutageno può alterare in senso positivo un gene già mutato, sia perché la seconda mutazione indotta è di segno opposto alla precedente, sia perché può accadere che una seconda mutazione, diversa dalla precedente, bilanci gli effetti negativi di questa (*soppressione interna* [fig. 15]).

Test della riparazione del DNA. – Ogni agente capace di stimolare una sintesi riparativa del DNA viene considerato come un potenziale mutageno. Infatti, tale evento indica che sono avvenute alterazioni a carico del DNA e che, quindi, da queste potranno originarsi diverse mutazioni. La riparazione del DNA può venir evidenziata tramite la misura dell'incorporazione di timidina tritiata, sia con metodi autoradiografici che scintillometrici, in cellule di mammifero coltivate *in vitro*. Il fenomeno della *conversione genica*, analizzato nei funghi, permette di evidenziare, tramite metodi genetici, il trasferimento di segmenti di DNA omologo tra cromatidi per mezzo di un meccanismo di tipo *riparazione ricombinazionale*, che implica un'extrasintesi di DNA (figg. 16 e 17).

Test citogenetici. – L'induzione di aberrazioni cromosomiche, o di scambi tra cromatidi fratelli (ingl. *Sister Chromatid Exchanges*), può essere valutata in cellule di mammifero trattate *in vitro* anche in presenza di attività metabolizzanti (S-9) utilizzando diversi tipi di cellule di mammifero (linfociti umani, fibroblasti di roditori, etc.) (figg. 10 e 11).

Legislazione

La comprensione del rischio, genetico e oncogenetico, rappresentato dagli agenti mutageni per la popolazione umana, e lo sviluppo sempre più razionale e completo delle metodologie di laboratorio con lo scopo di individuare e valutare tale pericolo, ha determinato una serie di iniziative di tipo governativo e amministrativo atte a controllare l'attività mutagena delle sostanze con le quali l'uomo può venire a contatto.

Ciò è stato anche determinato dal proliferare di laboratori di m. e dalla conseguente crescita esponenziale di pubblicazioni scientifiche sull'attività mutagenetica di migliaia di sostanze chimiche; fattori che hanno evidenziato la necessità di porre una regolamentazione anche giuridica in questo campo.

In diversi paesi, come il Giappone e la Svezia, fin dal 1973, sono in atto norme che prevedono il controllo, tramite opportuni test mutagenetici, di farmaci, pesticidi e di additivi alimentari.

In Italia, primo paese della Comunità Europea, dal 1977, viene richiesta una documentazione sulla mutagenicità dei farmaci da registrare, basata su due test di mutazione e uno di riparazione del DNA. A livello della Commissione della Comunità Europea è stata definita una normativa comunitaria che prevede, per i farmaci, i pesticidi, gli additivi alimentari una definita serie di test mutagenetici prima della loro immissione sul mercato. Per determinate sostanze chimiche di uso industriale la normativa è stata approvata (1981).

Contemporaneamente sono in atto, a livello comunitario e mondiale, programmi di ricerca intesi a offrire agli organi legislativi e di controllo indicazioni sui progressi della ricerca mutagenetica: ricerca che tende a sviluppare metodologie più attendibili, sensibili ed economiche per permettere l'esame di un sempre maggior numero di sostanze chimiche.

Bibliografia

Abbondandolo A., *Test di mutagenesi*, I, 1978, Piccin, Padova.
Arlett C. F., Lehmann A. R., *Ann. Rev. Genet.*, 1978, **12**, 95.
Auerbach C., *Mutation Research*, 1976, Chapman & Hall, London.
Barale R., Abbondandolo A., *Test di mutagenesi*, II, 1978, Piccin, Padova.
Bonatti S., Barale R., Abbondandolo A., *Test di mutagenesi*, III, 1978, Piccin, Padova.
Brookes P., *Br. Med. Bull.*, 1980, **1**, 2.
Emerit I., Cerutti P., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1981, **78**, 1868.
Evans H. J., *Molecular Mechanism in the Induction of Chromosome Aberrations*, in Scott D. *et al.*, *Progress in Genetic Toxicology*, 1977, Elsevier, North-Holland, Amsterdam.
Fishbein L., *Potential Industrial Carcinogens and Mutagens*, 1979, Elsevier, Amsterdam.
Goodenough U. W., Levine R. P., *Genetics*, 1974, Holt, Rinehart & Winston, New York.
Hiatt H. H. *et al.*, *Origins of Human Cancer*, 1977, Cold Spring Harbor Laboratory, USA.
Hollaender A., *Chemical Mutagens, Principles and Methods for Their Detection*, 1971-1978, Plenum, New York.
Jenkins B. J., *Genetics*, 1975, Houghton Mifflin (trad. ital., *Genetica*, 1977, Ermes, Milano).
Jung E. G., Bantle K., *Birth Defects*, 1971, **8**, 125.
Kilbey B. J. *et al.*, *Handbook of Mutagenicity Tests Procedures*, 1977, Elsevier, Amsterdam.
Knudson A. G. jr., *Adv. Hum. Genet.*, 1977, **8**, 1.
Lawley P. D., *Br. Med. Bull.*, 1980, **1**, 19.
Loprieno N., *Mutagenesi ambientale*, 1979, Piccin, Padova.
Neuhauser A., in Abbondandolo A., *Test di mutagenesi*, I, 1978, Piccin, Padova.
Reed B., *Birth Defects*, 1971, **8**, 129.
Scott D., Bridges B. A., Sobels F. H. eds., *Progress in Genetic Toxicology*, 1977, Elsevier, Amsterdam.
Sugimura T. *et al.*, *Human Risk Assessment*, in Hiatt H. H., Watson J. D., Winsten J. A., *Origins of Human Cancer*, vol. 4, Book C, 1977, Cold Spring Harbor Conferences on Cell Proliferation, p. 1561.
WHO, *Assessment of the Carcinogenicity and Mutagenicity of Chemicals*, WHO, 1974, Genève.

ROBERTO BARALE

MUTAZIONE: v. GENETICA (VI, 2361); GENETICA UMANA (VI, 2408); BATTERIOLOGIA (II, 2112); BATTERIOFAGO (II, 1977); MICOLOGIA; MUTAGENESI; RADIOBIOLOGIA; VIROLOGIA.

MUTISMO

F. *mutisme*. - I. *mutism*; *dumbness*. - T. *Schweigesucht*; *Mutismus*. - S. *mutismo*; *mudez*.

Tale denominazione è forse di uso più frequente nella terminologia non strettamente tecnica, e con essa si comprendono varie accezioni il cui carattere clinico fondamentale è l'impossibilità di realizzare il linguaggio parlato, pur essendo integri i meccanismi dell'elaborazione simbolica di esso. Con quest'ultima limitazione, sono da escludersi dal concetto di mutismo le afasie motorie (v. AFASIA), corticali nel senso della dottrina classica, mentre, teoricamente, vi potrebbe rientrare la cosiddetta afasia motoria sottocorticale (*m. verbale puro di Wernicke*).

Anche nelle forme più gravi di disartria (anartria), in cui non è possibile il realizzarsi di un linguaggio articolato, si parla di m. (*m. disartrico*).

Nelle varie malattie mentali è frequente osservare m., che è da riportarsi a fenomeni più generali di negativismo motorio (schizofrenia), di inibizione (stati depressivi); in questi casi, si suole parlare, con maggiore proprietà, di *mutacismo*; tuttavia, per quello isterico, è di frequente uso anche il termine *m. isterico*.

Fondamentalmente, però, con la dizione m. si comprendono due gruppi di affezioni, e precisamente: il *sordomutismo* (v.) e l'*audimutismo* (v.).

RED.

MUTUALISMO

F. *mutualisme*. - I. *mutualism*. - T. *Mutualismus*. - S. *mutualismo*.

Tra le relazioni di interdipendenza che si stabiliscono nelle associazioni fra i vari organismi, si definiscono *mutualistiche* quelle in cui gli associati (animali, piante, animali e piante) traggono dalla relazione un reciproco vantaggio. Il nome generale di *simbiosi* (De Bary), che comprende, sia le relazioni mutualistiche, sia quelle antagoniste che si estrinsecano nella vita in comune di organismi dissimili, in un significato più ristretto si applica al *mutualismo*: cioè a quei casi, a quelle condizioni, in cui la vita in comune procura innegabili vantaggi, di alimentazione, protezione, etc., per i due simbionti o associati (si parla, per questa condizione, di *simbiosi armonica*). La presenza costante di alghe unicellulari nel plasma di certi protozoi, le associazioni dei paguri e delle attinie, le varie relazioni utilitarie fra piante e animali, tra formiche e afidi sono, fra i tanti, i più noti esempi di m.

V. anche: ASSOCIAZIONI BIOLOGICHE (II, 1451).

PASQUALE PASQUINI*

MYCOBACTERIUM GENERE

(gr. 'batteriomicete').

SOMMARIO

Introduzione

Il genere *Mycobacterium* appartiene alla famiglia *Mycobacteriaceae*, ordine *Actinomycetales*, classe *Schizomycetes*. L'ordine *Actinomycetales* comprende ancora, tra le altre, le famiglie *Actinomycetaceae*, *Nocardiaceae*, *Streptomycetaceae*. Si tratta di batteri caratterizzati dalla maggiore o minore tendenza a formare filamenti ramificati, che, in alcune famiglie, possono dar luogo a un micelio (v.); in altre, invece, le formazioni filamentose sono rare; in altre, infine, esse sono di difficile osservazione, data la loro tendenza a frammentarsi dando luogo a elementi coccoidi, allungati o difteroidi. In alcune famiglie si ha anche formazione di spore. Per queste caratteristiche l'ordine *Actinomycetales* (v. ACTINOMICETI) era stato in precedenza classificato tra i miceti. Attualmente la natura batterica dei suoi componenti è generalmente accettata sulla base dei seguenti caratteri: assenza di membrana nucleare; diametro piccolo dei filamenti (ife); sensibilità al lisozima; composizione chimica della parete cellulare; sensibilità agli antibatterici; flagelli, ove presenti, del tipo batterico.

I micobatteri costituiscono una grande famiglia di batteri ampiamente distribuiti in natura nel suolo, nell'acqua e come parte della flora microbica endogena degli esseri umani e di molti animali inferiori; negli uni e negli altri, alcune specie determinano gravi malattie. *M. tuberculosis* è l'agente etiologico della tubercolosi (v.) umana, la quale ha rappresentato la principale causa di malattia e di morte durante il periodo della rivoluzione industriale nel mondo occidentale. *M. bovis* è l'agente etiologico della tubercolosi bovina, malattia estesamente diffusa, in passato, negli allevamenti di bestiame, per i quali era responsabile di un enorme danno economico. *M. bovis* può risultare patogeno anche per la specie umana, per la quale rappresentava in passato una fonte comune di infezione; esso, infatti, si trasmette facilmente mediante il consumo di latte non pastorizzato. *M. avium* determina una grave malattia negli uccelli e anche in altri animali, quali i suini; solo molto raramente, invece, è causa di malattia nella specie umana, mentre si è trovato recentemente che un microrganismo ad esso correlato, *M. intracellulare*, è patogeno per l'uomo. *M. leprae* è l'agente causale di un'altra grave malattia umana (v. LEBBRA). Le molte altre specie di micobatteri esistenti, o sono strettamente saprofite, oppure si trovano solo raramente associate con malattie umane (v. MICOBATTERIOSI); altre, ad es. *M. marinum*, risultano patogene per animali a sangue freddo, quali pesci, tartarughe, etc. Alcuni di questi ultimi micobatteri, ad es. *M. marinum*, *M. ulcerans*, possono produrre lesioni superficiali negli esseri umani. Molte altre specie sono parassiti opportunisti (v. sotto).

Le diverse specie di micobatteri possiedono proprietà comuni, e ciò è alla base del loro raggruppamento in una stessa famiglia. Ad es., tutti i micobatteri sono acidoresistenti; per quel che se ne sa, sono tutti aerobi obbligati; crescono e metabolizzano tutti molto lentamente; tutti condividono la proprietà di essere molto più resistenti di altri batteri ad una vasta gamma di fattori nocivi.

Morfologia e colorazione

Secondo la descrizione del *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, le caratteristiche di *M. tuberculosis*, la specie tipo del g. *M.*, sono le seguenti: «bastoncelli, di 0,3-0,6 μm × 1-4 μm, diritti o leggermente incurvati, presenti come forme isolate e a volte in filamenti. Le cellule si colorano uniformemente oppure irregolarmente, nel qual caso assumono spesso aspetto a bande o a grani di rosario. Fortemente acido- e acido-alcol-resistenti, come dimostrato dalla tecnica di colorazione di Ziehl-Neelsen o da quella al fluorocromo». Occorre aggiungere che i micobatteri possono osservarsi anche in piccoli gruppi di microrganismi addossati l'uno all'altro, oppure ad angolo acuto l'uno rispetto all'altro: disposizione, quest'ultima, che ricorda quella dei difterici.

L'osservazione diretta di *M. tuberculosis* all'interno delle cellule animali in coltura di tessuto mostra che le cellule di questa specie sono più lunghe di quanto su riferito, più ricurve, ed è più accentuata la loro tendenza ad affiancarsi l'una all'altra parallelamente, dando luogo a «formazioni cordali» (*cords* degli AA. di lingua inglese; fig. 1). Le cellule di altre specie possono differire notevolmente dal quadro tipico su riferito. Ad es., in quelle di *M. kansasii* l'aspetto a grani di rosario è tipicamente molto più spiccato, mentre le cellule di *M. intracellulare* sono, di solito, filamentose con una vera ramificazione.

L'aspetto più peculiare comune a tutte le specie di micobatteri è la capacità di trattenere alcuni coloranti anche dopo energici trattamenti decoloranti a base di acido e di acido-alcol. Questa caratteristica è nota come acidoresistenza, e i micobatteri sono spesso indicati come batteri acidoresistenti (fig. 2). Le tecniche di colorazione usate per dimostrare questa proprietà sono modificazioni dei metodi inventati da Ziehl e Neelsen, onde il termine di colorazione di Ziehl-Neelsen. Soltanto il genere *Nocardia*, e alcuni ceppi di *Corynebacterium*, condividono con i micobatteri la proprietà dell'acidoresistenza. Il meccanismo di questa colorazione non è ben noto; certamente è in relazione con la composizione ricca in lipidi e con i residui di ac. micolico legati covalentemente allo strato

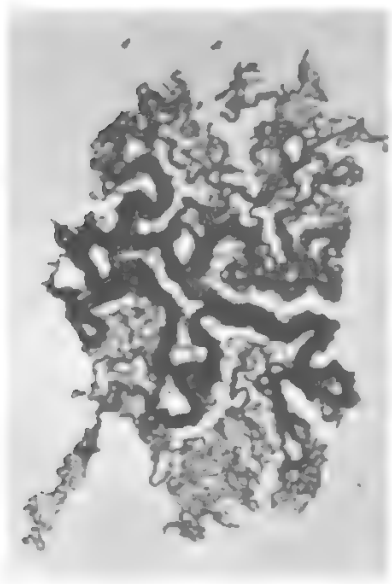



Fig. 1. *Mycobacterium tuberculosis.* Tipiche formazioni cordali. Colorazione di Ziehl-Neelsen. 70 ×. (*Da Olds*).

basale di arabinogalattano, peptidoglicano della parete cellulare dei micobatteri. L'acidoresistenza è una proprietà delle cellule integre.

Le cellule micobatteriche non si colorano facilmente con il metodo di Gram o con i procedimenti di colorazione semplice. Probabilmente, il loro elevato contenuto lipidico le rende resistenti alla penetrazione dei coloranti. Questa resistenza può, tuttavia, essere superata mediante il riscaldamento durante la colorazione. In condizioni che consentono la colorazione con il metodo di Gram, le cellule trattengono un debole colore blu e sono pertanto definite grampositive.

Fisiologia

A paragone con la massima parte dei microrganismi, i micobatteri crescono molto lentamente. Le specie saprofite hanno tempi di generazione di 4-8 h. Le specie più patogene, come *M. tuberculosis*, hanno tempi di generazione di 10-15 h nei terreni di coltura più favorevoli; in terreni chimicamente definiti questo tempo può essere anche di 20-24 h. Per una divisione cellulare di *M. leprae in vivo* possono essere necessari 12 giorni o più.

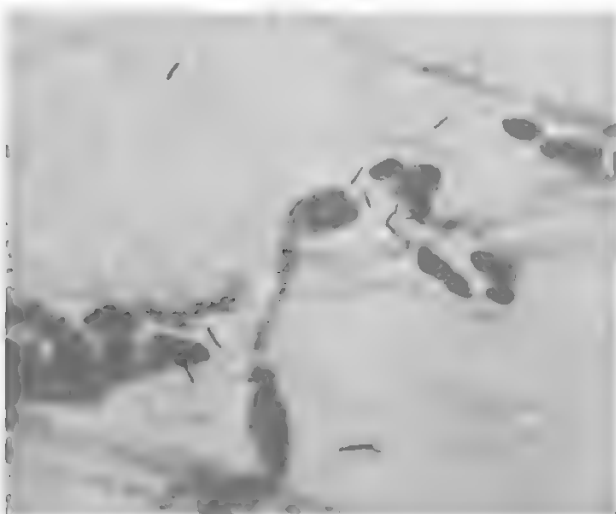



Fig. 2. Bacilli acido-alcol-resistenti, in uno striscio di espettorato. Colorazione di Ziehl-Neelsen. 1000 ×. (*Da Gillies e Dodds*).

Nei terreni liquidi, i micobatteri crescono preferenzialmente in forma di pellicola superficiale, probabilmente per via della disponibilità ottimale di ossigeno atmosferico. Essi possono anche crescere nello spessore del terreno, purché sia disponibile sufficiente ossigeno disciolto; in questo caso, la crescita assume tipicamente la forma di fiocchi o granuli, a meno che il terreno non sia addizionato di una sostanza tensioattiva, quale il Tween 80: la crescita apparirà allora come una torbidità diffusa, dovuta alla dispersione dei micobatteri lipofilici in piccoli grumi di 2-10 cellule.

Benché aerobi obbligati, i micobatteri possono crescere a tensione ridotta di ossigeno; è evidente una certa relazione tra questa capacità e il potere patogeno.

Indubbiamente, la migliore fonte di carbonio per la crescita dei micobatteri del tipo umano è il glicerolo, che spesso risulta, invece, inibente per il tipo bovino. Può essere utilizzato anche il glicoso, che è, in genere, ossidato mediante un sistema glicolitico anaerobio; è possibile anche un'ossidazione aerobia ad ac. glicuronico e, con una serie di decarbossilazioni attraverso la via degli α-chetoacidi, ad ac. piruvico. I micobatteri possiedono il ciclo respiratorio terminale dell'ac. citrico. *M. tuberculosis* ossida i composti del carbonio fino ad anidrite carbonica e acqua.

M. tuberculosis è, allo stesso tempo, molto particolare per le fonti di azoto che può utilizzare, e molto elementare nelle sue esigenze. L'asparagina è certamente la migliore fonte di azoto per la sua crescita; l'ac. glutammico può sostituirla, ma solamente in un ambito di concentrazioni più ristretto. In grado limitato, possono essere utilizzati l'istidina, l'ac. aspartico e la L-prolina; ma in questi casi la velocità di crescita è minore. Si può anche avere una certa crescita a una velocità molto ridotta su un terreno chimicamente definito privo di composti azotati; evidentemente, possono essere utilizzate tracce di ammoniaca dell'aria, oppure può essere fissato l'azoto atmosferico.

Numerosi elementi sono necessari, in tracce, per la crescita dei micobatteri. I più importanti sono il ferro e lo zinco.

I ceppi micobatterici producono una varietà di enzimi, molti dei quali sono importanti per la caratterizzazione e identificazione di specie (tab. I).

Il metabolismo lipidico dei micobatteri è particolarmente importante. La porzione principale di molte cellule micobatteriche è composta di lipidi complessi di vario tipo, molti dei quali sono responsabili di importanti azioni biologiche (v. sotto, *composizione chimica*).

Composizione chimica

Numerosissime proteine antigenicamente diverse sono state messe in evidenza nei filtrati di coltura dei micobatteri, o in estratti di cellule micobatteriche rotte. Le più importanti sono quelle responsabili dell'ipersensibilità tubercolinica che accompagna l'infezione tubercolare della specie umana o degli animali inferiori. Si tratta di proteine a basso p. m. o di grosse frazioni polipeptidiche; ma non si sono trovati, né una sola proteina, né un solo polipeptide capaci di indurre l'ipersensibilità tubercolinica, o di evocare reazioni alla tubercolina in un soggetto sensibilizzato.

Molti polisaccaridi della parete cellulare sono fortemente antigenici e possono essere responsabili dell'induzione della produzione di anticorpi specifici.

TAB. I. CARATTERISTICHE PER L'IDENTIFICAZIONE DEI MICOBATTERI (*)

Microrganismo	Temperatura ottimale per l'isolamento e velocità di crescita (giorni)	Pigmentazione Crescita		Test della niacina	Riduzione dei nitrati	Catalasi		Idrolisi del Tween 80 in 10 giorni	Arilsulfatasi in 3 giorni	Ureasi	Resistenza a T2H [5] 1 μg/ml	Crescita in NaCl 5%	Consumo di ferro
		alla luce	al buio			Semi-quantitativa [1]	pH 7,0 68 °C						
M. tuberculosis	37 °C; 12-25	incolore	incolore	+	3-5+	< 40 [2]	—	∓	—	+	+	—	—
M. africanum	37 °C; 31-42	»	»	V	V	< 20	—	—	—		+	—	—
M. bovis	37 °C; 24-40	»	»	V	—	< 20	—	—	—	+	—	—	—
M. ulcerans	32 °C; 28-60	»	»	—	—	> 50	+	—	—		+		
M. kansasii	37 °C; 10-20	giallo	»	—	1-5+	> 50	+	+ [3]	—	+	+	—	—
M. marinum	31-32 °C; 5-14	»	»	V	—	< 40	∓	+	∓	+	+	—	—
M. simiae	37 °C; 7-14	giallo [4]	»	+	∓	> 50	+	—	—		+		
M. szulgai	37 °C; 12-25	da giallo ad arancione	giallo a 37 °C; incolore a 25 °C	—	+	> 50	+	∓	∓	+		—	
M. scrofulaceum	37 °C; 10+	giallo	giallo	—	—	> 50	+	—	—	+	+	—	—
M. gordonae	37 °C; 10+	da giallo ad arancione	»	—	—	> 50	+	+	—	—	+	—	—
M. flavescens	37 °C; 7-10	giallo	»	—	+	> 50	+	+	—	+	+	+	—
M. xenopi	42 °C; 14-28	»	»	—	—	< 40	+	—	±	—	+	—	—
M. intracellulare avium (complex)	37 °C; 10-21	da incolore a giallo chiaro	da incolore a giallo chiaro	—	—	< 40	+	—	—	—	+	—	—
M. gastri	37 °C; 10-21	incolore	incolore	—	—	< 40	—	+	—	+	+	—	—
M. terrae (complex)	37 °C; 10-21	»	»	—	1-5+	> 50	+	+	—	—	+	—	—
M. triviale	37 °C; 10-21	»	»	—	1-5+	> 50	+	+	∓		+	+	+
M. fortuitum	37 °C; 3-5	»	»	—	2-5+	> 50	+	±	+	+	+	+	+
M. chelonei													
ss *borstelense* (*chelonei*)	37 °C; 3-5	»	»	V	—	> 50	+	—	+	+	+	—	—
ss *abscessus*	37 °C; 3-5	»	»	V	—	> 50	+	—	+	+	+	+	—
M. smegmatis	37 °C; 3-5	da incolore a giallo	da incolore a giallo	—	1-5+	> 50	±	+	—		+	+	+

(*) Sommers H. M., *The Identification of Mycobacteria*, in Baer D. M. ed., *Technical Improvement Service*, Chicago, Commission on Continuing Education, American Society of Clinical Pathologists, November 28, 1977, p. 1.
Interpretazione dei risultati: + = 84% dei ceppi positivi; ± = 50-84%; ∓ = 16-49%; — = 16% dei ceppi positivi; V = variabile; assenza di indicazione = dati scarsi o mancanti.
[1]) I numeri indicano l'altezza in mm occupata dalle bolle.
[2]) I ceppi resistenti all'isoniazide possono essere negativi.
[3]) Positivi (i più) in 24-48 h.
[4]) Fotocromogenicità instabile dopo ripetute subcolture.
[5]) Idrazide dell'ac. 2-tiofene carbossilico.

I componenti più importanti delle cellule micobatteriche sono certamente i lipidi, che ne costituiscono la maggior parte. Alcuni di essi sono peculiari e strutturalmente molto complessi. Comprendono: acidi grassi saturi e insaturi; acidi grassi ramificati; fosfolipidi; acidi micolici (β-idrossiacidi sostituiti, nella posizione A, con una catena alifatica di moderata lunghezza); glicolipidi, precisamente esteri di acidi grassi con il disaccaride trealoso come il fattore cordale (*cord factor* : trealoso, 6,6´dimicolato); solfatidi, e vari lipidi eterogenei, quali: ac. ftioico, ac. micolipenico, acidi micoserici, ftiocerolo-dimicoserato e altri.

I componenti lipidici sono responsabili di alcuni degli effetti biologici prodotti dalle cellule micobatteriche integre, quali: la formazione del tubercolo, l'attivazione dei macrofagi, la reazione granulomatosa, l'induzione di formazioni cordali, l'attività adiuvante, la soppressione delle cellule tumorali, la regressione tumorale, l'induzione di una resistenza non specifica all'infezione; alcuni, inoltre, possono fungere da recettori della parete cellulare per il batteriofago.

Chimicamente i componenti lipidici dei micobatteri sono stati distinti in grassi neutri, fosfolipidi e cere. I fosfolipidi contengono acidi grassi saturi e insaturi, sia comuni (ac. palmitico, oleico, linoleico, linolenico) che propri dei micobatteri (ac. ftioico e ac. tubercolostearico). Tra le cere sono state descritte: una cera acidoresistente (detta cera D), contenente un polisaccaride di mannoso, arabinoso e galattoso; una cera morbida, che è un gliceride complesso; una cera insaponificabile, anch'essa acidoresistente, comprendente alcoli superiori (tra i quali lo ftiocerolo), ac. micolico e ac. mucoserico.

Alcune delle attività biologiche sopra riportate sono state messe in relazione con componenti specifici; ad es., la moltiplicazione di cellule indifferenziate del connettivo è stata attribuita alla cera acidoresistente insaponificabile; la proliferazione delle cellule epitelioidi, all'ac. ftioico; il potere adiuvante alla cera D.

Nel grasso neutro si trova un pigmento giallo, ftiocolo, chimicamente analogo alla Vit. K. Anche altri pigmenti sono prodotti dai micobatteri.

I micobatteri contengono anche DNA e RNA. Molto interessante è il fatto di aver trovato che frazioni di RNA, utilizzate per vaccinare animali da esperimento, inducono un grado elevato di immunità specifica all'infezione tubercolare.

Struttura antigenica

I micobatteri contengono una moltitudine di antigeni, principalmente di natura proteica. L'immunodiffusione ne rivela moltissimi con specificità differente; ma nessuno risulta utile per l'identificazione di specie, per via della mancanza di specie-specificità. Si possono evidenziare anche molti polisaccaridi, alcuni dei quali comuni a micobatteri, corinebatteri e nocardie, capaci di indurre una buona risposta anticorpale, benché, nella malattia tubercolare, la risposta anticorpale del paziente sia molto spesso depressa. La risposta principale è diretta verso una o più delle numerose tubercoloproteine. Essa si manifesta con la comparsa di un'ipersensibilità dermica che può essere evocata dall'inoculazione di Vecchia Tubercolina o del Derivato Proteico Purificato (PPD: *Purified Protein Derivative* [*of tuberculin*]). Questa ipersensibilità dermica è assolutamente specifica per gli antigeni micobatterici proteici o polipeptidici; però vi sono reazioni crociate tra quasi tutte le specie di micobatteri.

In definitiva, i metodi sierologici risultano meno utili di quelli colturali nel distinguere tra loro i vari tipi di bacilli tubercolari dei mammiferi.

Resistenza

Una delle caratteristiche particolari dei micobatteri è la loro relativa maggiore resistenza a fattori che uccidono prontamente la maggior parte degli altri batteri: i micobatteri sono molto più resistenti agli acidi, agli alcali e alla maggior parte dei comuni disinfettanti. Inoltre, la maggior parte dei comuni antimicrobici utilizzati con successo nel trattamento di malattie dovute ad altri batteri hanno scarso o nessun effetto sui micobatteri. Due eccezioni di rilievo sono rappresentate dalla streptomicina e dalla rifampicina; l'infezione micobatterica può essere trattata favorevolmente con l'uno o l'altro di questi due antibiotici. Gli altri chemioterapici usati per la stessa malattia sono, per lo più, agenti che attaccano specificamente i micobatteri. La maggiore resistenza agli agenti nocivi è generalmente attribuita alla concentrazione estremamente elevata di lipidi nella parete cellulare.

Sensibilità al batteriofago

Sono stati scoperti molti batteriofagi capaci di lisare le cellule micobatteriche. Però, i tentativi di utilizzare i batteriofagi per la classificazione dei micobatteri o per l'identificazione dei ceppi patogeni non hanno avuto successo.

Patogenicità

Come già detto, molte specie micobatteriche sono altamente patogene per alcune specie animali, inclusa quella umana. Non si comprende chiaramente a che cosa sia dovuta questa capacità di provocare malattia. I micobatteri virulenti sono tutti parassiti intracellulari facoltativi; essi sono prontamente fagocitati dai fagociti, specie quelli mononucleati (macrofagi), all'interno dei quali sono capaci di moltiplicarsi fino a che la risposta immunitaria dell'ospite alla loro presenza non eserciti un'azione di controllo. L'ambiente intracellulare non è adatto per la crescita della maggior parte di altre famiglie di batteri patogeni. Evidentemente, quindi, i micobatteri sono in grado, in virtù della loro elevata resistenza alla maggior parte degli agenti nocivi, di resistere all'azione di sostanze battericide intracellulari che, invece, distruggono rapidamente la maggior parte dei batteri. E anche in questo caso l'elevato contenuto lipidico della parete cellulare micobatterica può essere il fattore più importante, dato anche che i micobatteri non producono endotossine o esotossine di rilievo. E poiché i micobatteri virulenti non producono neppure altre sostanze capaci di danneggiare i tessuti, il loro potere patogeno sembra dovuto quasi esclusivamente alla loro capacità di resistenza ai meccanismi antibatterici dell'ospite. Potrebbe fare eccezione la produzione di fattore cordale. Si può dimostrare, infatti, che questa sostanza è piuttosto tossica dopo ripetuta inoculazione nei topi, e che l'anticorpo diretto contro il fattore cordale esercita un certo effetto favorevole sulla tubercolosi sperimentale di questi animali.

Per le malattie provocate da *M. tuberculosis*, v. TUBERCOLOSI POLMONARE; TUBERCOLOSI CUTANEA; TUBERCOLOSI LINFONODALE; TUBERCOLOSI MILIARE; TUBERCOLOSI OSTEO-ARTICOLARE; TUBERCOLOSI URO-GENITALE. Per la malattia determinata da *M. leprae*, v. LEBBRA.

Alcuni ceppi di micobatteri vivi attenuati o avirulenti possono essere buoni agenti immunizzanti. Il bacillo di Calmette-Guerin (BCG) è stato utilizzato con successo nella vaccinazione di centinaia di milioni di esseri umani (v. VACCINI).

Isolamento e identificazione

Le specie micobatteriche (a eccezione dei parassiti intracellulari obbligati, quale *M. leprae*) possono essere isolate

TAB. II. TERRENI PER L'ISOLAMENTO PRIMARIO DEI MICOBATTERI (da Sommers)

Terreno	Componenti	Inibitore (g/100 ml)
«American Thoracic Society»	Rosso d'uovo fresco, fecola di patate, glicerolo	Verde malachite: 0,2
Lowenstein-Jensen	Uovo intero fresco, sali, glicerolo, fecola di patate	Verde malachite: 0,025
Petragnani	Uovo intero fresco, rosso d'uovo, latte, patata, fecola di patate, glicerolo	Verde malachite: 0,052
Middlebrook 7H10	Sali, vitamine, cofattori, ac. oleico, albumina, catalasi, glicerolo, destroso	Verde malachite: 0,0025
Middlebrook 7H11	Sali, vitamine, cofattori, ac. oleico, albumina, catalasi, glicerolo, 0,1% idrolisato di caseina	Verde malachite: 0,0025

e coltivate su terreni di coltura artificiali. Le tecniche di isolamento e di coltura non sono semplici, e per la loro applicazione è necessario consultare manuali specialistici. I principi alla base di tali tecniche sono, però, semplici. Sfruttando la maggiore resistenza agli acidi e agli alcali delle cellule micobatteriche, l'escreato, o altri campioni patologici contaminati, sono trattati con acido o alcali per un periodo di tempo sufficiente a uccidere i batteri contaminanti e ad omogeneizzare il campione; questo è poi neutralizzato, centrifugato per concentrare i bacilli tubercolari, e quindi inoculato in un terreno a base di rosso d'uovo e contenente una sostanza batteriostatica, il verde malachite. Questo inibisce la crescita dei batteri contaminanti sopravvissuti senza influenzare apprezzabilmente quella delle cellule micobatteriche. Il terreno inoculato è incubato a 37 °C in atmosfera di CO_2 (5-10%). A seconda del numero di micobatteri vitali nel campione, e della specie di micobatteri interessata, una crescita macroscopicamente rilevabile dovrebbe apparire dopo 3-6 settimane di incubazione.

I procedimenti su riferiti possono essere modificati a seconda della natura del campione utilizzato; ad es., un campione bioptico ottenuto asetticamente non dovrà essere decontaminato, però lo si dovrà ugualmente omogeneizzare.

Nella tab. II sono riportati i terreni utilizzabili per l'isolamento primario dei micobatteri. Terreni selettivi contengono, oltre al verde malachite, altre sostanze inibenti la crescita dei batteri non acidoresistenti e dei miceti; il loro uso può risultare vantaggioso in caso di isolamento di micobatteri da materiale fortemente contaminato.

Altri micobatteri (atipici, opportunisti)

In epoca relativamente recente è stato scoperto che molti altri micobatteri, oltre *M. tuberculosis* e *M. bovis*, possono provocare nella specie umana malattia in sede polmonare o in altra sede. La malattia polmonare è clinicamente e anatomopatologicamente indistinguibile da quella dovuta a *M. tuberculosis*. Questi ceppi furono detti inizialmente «atipici», perché, una volta isolati, si erano dimostrati completamente differenti dai bacilli tubercolari tipici; e, a quell'epoca, non si era ancora deciso su nomi specifici di specie. Oggigiorno, quasi tutti hanno avuto nome di specie, e pertanto la designazione di «atipici» non è più giustificata. Con riferimento a questi ceppi nel loro insieme, si è usato, nella parte introduttiva, il termine «opportunisti» in considerazione del fatto che, se è vero che molti provocano malattia piuttosto spesso negli esseri umani, quasi sempre ciò si verifica solamente quando vi sia già una malattia polmonare cronica ostruttiva, oppure in condizioni nelle quali la capacità dell'ospite umano a sviluppare una risposta immunitaria efficace sia compromessa: ad es., nei pazienti con trapianto d'organo sottoposti a terapia immunosoppressiva, o in pazienti cancerosi immunosoppressi. Altri AA. preferiscono la designazione «gruppo dei tubercoloidi».

Questi ceppi opportunisti mostrano scarsa o nulla patogenicità per gli animali da esperimento, nei quali *M. tuberculosis* e *M. bovis* provocano, invece, facilmente malattia. Questa circostanza va tenuta presente quando si ricorre all'inoculazione a scopo diagnostico della cavia, per l'isolamento primario dei micobatteri da campioni clinici.

Per la patologia da micobatteri atipici, v. MICOBATTERIOSI.

I nomi e le caratteristiche di identificazione di molti di questi micobatteri sono riportati nella tab. I, che comprende anche, a scopo comparativo, *M. tuberculosis* e *M. bovis*. Questi stessi micobatteri sono stati da Runyon classificati, fondamentalmente sulla base della produzione di pigmento e della velocità di crescita, nei quattro gruppi seguenti. I) Fotocromogeni (ad es., *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*). II) Scotocromogeni (ad es., *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*). III) Non fotocromogeni (ad es., *M. intracellulare avium*). IV) A rapida crescita (ad es., *M. fortuitum*, *M. chelonei*).

Nella tab. III, sono riportati alcuni caratteri distintivi dei micobatteri isolabili da campioni clinici.

Bibliografia

Barksdale L., Kim K., *Bacteriol. Rev.*, 1977, **41**, 217.
Goren M. G., Brennan P. J., *Mycobacterial Lipids: Chemistry and Biological Activity*, in Youmans G. P. ed., *Tuberculosis*, 1979, Saunders, Philadelphia.
Lennette E. H. ed., *Manual of Clinical Microbiology*, 1981, 3 ed., American Society for Microbiology, Washington.
Ratledge C., *The Mycobacteria*, 1977, Meadowfields Press, Durham.
Runyon E. H., *Tubercle*, 1974, **55**, 235.
Sommers H. M., *Diseases Due to Mycobacteria Other than M. tuberculosis*, in Youmans G. P. ed., *Tuberculosis*, 1979, Saunders, Philadelphia.
Sommers H. M., *The Laboratory Diagnosis of Mycobacterial Disease*, in Youmans G. P. ed., *Tuberculosis*, 1979, Saunders, Philadelphia.
Sommers H. M., *Mycobacterial Diseases*, in Henry G. B. ed., *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 1979, 16 ed., Saunders, Philadelphia.

73*- IX

TAB. III. MICOBATTERI ISOLABILI DA CAMPIONI CLINICI

(da Lennette, 1980, modificata)

Gruppo di Runyon	Nome del complesso	Nome della specie	Sinonimo	Significato clinico [1]	Velocità di crescita [2]				Colonie	
					45 °C	37 °C	31 °C	24 °C	morfologia [3]	pigmentazione [4]
		M. leprae		1						
		M. ulcerans	*buruli*	1	—	—	S	—	R	N
	TB	*M. turberculosis*		1	—	S	S	—	R	N
		M. bovis		1	—	S		—	Rt	N
I		*M. marinum*	*balnei, platypoecilus*	2		±	M	M	S/SR	P
		M. kansasii	*luciflavum*	2		S	S	S	SR/S	P
		M. simiae	*habana*	3-2	—	S			S	P
II	*scrofulaceum*	*M. scrofulaceum*	*marianum, paraffinicum*	3-2		S	S	S	S	S
		M. szulgai		1		S	S	S	S o R	S/P
		M. gordonae	*aquae*	4		S		S	S	S
		M. flavescens		4		M		M	S	S
		M. xenopi	*littorale*	3	S	S			Sf	S
III	*avium*	*M. avium*		2	—/+	S		±	St/R	N
		M. intracellulare	*brunense, bacillo di Battey*	2	—/+	S		±	St/R	N
		M. gastri		4		S		S	S/SR/R	N
		M. malmoense		1		S	S	S	S	N
		M. haemophilum		1	—	—	S	S	R	N
		M. nonchromogenicum		4		S		S	SR	N
	terrae	*M. terrae*		4		S		S	SR	N
		M. triviale		4		M		S	R	N
IV	*fortuitum*	*M. fortuitum*	*ranae, minetti, giae*	4-3	—	R		R	Sf/Rf	N
		M. chelonei	*borstelense*	4-3	—	R		R	S/R	N
		M. phlei	*moelleri*	4	R	R		R	R	S
		M. smegmatis		4	R	R		R	R/S	N
		M. vaccae		4		R		R	S	S

[1] 1 = patogeni; 2 = per lo più patogeni; 3 = occasionalmente patogeni; 4 = per lo più non patogeni

[2] S = lenta; M = moderata; R = rapida

[3] R = ruvida; S = liscia; SR = a carattere intermedio; t = sottile o trasparente; f = con ramificazioni filamentose

[4] P = fotocromogeni; S = scotocromogeni; N = non fotocromogeni

Youmans G. P., *Tuberculosis*, 1979, Saunders, Philadelphia.

Youmans G. P., Paterson Ph. Y., Sommers H. M., *The Biologic and Clinical Basis of Infectious Disease, 1980*, Saunders, Philadelphia.

GUY P. YOUMANS

MYCOPLASMA GENERE

Nell'ultima edizione del «Bergey's Manual of Determinative Bacteriology» (1974), il genere *Mycoplasma* è attribuito alla famiglia *Mycoplasmataceae*, ordine *Mycoplasmatales*, classe *Mollicutes* Edward e Freundt, 1967.

I microrganismi appartenenti a questa classe hanno caratteristiche morfologiche, riproduttive, biochimiche e fisiologiche che li differenziano dagli schizomiceti, con i quali non possono considerarsi correlati né dal punto di vista filogenetico né da quello tassonomico. L'argomento è trattato in maniera unitaria nella voce MICOPLASMI, alla quale si rinvia.

RED.

N

NAFCILLINA: v. PENICILLINE.

NAFTALINA E DERIVATI

Sin.: naftalene. - F. *naphtalène*; *naphtaline*. - I. *naphtalene*; *naphtalin*. - T. *Naphtalin*. - S. *naftaleno*; *naftalina*.

La naftalina è un idrocarburo aromatico, rispondente alla formula grezza $C_{10}H_8$. Il suo comportamento chimico indica la presenza di 2 anelli benzenici condensati, aventi, cioè, in comune 2 atomi di carbonio. Come per tutte le molecole «aromatiche» (v. LEGAMI CHIMICI), per descrivere la struttura elettronica della n. si deve ricorrere a un gran numero di strutture limite (42). La formula di struttura che può riassumere tutte le proprietà descritte dalle strutture limite è la seguente:

La n. ha p. m. 128,19; p. f. + 80,29 °C; p. e. + 217,95 °C, a pressione ordinaria. A causa della sua notevole volatilità può sublimare facilmente; è insolubile in acqua, poco solubile in alcol a freddo, solubile in alcol bollente e in etere etilico.

La n. viene ricavata industrialmente dalle frazioni del catrame di carbon fossile che distillano a + 170 ÷ 230 °C (oli medi) e a + 230 ÷ 270 °C (oli pesanti); essa si separa dal distillato allo stato cristallino e viene quindi purificata mediante trattamento con ac. solforico concentrato e successiva distillazione o sublimazione. Questo trattamento non elimina, però, le piccole quantità di tionaftene (benzotiofene), che accompagnano sempre la n. (come il tiofene accompagna il benzene); queste devono essere eliminate (mediante trattamento con sodio) se la n. deve venir sottoposta a idrogenazione catalitica.

Principali proprietà chimiche della naftalina. — Per ossidazione spinta (ad es.: mediante riscaldamento con ac. solforico concentrato in presenza di solfato di mercurio, oppure per trattamento con ossigeno a + 425 °C in presenza di pentossido di vanadio) la n. fornisce ac. ftalico (ac. benzen-1-2-dicarbonico), importante intermedio nella sintesi di coloranti dei gruppi delle ftaleine e dell'indaco. Sottoponendo la n. a idrogenazione sotto pressione e ad elevata temperatura in presenza di un catalizzatore metallico (ad es.: nichel) vengono dapprima addizionati 4 atomi di idrogeno, con formazione di 1-2-3-4-tetraidronaftalene, detto comunemente *tetralina*. Successivamente vengono addizionati altri 6 atomi di idrogeno, con formazione di decaidronaftalene, detto anche *decalina*. Entrambe trovano impiego come solventi di vernici e come componenti di miscele combustibili.

Per trattamento della n. con cloro, con ac. solforico concentrato o con miscela solfonitrica si possono sostituire alcuni atomi di idrogeno rispettivamente con atomi di cloro, gruppi solfonici o gruppi nitrici.

La n. non presenta rilevanti proprietà farmacologiche: pertanto il suo impiego terapeutico risulta limitato. Per il suo notevole potere insetticida e antisettico viene usata per difendere gli indumenti dalle tarme e come microbicida industriale. Largo impiego trova, invece, nell'industria dei coloranti nella quale vengono sfruttate reazioni dei tipi sopra ricordati.

Inspirata in notevole quantità, la n. provoca cefalea. Introdotta a dosi elevate, manifesta un'azione tossica caratterizzata da dolori addominali, vomito, diarrea, collasso; introdotta a piccole dosi, ripetutamente, produce opacamento del cristallino (cataratta da n.). L'eliminazione della n. avviene in massima parte sotto forma di ac. α-naftilmercapturico, prodotto di accoppiamento con la N-acetilcisteina.

Bibliografia

Ferrari G., *Naftalene*, in *Enciclopedia della chimica*, VII, 1978, USES, Firenze.

Sutherland J. O., *Naftalene, derivati del*, in *Enciclopedia della chimica*, VII, 1978, USES, Firenze.

GIORGIO CASTELFRANCHI

NALIDISSICO ACIDO E ANALOGHI

F. *acide nalidixique*. - I. *nalidixic acid*. - T. *Nalidixinsäure*. - S. *ácido nalidíxico*.

Generalità

L'ac. nalidissico [ac. n.], introdotto in clinica nel 1963 per la terapia delle infezioni delle vie urinarie, può oggi considerarsi il capostipite di una serie di farmaci chemioterapici, i *chinoloni*, che hanno in comune alcune caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche. Essi, infatti, per la caratteristica di essere eliminati rapidamente per via renale e di concentrarsi in quota notevole

nelle urine, vengono impiegati nel trattamento delle infezioni delle vie urinarie. La loro attività antibatterica si esercita per inibizione della polimerizzazione e, quindi, della sintesi del DNA dei batteri.

Tra i più importanti devono essere ricordati:

a) l'*ac. n.* o ac. 1-etil-7-metil-1,8-naftiridin-4-one-3-carbossilico (N.R.: Neg-Gram);

b) l'*ac. ossolinico* o ac. 5-etil-5,8-diidro-8-oxo-1,3-dioxolo-[4,5-g]-chinolin-7-carbossilico (N.R.: Uritrate, Oxolina);

c) l'*ac. piromidico* o ac. 8-etil-5-oxo-2-(pirrolidinil-1)-5,8-diidro-[2,3-d]-pirido-pirimidino-6-carbossilico (N.R.: Pirodal);

d) l'*ac. pipemidico* o ac. 8-etil-5-oxo-2-(piperazinil-1)-5,8-diidro-piridol-[3,2-d]-pirimidino-6-carbossilico (N.R.: Pipemid, Pipram, Urotractin).

Farmaci di questo gruppo a impiego meno diffuso sono la *cinossacina*, la *drossacina* e la *flumechina*, aventi struttura chimica analoga a quella dei precedenti.

Caratteristiche farmacologiche

Somministrati per via orale, sono tutti assorbiti nel tratto intestinale rapidamente e quasi completamente (80-90% della dose somministrata). La fissazione alle proteine plasmatiche, elevata per l'ac. n. e per l'ac. ossolinico (70-80%), è invece piuttosto ridotta per l'ac. pipemidico (15-20%) e per l'ac. piromidico. I picchi nel siero sono soggetti a notevoli variazioni individuali: essi sono, in media, di 10-40 μg/ml dopo 1-2 h e di 1-2 μg dopo 6 h dalla somministrazione di una dose terapeutica di ac. n. Per l'ac. ossolinico, il picco nel siero è di 2-3 μg/ml all'inizio e di 6-7 μg/ml nei giorni successivi per somministrazioni protratte. Per gli acidi piromidico e pipemidico, i picchi nel siero si aggirano intorno ai 2-6 μg/ml.

Ognuno dei quattro farmaci è oggetto di biotrasformazione, anche se, in confronto con gli altri, è maggiore quella dell'ac. n. ed dell'ac. ossolinico. L'attività antibatterica dei metaboliti è molto variabile, nel senso che alcuni di essi conservano quasi inalterata quella del composto originario (ac. idrossinalidissico); alcuni la perdono completamente (glicuronoconiugati); altri sono più attivi del composto originario su certi germi, meno attivi o inattivi su altri (ac. idrossipiromidico).

L'ac. n., ad es., viene eliminato con le urine in quota del 20% ca. come tale o come ac. idrossinalidissico, e del 60% ca. come glicuronoconiugato. I tassi urinari, data la rapidità dell'assorbimento e dell'eliminazione, sono molte volte superiori ai tassi del siero: 150-200 μg/ml dopo 4 h dalla somministrazione di una dose terapeutica per l'ac. n.; 30-50 μg/ml nelle prime ore e 170-900 μg/ml nelle somministrazioni protratte per l'ac. pipemidico; 40-60 μg/ml per l'ac. piromidico; 40-75 μg/ml dopo 8-12 h per l'ac. ossolinico.

I tassi urinari diminuiscono nei casi con insufficienza renale, anche lieve; tuttavia, in questi casi, i rischi di accumulo sono relativamente ridotti in ragione della forte biotrasformazione di questi farmaci.

Caratteristiche microbiologiche

Sia l'ac. n. che i suoi analoghi sono attivi, di massima, sui germi gramnegativi mentre non lo sono sui germi grampositivi. I germi sensibili sono, particolarmente, *E. coli* e *Proteus* (con più del 90% dei ceppi), *Serratia, Moraxella, Shigella, Salmonella, Brucella*; in minore proporzione *Aerobacter* e *Klebsiella*. L'ac. ossolinico e l'ac. pipemidico possono risultare attivi anche nei confronti dei gonococchi e, sia pure in minore misura, di *Pseudomonas* e degli enterococchi. Le CMI sono più basse per gli acidi ossolinico, piromidico e pipemidico. Le CMI dell'ac. n. variano, infatti, fra 1 e 15 μg/ml, mentre quelle dell'ac. ossolinico variano tra 0,1 e 1,50 μg/ml, anche se i germi meno sensibili richiedono CMI tra 4 e 12 μg/ml. Le CMI degli acidi piromidico e pipemidico variano, in genere, tra 0,5 e 3 μg/ml con delle punte che raggiungono i 50 μg/ml per i ceppi meno sensibili.

La resistenza crociata è un fattore comune a tutti i chemioterapici di questo gruppo. Tuttavia la resistenza tra questi farmaci non sempre è totale; la resistenza all'ac. n., ad es., può essere assente con l'ac. pipemidico. Con gli acidi ossolinico, piromidico e pipemidico si ha, in genere, uno sviluppo più lento dei mutanti resistenti cromosomici.

Indicazioni terapeutiche

Sono le stesse per tutti i farmaci di questo gruppo i quali sono indicati nel trattamento delle infezioni acute e croniche delle vie urinarie, sostenute da germi sensibili.

Controindicazioni

Ipersensibilità individuale già accertata verso i farmaci di questo gruppo (v. sotto, *reazioni secondarie*). Bambini al disotto di 3 mesi di età. Allattamento. L'impiego dei farmaci stessi non è consigliabile nel I trimestre di gravidanza, mentre nei due trimestri successivi essi vengono impiegati sotto il diretto controllo del medico; la massima prudenza è d'obbligo nell'ultimo mese. Tuttavia, in caso di gravi infezioni resistenti al trattamento con altri chemioantibiotici, l'impiego di questi farmaci potrà essere preso in considerazione anche nel I trimestre di gravidanza dopo rigorosa valutazione del rapporto rischio/beneficio, da effettuarsi, caso per caso, da parte del medico. Altrettanto rigorosa dovrebbe essere la valutazione riferentesi all'impiego degli stessi farmaci nell'infanzia, soprattutto per la possibilità di insorgenza di acidosi metabolica.

Poiché a seguito dell'impiego di ac. n., e anche di ac. ossolinico, sono stati riportati convulsioni, aumento della pressione intracranica, psicosi tossiche, cefalea, vertigini, sonnolenza, fotofobia e altri disturbi visivi — particolarmente in casi di sopradosaggio e in bambini, soggetti anziani e pazienti con fattori di predisposizione — l'impiego dell'ac. n. e dei suoi analoghi non è consigliabile in pazienti con un'anamnesi caratterizzata da disordini convulsivi. Nel caso che, nel corso del trattamento, si manifestino disturbi a carico del sistema nervoso, il trattamento deve essere interrotto.

Precauzioni di impiego

Tutti questi derivati debbono essere impiegati con cautela in pazienti con grave insufficienza renale, malattie di fegato o arteriosclerosi cerebrale grave. Particolarmente, nei trattamenti di durata superiore a 2 settimane, dovrebbero essere istituiti controlli periodici della crasi ematica e delle funzionalità epatica e renale. I soggetti trattati devono evitare eccessiva esposizione alla luce solare; qualora intervengano fenomeni di fotosensibilizzazione, anche circoscritti e iniziali, il trattamento deve essere interrotto.

Interazioni

L'ac. n. e l'ac. ossolinico possono potenziare gli effetti degli anticoagulanti orali spostandone significative quantità dai loro siti di fissazione all'albumina del siero. Se vengono usate le soluzioni di Benedict o di Fehling per l'esame delle urine di soggetti trattati con ac. n. o con

uno dei farmaci ad esso assimilabili, possono aversi false reazioni positive per il glicoso a causa della liberazione di ac. glicuronico dai metaboliti escreti. In questi casi è necessario valersi di test colorimetrici per il glicoso fondati su reazioni enzimatiche.

Reazioni secondarie

Queste possono essere fondamentalmente di tre tipi: a carico dell'apparato digerente, a carico del S.N.C., e di tipo allergico.

1) *Reazioni secondarie a carico dell'apparato digerente*: sono le più frequenti e sono state ripetutamente segnalate per tutti e quattro i farmaci: anoressia, dolori addominali, nausea, vomito, diarrea.

2) *Reazioni secondarie di tipo allergico*: anch'esse sono state frequentemente descritte per tutti e quattro i farmaci: eruzioni di diverso tipo, prurito, orticaria, angioedema, fotosensibilizzazione, eosinofilia, artralgie e, più raramente, reazioni anafilattoidi. La fotosensibilizzazione può risultare persistente e recidivante fino a 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

3) *Reazioni a carico del sistema nervoso*: sono state più frequentemente segnalate a seguito dell'impiego di ac. n. e di ac. ossolinico: sonnolenza, astenia, cefalea, stordimento, vertigini, disturbi soggettivi reversibili della vista (fotofobia, disturbi della percezione dei colori, difficoltà della messa a fuoco, riduzione dell'acutezza visiva, diplopia). I disordini convulsivi e le psicosi tossiche, anch'esse più volte segnalate, sono per lo più correlati con sopradosaggio. Nei bambini sono stati osservati occasionalmente: aumento della pressione intracranica, rigonfiamento della fontanella anteriore, papilledema e cefalea.

Posologia

Per l'*ac. n.* la posologia media per l'adulto è di 4 g al giorno, 1 g ogni 6 h; per il bambino di 60 mg/kg/*die* suddivisi in 4 somministrazioni, 1 ogni 6 h. Per l'*ac. ossolinico*: 500 mg, 3 volte al giorno per l'adulto. Per l'*ac. piromidico*: 1 g al giorno, in 2 somministrazioni, una ogni 12 h, per l'adulto. Per l'*ac. pipemidico*: 200-400 mg al giorno, in 2 somministrazioni, una ogni 12 h. La durata del trattamento va da una a più settimane, secondo i casi.

Al fine di diminuire la frequenza di possibili disturbi gastrointestinali, è consigliabile somministrare i farmaci al momento dei pasti. Occorre, inoltre, tenere presente che l'impiego di dosi insufficienti di essi, specie all'inizio del trattamento, può facilitare il fenomeno della resistenza.

Sopradosaggio

I sintomi del sopradosaggio sono: psicosi tossica, convulsioni, aumento della pressione intracranica, acidosi metabolica, nausea, vomito, stato di letargo. La sintomatologia è, in genere, di breve durata poiché i farmaci vengono escreti rapidamente. Se la diagnosi dell'intossicazione è precoce può risultare utile la lavanda gastrica, mentre, se si è avuto assorbimento, sono consigliabili l'aumento della somministrazione di liquidi e altre misure, quali ossigeno e respirazione artificiale (ove di quest'ultima si ravvisi la necessità). Nei casi più gravi, caratterizzati da notevoli disordini convulsivi, potrebbe trovare indicazione una terapia anticonvulsivante.

Bibliografia

Akbari A., Ward J. N. *et al.*, *J. Urol.*, 1964, **92**, 552.
Andriole V. T., *Urinary Tract Agents*, in Mandell G. L., Douglas R. G., Bennett J. E. eds., *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1979, Wiley, New York.
Barlow A. M., *Br. Med. J.*, 1963, **11**, 1208.
Harper J. M., Howse R. M., *Curr. Ther. Res.*, 1964, **6**, 265.
McChesney E. W., Froehlich E. J. *et al.*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1964, **6**, 292.
Ward-McQuaid J. F. N. C., Jichlinski D., Macis R., *Br. Med. J.*, 1963, **11**, 1311.

MAURIZIO MARCONI

NALORFINA E ANALOGHI

F. *nalorphine*. - I. *nalorphine*. - T. *Nalorfin*. - S. *nalorfina*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

La nalorfina (N-allilnormorfina) differisce dalla morfina (v.) solo per la sostituzione di un gruppo allilico al gruppo metilico che è unito all'azoto nell'anello piperidinico. Questa modifica nella struttura chimica conferisce al prodotto la proprietà di prevenire e di abolire prontamente negli animali e nell'uomo le azioni della morfina e dei suoi succedanei naturali e sintetici. La n. può essere considerata il capostipite della categoria farmacologica degli *antagonisti degli analgesici narcotici*. L'antagonismo deve essere considerato di natura biologica piuttosto che chimica, nel senso che esso si realizza per *competizione* con l'oppiaceo al suo *sito d'azione* cellulare (recettore). Va precisato che solo gli antagonisti «puri» occupano il sito recettoriale, rimuovendone il narcotico o impedendogli di collocarvisi, senza, quindi, attivare a loro volta il recettore stesso con effetti propri degli analgesici narcotici; molti dei composti inseriti in questo gruppo, fra i meno recenti, conservano più o meno evidenti le proprietà intrinseche della morfina e degli analoghi e sono, in realtà, farmaci ad azione mista, antagonista-agonista.

Il primo antagonista degli analgesici narcotici fu la N-allilnorcodeina sintetizzata attorno al 1915 con l'intento di riprodurre, migliorate, le proprietà analgesiche della codeina, un oppiaceo analogo strutturale della morfina. Ci si avvide ben presto che questa nuova molecola antagonizzava, sia pure blandamente, la depressione respiratoria provocata dalla morfina; tuttavia, questa constatazione rimase a livello di semplice curiosità scientifica per alcuni anni sino alla realizzazione di una molecola simile, la N-allilnormorfina, o n., molto efficace nell'antagonizzare la maggior parte degli effetti farmacologici della morfina e degli altri oppiacei. La n. è stata di stimolo per la sintesi di un'ampia serie di antagonisti di rilevante utilità negli avvelenamenti da sovradosaggio di narcotici e nella ricerca farmacologica.

Relazione struttura-attività

Le stesse strutture chimiche delle varie classi di analgesici narcotici si riproducono in quelle degli antagonisti. In particolare, si possono riconoscere le configurazioni classiche dei farmaci del gruppo: 1) della morfina; 2) del morfinano; 3) del benzomorfano.

Antagonisti omologhi della morfina

La caratteristica chimica più importante degli antagonisti iscritti in questo gruppo è data dalla sostituzione del metile collegato all'azoto piperidinico della morfina (fig. 1). In generale, la sostituzione con una catena lineare a 3

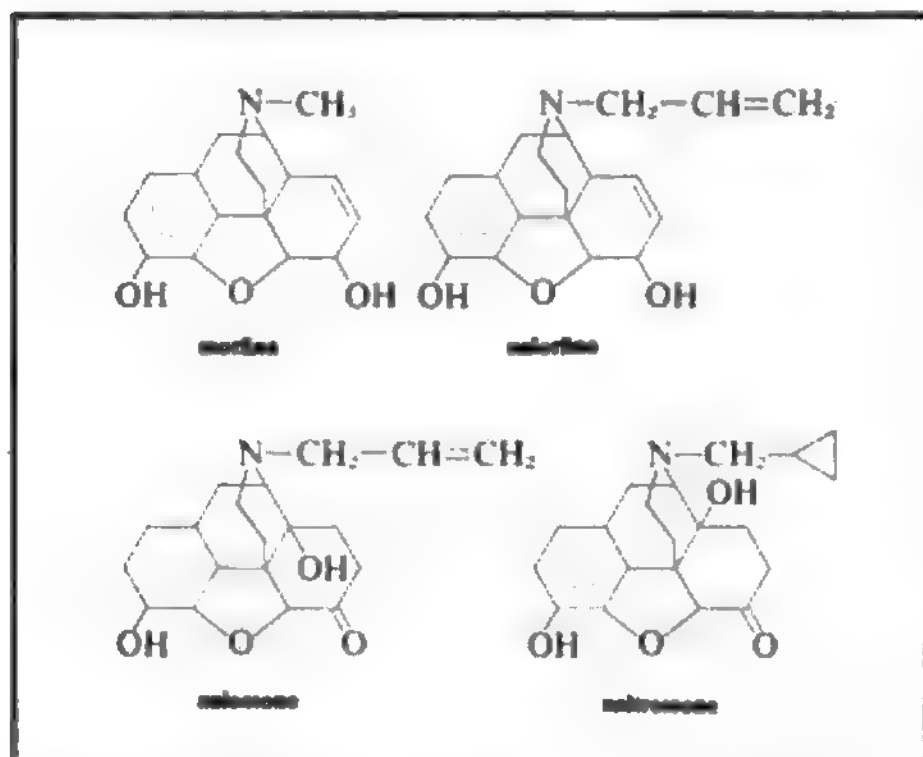



Fig. 1. Morfina e antagonisti correlati: n., nalossone e naltressone.

atomi di carbonio, eventualmente con doppio legame, come un allile, viene considerata ottimale ai fini dell'attività antagonista. La N-allilnormorfina o n., già citata, è paradigmatica in tal senso; tuttavia, questa molecola ritiene ancora in sé, in qualche misura, proprietà agoniste tipiche della morfina, come, ad es., quella analgesica. La ramificazione al secondo carbonio della catena sostituente, oppure la sua ciclizzazione, fornisce qualche vantaggio, mentre, al contrario, con un allungamento si riduce progressivamente l'attività antagonista del composto sino al ripristino completo di tutte le attività agoniste tipiche della morfina. Modificazioni contemporanee di altre parti della molecola della morfina si riflettono anch'esse sulla potenza antagonista: l'N-allilnorossimorfone o *nalossone* e l'N-ciclopropil-metil-norossimorfone o *naltressone*, ottenuti recentemente, sono considerati fra i più potenti antagonisti degli analgesici narcotici sinora realizzati, relativamente puri, nel senso, cioè, di essere molto scarsamente forniti di attività intrinseca, agonista.

Antagonisti omologhi del morfinano

Come è noto, la rimozione del ponte di ossigeno della molecola della morfina fornisce la struttura del morfinano, cui si ricollegano numerosi farmaci analgesici narcotici, prototipo il levorfanolo (fig. 2, *a*). Operando anche in questa serie di farmaci sostituzioni del radicale metilico all'N-piperidinico con un gruppo allilico si ottengono molecole con elevate proprietà antagoniste.

Tuttavia, anche in questi composti, come il *norallillevorfanolo* o *levallorfano* (fig. 2, *a*), le caratteristiche di antagonista non sono mai nettamente disgiunte da quelle intrinseche di agonista.

Antagonisti omologhi del benzomorfano

Un'ulteriore semplificazione della struttura della morfina dà luogo a una serie di oppiacei derivati del benzomorfano (fig. 2, *b*), da cui, sempre per sostituzione del metile all'N-piperidinico con radicali diversi, si ottengono numerosi composti a varia efficacia antagonista. Fra questi sono di notevole interesse la *ciclazocina* (fig. 2, *b*), attiva come antagonista e agonista, e l'N-dimetilallilderivato o *pentazocina* (v.) (fig. 2, *b*), antagonista debole, ma con spiccata azione intrinseca analgesica.

Le indagini sulla chimica degli antagonisti degli analgesici narcotici, iniziate da alcuni decenni, proseguono molto attivamente. Altri composti sono ora in allestimento partendo da strutture già note del tipo «oppiaceo», ma anche da altre radicalmente diverse come benzazepine, aminotetraline, etc., con risultati già molto incoraggianti nella prospettiva di un impiego sperimentale e clinico.

Meritano di essere ricordate, nella più recente ricerca, alcune molecole strutturalmente più complesse del prototipo morfinico, come gli etanoderivati della oripavina-tebaina, fra cui la *diprenorfina* e la *buprenorfina* (Temgesic ®; fig. 3). Di quest'ultima, in particolare, è stato segnalato l'interesse clinico, in quanto agonista-antagonista con potenti effetti morfinosimili (analgesia) in equilibrio con quelli antagonisti nei confronti della morfina stessa.

Uso degli antagonisti degli analgesici narcotici

Per la loro efficacia antagonista, alcuni dei farmaci inclusi in questo gruppo rappresentano gli unici e veri antidoti nell'*intossicazione acuta da oppiacei*, condizione in cui spicca, per pericolosità, la depressione dell'attività respiratoria. L'azione degli antagonisti degli analgesici narcotici nel rimuovere questa sintomatologia è molto pronta,

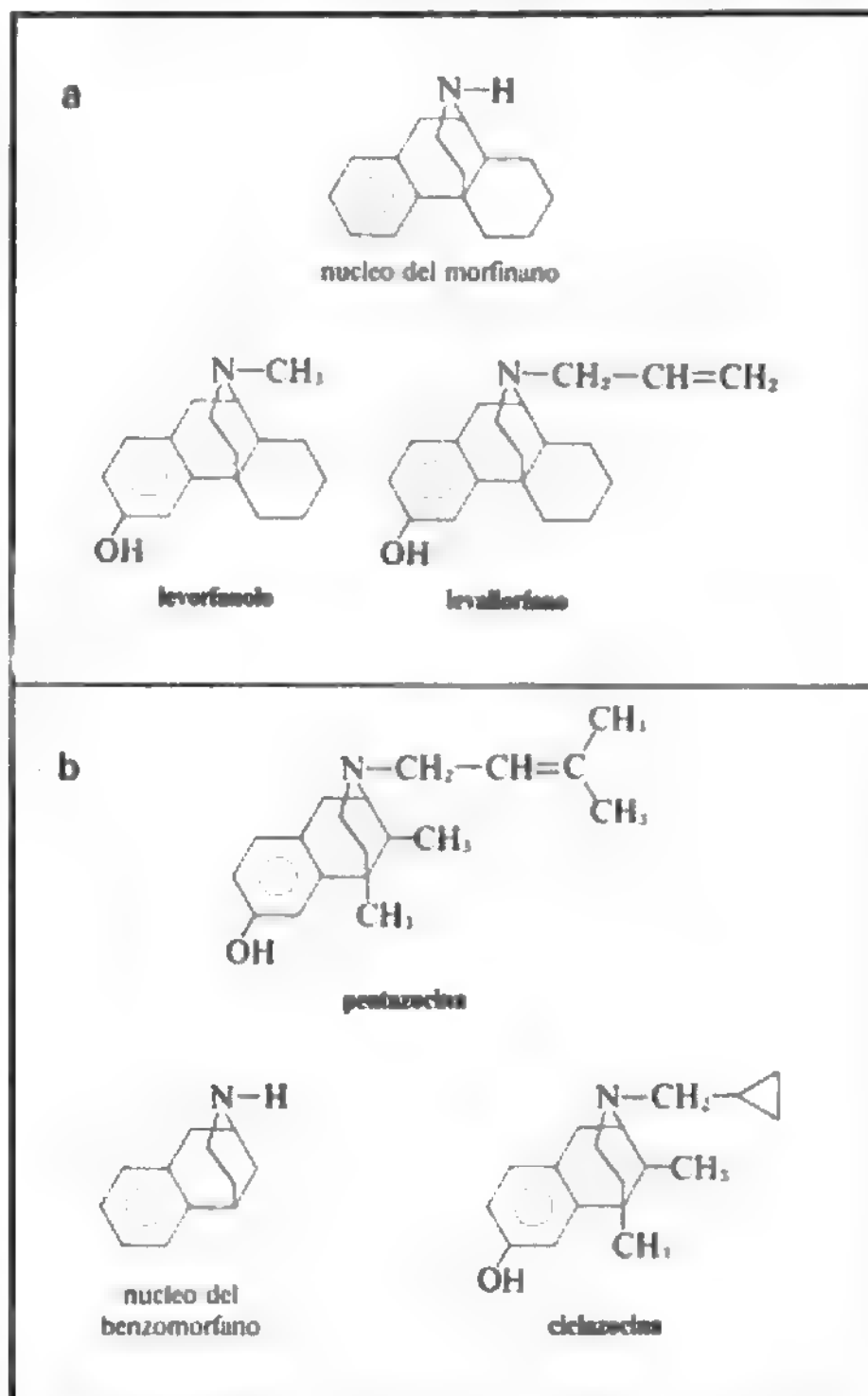



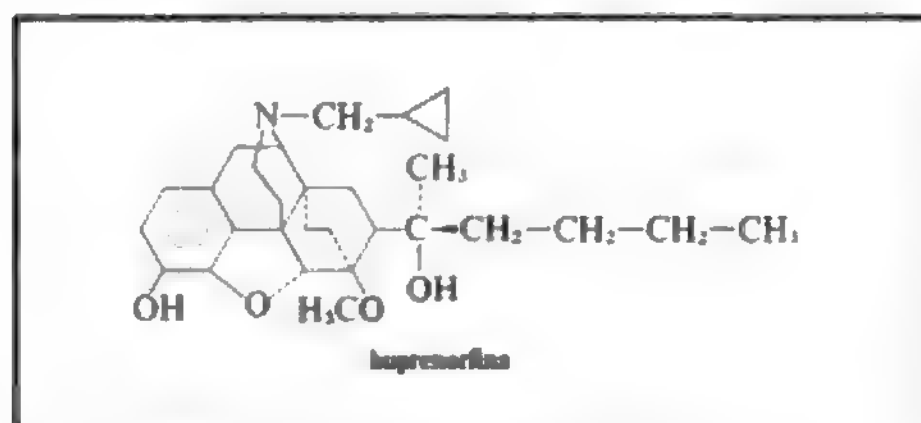
Fig. 2. *a*) Derivati dal nucleo del morfinano: levorfanolo e corrispondente antagonista levallorfano. *b*) Antagonisti derivati dal nucleo del benzomorfano: ciclazocina e pentazocina.

buprenorfina

Fig. 3. Formula di struttura della buprenorfina.

anche se possono essere necessarie ripetute somministrazioni per realizzare completamente lo scopo, dal momento che l'emivita di un antagonista è generalmente più breve di quella dell'oppiaceo.

L'antagonismo è spesso così completo che viene consigliata la massima cautela nella somministrazione di uno di questi farmaci a un soggetto vittima di un sovradosaggio (*overdose*) di narcotico e che sia, nel contempo, dipendente dal narcotico; in tali condizioni, infatti, l'antagonista potrebbe scatenare una sindrome astinenziale acuta.

È per questo motivo che gli antagonisti vengono talora utilizzati come test diagnostico per il *rilevamento di una tossicodipendenza* dagli oppiacei. Nei casi di intossicazione acuta da oppiacei la scelta terapeutica è attualmente orientata verso il nalossone, antagonista relativamente puro e con scarsi effetti collaterali. Infatti altri importanti farmaci del gruppo, come la n. e la ciclazocina, almeno a certe dosi, non solo evidenziano una loro attività intrinseca, ma possono provocare turbe mentali di tipo psicotomimetico.

Anche la pentazocina, già debole antagonista, può dare gli stessi effetti collaterali, e pertanto l'utilizzazione clinica di questo farmaco è solo in riferimento, come del resto avviene per la recente buprenorfina, alla notevole *efficacia analgesica*, propria d'altronde di molecole ad attività miste, antagonista-agonista, in cui sia rilevante quest'ultima componente.

Si è pensato recentemente di utilizzare gli antagonisti nella *riabilitazione* di *soggetti già dipendenti dai narcotici*, in particolare dall'eroina. La selezione è avvenuta ancora una volta in favore di antagonisti considerati relativamente puri, come il nalossone e il naltressone, perché altri, di tipo misto antagonista-agonista, oltre ai citati effetti collaterali, racchiudono in sé, essi stessi, un *potenziale tossicomanigeno*. Tale rischio è emerso chiaramente, ad es., nel corso di terapie protratte nel tempo, a scopo analgesico, con la pentazocina. Una condizione importante per l'impiego degli antagonisti degli analgesici narcotici nella terapia riabilitativa è che il soggetto sia già in fase di «divezzamento» dal narcotico, onde evitare lo scatenamento di una sindrome da astinenza. L'utilità del nalossone e similari antagonisti puri consisterebbe, in definitiva, nel creare una situazione per la quale verrebbe cancellato ogni effetto di soddisfacimento o comunque gratificante prodotto da una somministrazione susseguente di oppiaceo.

Per questo tentativo, ancora agli inizi, di terapia farmacologica delle tossicodipendenze sono in preparazione altre molecole antagoniste degli oppiacei derivate dal nalossone stesso (come il suo estere con l'ac. pamoico) o dal naltressone, ad azione prolungata, e che potrebbero, pertanto, spegnere per giorni la richiesta di droga.

Preparazioni e dosi di nalorfina e nalossone

Nalorfina, N.R.: Norfin. Si usano i sali (HB_2, HCl), solubili in acqua. La dose terapeutica abituale per via parenterale è di 5 mg. La sua principale indicazione è l'intossicazione acuta da oppiacei. La sua durata d'azione è più breve di quella dei narcotici, e pertanto la somministrazione deve essere ripetuta per mantenere l'effetto antagonista su questi ultimi e prevenire/rimuovere gli effetti depressori sul respiro. Tra le reazioni collaterali sono da ricordare gli effetti psicotomimetici (allucinazioni). Deve essere usata con cautela nei soggetti dipendenti dagli oppiacei perché può far precipitare una sindrome astinenziale.

Poiché la n. esibisce proprietà miste, di antagonista-agonista, viene sostituita con sempre maggiore frequenza da un relativamente «puro» antioppiaceo, il *nalossone* (N.R.: Narcan) in fiale da 0,4 mg per uso endovenoso, intramuscolare, sottocutaneo, con durata di azione breve, ca. 2 h. Il nalossone, di per sé, non ha apprezzabile attività farmacodinamica, mentre antagonizza gli effetti degli oppiacei usati a dosi terapeutiche o tossiche. Anche esso può promuovere una sindrome astinenziale nel dipendente dagli oppiacei e svelare una tossicomania. Non provoca effetti psicotomimetici. In considerazione della sua brevità d'azione, la somministrazione del nalossone deve essere ripetuta più volte (v. anche: MORFINA, *intossicazione acuta*; MORFINISMO, *terapia delle sindromi acute: astinenza e overdose*; TOSSICOMANIE).

Per la diagnosi di tossicodipendenza è stato anche proposto il *Naloxone Congiuntival Test* (NCT). Questa procedura, che ha il vantaggio di non provocare la crisi di astinenza, consiste nell'instillare nell'occhio del presunto tossicodipendente qualche goccia di una soluzione di nalossone. In caso positivo si ha una dilatazione pupillare.

Correlazione con le endorfine

Gli antagonisti degli analgesici narcotici hanno contribuito in modo rilevante allo sviluppo della ricerca scientifica. La loro utilità come strumento di conoscenza biologica è pienamente emersa dopo la scoperta dei peptidi oppioidi endogeni o endorfine che il nalossone e il naltressone antagonizzano efficacemente così come fanno con gli oppiacei esogeni, naturali o sintetici. Questi composti, pertanto, vengono comunemente utilizzati per verificare l'implicazione delle endorfine in un determinato processo fisiologico o farmacologico, ed è proprio dalle numerose prove condotte *in vivo* e *in vitro* che è emersa la convinzione che questi peptidi rappresentino un sistema endogeno coinvolto nei processi di omeostasi dell'organismo. Attorno a questa ipotesi si stanno sviluppando, con promettenti risultati, ricerche a livello sperimentale e clinico che vedono utilizzati antagonisti come il nalossone e il naltressone negli stati di *shock* e in *situazioni stressanti* di varia natura.

Al contrario, appaiono sinora deludenti i risultati ottenuti con questi composti nella terapia di certe *malattie mentali* (schizofrenia), nelle quali si era ipotizzato, probabilmente con troppa precipitazione, un coinvolgimento delle endorfine.

V. MORFINOMIMETICI PEPTIDI.

Bibliografia

Braude M. C., May E. L. *et al.* eds., *Narcotic Antagonists*, in *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, vol. 8, 1973, Raven, New York.

Costa E., Trabucchi M. eds., *Neural Peptides and Neuronal Communication*, in *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, vol. 22, 1980, Raven, New York.

Mulé S. J., Brill H. eds., *Chemical and Biological Aspects of Drug Dependence*, 1972, CRC Press, Cleveland.

Way E. L. ed., *Endogenous and Exogenous Opiate Agonists and Antagonists*, 1980, Pergamon, New York.

SERGIO FERRI

NALOSSONE: V. NALORFINA E ANALOGHI; MORFINA; MORFINISMO; TOSSICOMANIE.

NALTRESSONE: V. NALORFINA E ANALOGHI.

NANDROLONE: V. ANABOLIZZANTI FARMACI (I, 1580).

NANISMI RENALI

F. *nanismes rénaux.* - I. *renal dwarfisms.* - T. *Nanismi renales.* - S. *enanismos renales.*

SOMMARIO

Definizione e generalità

È noto da tempo che malattie renali croniche, congenite e acquisite, possono determinare un ritardo o un arresto dell'accrescimento staturale. In passato, il ritardato accrescimento dei bambini uremici è stato affrontato con minore interesse, in quanto l'evoluzione verso l'*exitus* era inevitabile, mentre oggi questo aspetto assume maggiore importanza in quanto le possibilità che un bambino affetto da insufficienza renale cronica possa raggiungere l'età adulta, grazie all'estendersi della dialisi e del trapianto, sono nettamente aumentate. Poiché lo scopo finale del trattamento sostitutivo è la riabilitazione, per un bambino questo non significa solo il ritorno a una attività normale, ma anche il mantenere uno sviluppo e una crescita il più possibile vicino alla norma.

I rapporti tra nanismo e nefropatie potrebbero teoricamente essere di due tipi:

1) entrambi potrebbero dipendere da una o più cause comuni;

2) il nanismo potrebbe essere conseguenza della nefropatia.

La prima ipotesi può essere presa in considerazione, ovviamente, solo per le nefropatie congenite, ed è stata prospettata in passato, ma non ha trovato un sostegno scientificamente valido. L'ipotesi che disfunzione renale e nanismo siano contemporanei e secondari a un'influenza genetica è stata prospettata per il rachitismo ipofosfatemico Vit. D-resistente.

La seconda ipotesi è oggi accettata da tutti, essendo la maggior parte degli AA. concordi nell'affermare che il nanismo è secondario e dipendente dalla malattia renale.

Occorre ancora ricordare che, essendo l'accrescimento una proprietà biologica di base, il ritardo di crescita che si osserva nelle nefropatie dipenderà, oltre che dai vari fattori che verranno esaminati più avanti, dall'interazione di tre fattori principali da non dimenticare:

1) carattere della malattia di base;

2) epoca della vita in cui si manifestano le influenze ritardanti l'accrescimento;

3) potenziale di accrescimento del bambino indipendentemente dalla malattia renale.

Prima di entrare nel merito della frequenza e della patogenesi del nanismo renale è opportuno fornire ancora due definizioni.

Insufficienza renale: alterazione della funzione renale sufficiente a compromettere le funzioni biologiche del bambino, compreso l'accrescimento; l'insufficienza renale può essere di due tipi: *a*) insufficienza glomerulare con filtrato inferiore al 50% della norma; *b*) disfunzione tubulare con acidosi, perdita di sali, perdita del potere di concentrazione. Entrambi i tipi possono essere presenti nello stesso paziente.

Ritardo di crescita: abitualmente definito come una statura al di sotto del 3° percentile. Poiché la malattia renale si può sviluppare, in alcuni bambini, tardi nell'infanzia, dopo un periodo di accrescimento normale, è richiesta una seconda definizione del ritardo di crescita: ovvero accrescimento inferiore al 50% di quello atteso per un anno.

Incidenza

Un ritardato accrescimento è stato osservato in bambini con tubulopatie e normale funzione glomerulare e in pazienti con insufficienza renale di qualsiasi natura. Nell'ultimo decennio il difetto di accrescimento è stato anche descritto in bambini sottoposti a dialisi di mantenimento e dopo trapianto renale. Pertanto il potenziale per una turba dell'accrescimento esiste in tutti gli stadi della malattia renale dall'inizio fino all'insufficienza renale e durante le fasi di trattamento con dialisi e trapianto.

L'incidenza del ritardo di crescita varia, a seconda delle casistiche, dal 36 al 68% dei pazienti; questa percentuale varia anche in relazione all'età dei pazienti e al tipo di malattia renale in causa. La prevalenza e la gravità del nanismo sono maggiori nei bambini con nefropatie congenite rispetto a quanto si verifica in quelli con malattie renali acquisite (fig. 1). La maggior frequenza di nanismo nelle nefropatie congenite potrebbe essere spiegata con una maggiore incidenza di disordini tubulari, con una più lunga durata della malattia renale, e con una aumentata suscettibilità del bambino piccolo alla malattia renale, quando questa agisce nei primi anni di vita, momento in cui l'accrescimento è fisiologicamente maggiore.

La statura finale raggiunta da un bambino affetto da nefropatia dipenderà dal ritmo di crescita relativamente al ritmo di maturazione scheletrica. In un bambino con ritardata maturazione scheletrica, il potenziale per l'ulte-

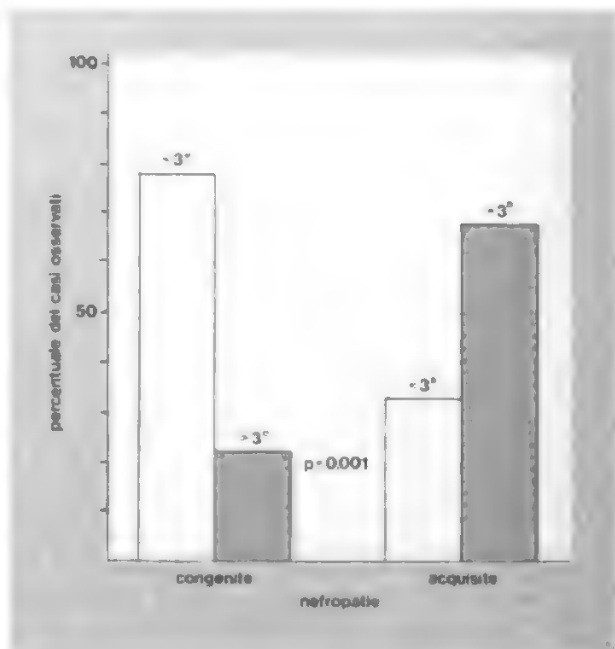



Fig. 1. Ritardo di crescita, espresso da una statura al di sotto del 3° percentile (< 3°), in 88 bambini affetti da insufficienza renale terminale. Sulle ordinate, percentuale dei casi osservati. I pazienti con nefropatie congenite presentano un'incidenza significativamente maggiore ($p < 0{,}001$) di nanismo. (*Osservazione Gusmano*)

Fig. 2. Paziente affetta da cistinosi e grave insufficienza renale cronica: all'età di 7 anni sono presenti nanismo e gravi deformità scheletriche. (*Osservazione Gusmano*).

riore crescita risiede tra quello predicibile per l'età cronologica e quello predetto dalla maturazione scheletrica.

È stato dimostrato in bambini uremici con ritardo di crescita e di sviluppo scheletrico che, successivamente, l'età cronologica e la maturazione scheletrica avanzavano in parallelo; in queste circostanze, un bambino che cresce a un ritmo normale per l'età cronologica ha una perdita progressiva del potenziale di crescita.

Quando l'accrescimento cessa temporaneamente e la maturazione scheletrica continua, vi è un'ulteriore maggiore perdita del potenziale di crescita. Inoltre alla pubertà è stato notato che bambini con ritardo di crescita e di sviluppo scheletrico hanno una rapida maturazione scheletrica con fusione delle epifisi senza un corrispondente aumento in statura, e terminano, così, la crescita.

L'incidenza del nanismo nelle varie forme di malattia renale non è stata completamente studiata; tuttavia vi sono alcuni dati che suggeriscono che bambini con malattia renale dovuta a difetti enzimatici congeniti, come la cistinosi, (fig. 2), possono avere una maggiore incidenza di nanismo rispetto a pazienti con malattie renali acquisite. Inoltre, le malattie renali che colpiscono primitivamente l'interstizio e le strutture tubulari renali causano ritardo di crescita con maggiore frequenza rispetto alle malattie glomerulari primitive.

Patogenesi

La ricerca e la comprensione dei meccanismi che portano al nanismo in corso di malattie renali si sono rivelate estremamente difficili. Numerosi sono i momenti patogenetici implicati nel determinismo del n. r.: alcuni sono certi, mentre altri sono ancora in dubbio e solo ipotizzati; alcuni sono primitivi e altri secondari (tab. I). Tra questi verranno discussi in dettaglio:

a) deficit di concentrazione;
b) acidosi;
c) malnutrizione;
d) osteodistrofia;
e) perdita di sali;
f) anomalie ormonali.

Quale che sia l'importanza dei singoli fattori menzionati, occorre sempre ricordare che il contributo di ogni singolo momento patogenetico varia con il tipo e lo stadio della malattia renale.

Deficit di concentrazione

La compromissione della capacità di concentrare le urine è molto frequente nelle nefropatie, sia in quelle in cui il processo morboso colpisce primitivamente i glomeruli, sia quando sono colpiti i tubuli o l'interstizio. Per cercare di valutare l'incidenza

TAB. I. PRINCIPALI CAUSE DI INSUFFICIENTE ACCRESCIMENTO PONDEROSTATURALE NELLE NEFROPATIE CRONICHE

Ipostenuria
Acidosi cronica
Malnutrizione calorico-proteica
Osteodistrofia
Perdita di sali
Alterazioni endocrine
Alterazioni del metabolismo dei carboidrati e delle proteine
Ipertensione
Anemia
Infezioni croniche

dell'ipostenuria sull'accrescimento sono stati studiati soggetti affetti da diabete insipido nefrogeno pitressino-resistente. Per l'elevato e disordinato *turnover* idrico, questi pazienti sono costretti a ingerire notevoli quantità di acqua a scapito di un adeguato apporto alimentare e, inoltre, preferiscono cibi a basso contenuto di soluti, per cui il loro modesto accrescimento staturale dipenderebbe da un insufficiente apporto calorico.

In corso di insufficienza renale da un punto di vista fisiopatologico, quando un vasto numero di nefroni è distrutto, ciascuna delle unità funzionali residue è sottoposta a un flusso di soluti maggiore del normale e la quantità di soluti da eliminare quotidianamente deve essere disciolta in un volume di acqua maggiore che di norma. Il minimo lavoro osmotico è richiesto nella produzione di urina con osmolarità uguale a quella del filtrato glomerulare, cioè 300 mOsm/l. In ogni caso il deficit di concentrazione non sembra svolgere un ruolo tanto importante quanto si era ritenuto in passato: a questo proposito, considerazioni interessanti originano dallo studio di quanto fisiologicamente si verifica nei primi mesi di vita, periodo in cui a urine con basso peso specifico si associa un ritmo di accrescimento che è il più elevato di tutta la vita.

I dati della letteratura sull'importanza del deficit di concentrazione nella genesi del n. r. sono discordi; vi sono contributi che concludono come un accrescimento normale sia possibile in presenza di ipostenuria, mentre altri sostengono che esiste una correlazione tra deficit staturale e deficit di concentrazione.

Acidosi

Tra i fattori associati con ritardo di crescita nei bambini con malattie renali l'acidosi è preminente.

Il meccanismo con cui l'acidosi altera l'accrescimento non è ancora chiaro. Le spiegazioni avanzate sono state: un effetto del pH agente direttamente sull'interazione ormone-recettore, oppure una perdita secondaria di calcio, potassio e sodio.

La prima ipotesi sembra plausibile da un punto di vista teorico, poiché è noto che il pH ha un effetto specifico sull'attività dell'insulina e di altri ormoni peptidici, particolarmente di quelli che hanno legami sulfidrilici essenziali per l'interazione ormone-recettore.

La seconda possibilità, rappresentata dall'ipovolemia, dal deficit di calcio e dall'ipopotassiemia, è ben nota.

L'importanza dell'acidosi nel determinismo del ritardo di accrescimento è documentata dall'acidosi tubulare idiopatica. A questo riguardo vi sono dati particolarmente interessanti che dimostrano come la correzione dell'acidosi con dosi elevate di alcali da 5 a 14 mEq/kg/*die* permetteva, in bambini affetti da acidosi tubulare tipo 1, una ripresa della crescita e consentiva di raggiungere una statura normale, quando la correzione veniva mantenuta per periodi sufficienti.

Malnutrizione

L'importanza del fattore alimentare sull'accrescimento e sullo sviluppo somatico è ormai ampiamente documentata da numerosi dati.

I rapporti tra apporto alimentare e accrescimento nelle nefropatie non sono ancora stati completamente chiariti. I dati disponibili si riferiscono soprattutto all'apporto calorico e proteico.

Gli studi eseguiti da numerosi AA. avrebbero dimostrato la esistenza, in corso di malattie renali, di una correlazione tra apporto calorico e accrescimento, confermata anche da dati sperimentali.

Simmons e coll. riportarono per primi l'osservazione che l'apporto calorico dei bambini dializzati era abitualmente inferiore a quello raccomandato per l'età e, quando espresso come percentuale delle RDA (*Recommended Dietary Allowances*), si correlava con l'accrescimento. Inoltre, fornendo supplementi dietetici, si osservava un miglioramento della crescita. Una simile correlazione tra apporto calorico e velocità di crescita fu osservata anche da altri, e in particolare in bambini affetti da insufficienza renale cronica in trattamento conservativo. Tuttavia, altri gruppi di ricercatori non sono stati in grado di confermare l'esistenza di rapporti precisi tra apporto calorico e accrescimento. Nell'esaminare questo aspetto, tuttavia, occorre tenere presenti gli stretti legami esistenti tra apporto calorico e metabolismo proteico. Infatti, il metabolismo azotato è strettamente dipendente dall'apporto energetico. Diete con meno di 1,5 g di proteine ogni 100 kcal sono spesso associate a perdita di azoto.

Le anomalie del metabolismo proteico in corso di insufficienza renale non sono ancora ben definite: numerosi enzimi tessutali che regolano il metabolismo degli aminoacidi sono stati riscontrati alterati; la sintesi di proteine muscolari è stata pure riscontrata alterata nei ratti uremici, ma solo quando questi erano mantenuti a digiuno. Inoltre, vi sono turbe dell'aminogramma plasmatico caratterizzate principalmente da una diminuzione degli aminoacidi essenziali e da un aumento di quelli non essenziali. Fino a quando non siano disponibili dati più definitivi può essere consigliabile regolare l'apporto di proteine con la dieta all'apporto calorico; la somministrazione di 2 g di proteine ogni 100 kcal eviterà deficit di proteine e di aminoacidi, specie se la composizione della dieta in aminoacidi essenziali e non essenziali sarà mantenuta equilibrata.

Osteodistrofia

È ormai noto che l'insufficienza renale determina costantemente alterazioni ossee che sono state diffusamente descritte. Le cause più frequenti di osteodistrofia uremica sono rappresentate dalle malattie renali congenite.

Il deterioramento della funzione renale comporta due anomalie fondamentali nei sistemi regolatori del metabolismo minerale: iperattività delle paratiroidi da una parte e anomalie del metabolismo della Vit. D dall'altra (fig. 3).

L'iperparatiroidismo secondario è un tentativo dell'organismo di mantenere l'omeostasi fosfocalcica entro limiti normali; ogni deviazione della calcemia e della fosforemia dalla norma dovrebbe essere evitata onde prevenire l'iperparatiroidismo compensatorio (v. IPERPARATIROIDISMO E IPOPARATIROIDISMO).

Per quanto riguarda le turbe del metabolismo della Vit. D, considerata, a ragione, piuttosto un ormone che una vitamina, esse originano dalla deficitaria idrossilazione a livello renale degli atomi di carbonio in posizione 1 e 24. Ne risulta, in particolare, una deficitaria sintesi di 1,25-diidrossicolecalciferolo e di 24,25-diidrossicolecalciferolo, che svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione del metabolismo del calcio.

Gli studi più recenti sull'accrescimento in corso di nefropatie hanno messo in evidenza come l'osteodistrofia sia tra le cause fondamentali del n. r. I rapporti tra alterazioni del metabolismo calciofosforico, osteodistrofia e ritardo di accrescimento possono essere interpretati in modo diverso: il nanismo sarebbe conseguenza della carenza calcica organica; il nanismo sarebbe dovuto alla perdita renale e al malassorbimento intestinale del calcio; il nanismo sarebbe direttamente dipendente dall'osteodistrofia.

Quale ipotesi si accetti per spiegare il ruolo dell'osteodistrofia nella genesi del n. r. non è importante, ma è essenziale tenere conto dell'importanza di questo fattore anche per le implicazioni di carattere terapeutico che ne conseguono (fig. 4).

Perdita di sali

Il cloruro di sodio è il soluto che determina il volume del liquido extracellulare; la sua ritenzione rispetto all'acqua determina l'osmolarità corporea. La deplezione sodica, pertanto, è sinonimo di deplezione dell'extracellulare o disidratazione. Se la de-

Fig. 3. Quadro radiologico in un caso di osteodistrofia uremica con segni di rachitismo e di iperparatiroidismo. (*Osservazione Gusmano*).

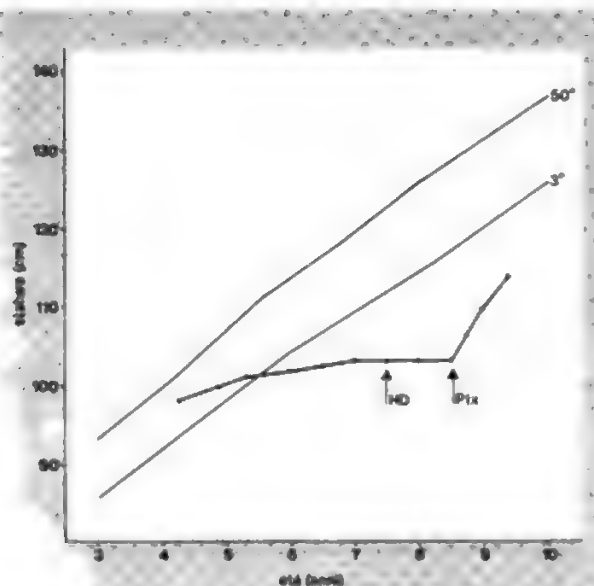



Fig. 4. Curva di accrescimento di una paziente affetta da nefronoftisi, con statura al di sotto del 3° percentile, in cui dopo la paratiroidectomia si è osservata una ripresa della crescita. HD) Inizio del trattamento emodialitico; Ptx) paratiroidectomia. (*Osservazione Gusmano*).

plezione sodica o la disidratazione progressive sono incompatibili con la vita, è invece possibile vivere pur in presenza di una deplezione sodica cronica e stabile; ma in queste condizioni l'accrescimento, che richiede un bilancio del sodio positivo, molto probabilmente non è possibile.

Una grave perdita di sali si verifica in numerose malattie renali, quali: displasia, idronefrosi, nefronoftisi, pielonefrite cronica.

I segni della perdita di sali sono: diminuzione del turgore cutaneo, pressione arteriosa normale o bassa, continua escrezione urinaria di sodio anche in presenza di contrazione del volume extracellulare. Per documentare l'esistenza di una perdita di sali è necessario mantenere i pazienti a una dieta a basso contenuto di sodio (inferiore a 10mEq/*die*) per 3 giorni e osservare se continuano a perdere peso e a eliminare sodio. Questa procedura, tuttavia, è difficile e clinicamente pericolosa. Più comunemente è possibile confermare il sospetto di deplezione sodica supplementando la dieta in cloruro di sodio e valutando se si determina una diminuzione dell'azotemia, un aumento di peso e, in alcuni casi, un migliorato apporto alimentare e una ripresa dell'accrescimento.

Il meccanismo per cui la deplezione sodica o la disidratazione interferiscono con l'accrescimento non è chiaro. La crescita del tessuto connettivo e della cartilagine implica una ritenzione di cloruro di sodio: la contrazione del volume extracellulare può inibire direttamente questo processo. La disidratazione cronica, inoltre, può anche inibire l'attività fisica, il senso di benessere e l'appetito.

Anomalie ormonali

Le anomalie ormonali nei bambini con malattie renali sono state solo occasionalmente correlate con l'accrescimento. Le principali turbe ormonali osservate in corso di uremia, quali iperinsulinemia e resistenza all'azione dell'insulina, aumento dei livelli di HGH (fig. 5), aumentata produzione di cortisolo, sono state anche osservate in corso di malnutrizione.

Alcune delle alterazioni endocrine dell'uremia sono direttamente attribuibili alla ridotta clearance metabolica degli ormoni peptidici risultante dalla riduzione della funzione renale.

Alcuni effetti della disfunzione endocrina, quale, ad es., l'intolleranza ai carboidrati, sono rapidamente risolti dalla dialisi, suggerendo l'ipotesi che ne siano causa tossine uremiche dializzabili. È probabile che alcune delle alterazioni endocrine siano indotte da disordini nutrizionali, particolarmente da deficit calorico, mentre *è certo* che altre turbe endocrine sono direttamente attribuibili all'uremia di per sé. Fino ad oggi una precisa separazione di queste alterazioni non è stata fatta.

Infine, per l'importanza che hanno nell'accrescimento, meritano un breve cenno le somatomedine, che mediano gli effetti dell'ormone della crescita sulla cartilagine. Le somatomedine, valutate con metodo biologico, che utilizza l'incorporazione del solfo nella cartilagine, sono state riscontrate basse nei bambini con insufficienza renale sia in trattamento conservativo sia in trattamento dialitico, mentre tornavano alla norma dopo trapianto renale. Utilizzando un metodo di dosaggio radiorecettoriale i livelli di somatomedine risultavano normali nei bambini con insufficienza renale lieve, elevati nei soggetti con più grave riduzione della funzione renale, e i livelli maggiori si riscontravano nei pazienti sottoposti a trattamento emodialitico. Era inoltre possibile, sempre utilizzando il metodo di dosaggio radiorecettoriale, con cui viene dosata non l'attività biologica delle somatomedine ma la quantità di queste nel sangue, evidenziare una correlazione tra livelli di somatomedine e accrescimento nei bambini uremici. È stata pertanto avanzata l'ipotesi dell'esistenza di un inibitore non dializzabile nel siero dei soggetti uremici, capace di alterare le funzioni biologiche delle somatomedine.

Trattamento

Da quanto esposto si può comprendere che possono essere fornite solo alcune raccomandazioni terapeutiche in quanto una vera e propria terapia del n. r. non esiste. Regola generale è il trattamento della malattia di base con l'adozione di tutte le misure necessarie nel tentativo di prevenire le complicanze della sindrome uremica. Inoltre, si dovrebbe tendere ad una prevenzione del ritardo di crescita, specie quello che si determina nei primi anni di vita, che nella massima parte dei casi non viene più recuperato e quindi sembra cruciale nel determinismo della statura finale.

I consigli ai quali attenersi possono essere riassunti nel modo seguente:

a) la dieta dovrà fornire un apporto calorico sufficiente a permettere la crescita, senza peraltro forzare l'alimen-

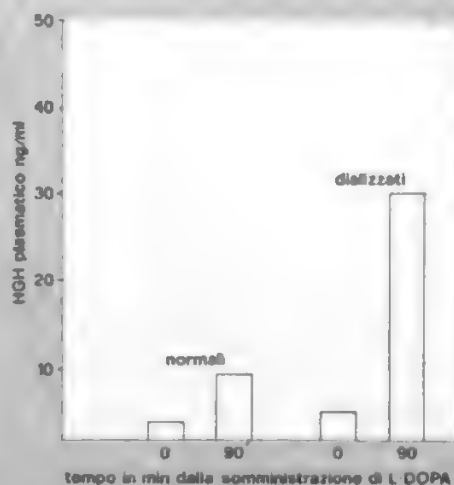



Fig. 5. Alterata secrezione di ormone della crescita (HGH) ed esagerata risposta al test di stimolazione con L-DOPA in 18 pazienti sottoposti a trattamento emodialitico. (*Osservazione Gusmano*).

tazione. È necessario non applicare diete troppo severe e ogni sforzo dovrà essere fatto per fornire una dieta il più possibile equilibrata. L'apporto calorico consigliato sarà di ca. 100 kcal/kg/*die*, con quantità minori per i bambini più grandicelli, e l'8% delle calorie sarà fornito come proteine ad alto valore biologico;

b) il trattamento dell'osteodistrofia dovrebbe iniziare precocemente prima che siano riscontrabili alterazioni radiologiche. L'adeguatezza degli apporti di Vit. D o analoghi della Vit. D sarà controllato con valutazioni seriate della calcemia, della fosfatasi alcalina e del grado di iperparatiroidismo;

c) la correzione dell'acidosi, se poco utile nell'uremia, è estremamente utile quando si trattano le forme di acidosi tubulare; possono essere richieste dosi elevate di alcali, da 5 a 15 mEq/kg/*die*;

d) i pazienti con diabete insipido nefrogeno o grave idronefrosi possono incorrere in un basso apporto calorico per il frequente vomito che origina dall'abbondante ingestione di acqua: in questi casi, l'uso di cibi a basso contenuto di soluti e l'uso di un diuretico può migliorare la situazione e consentire una ripresa dell'accrescimento.

V. anche: FANCONI - DE TONI - DEBRÉ, SINDROME DI (VI, 668); LOWE, SINDROME OCULOCEREBRORENALE DI (VIII, 2382); NANISMO.

Bibliografia

Betta P. R., White R. H. R., *Nephron*, 1976, **16**, 325.
Broyer M., Kleinknecht C. *et al.*, *Acta Néphrol. Hôp. Necker*, 1979, Flammarion, Paris, p. 157.
Gusmano R., Perfumo F. *et al.*, *Minerva Nefrol.*, 1975, **22**, 71.
Holliday M. A., in Edelmann C. M. ed., *Pediatric Kidney Disease*, I, 1978, Little, Brown, Boston, p. 331.
Piel C. F., Roof B. S., in Rubin N. E., Barratt T. M., *Pediatric Nephrology*, 1975, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 740.
Simmons J. M., Wilson C. J. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1971, **285**, 653.
Stickler G. B., *Pediatr. Clin. North Am.*, 1976, **23**, 885.

ROSANNA GUSMANO E FRANCESCO PERFUMO

NANISMO

F. *nanisme*. - I. *nanism*. - T. *Nanismus*; *Zwergwuchs*. - S. *enanismo*.

SOMMARIO

Definizione e cenni storici

La definizione di nanismo, in apparenza semplice, presenta invece non poche difficoltà quando si vogliano stabilire i limiti staturali minimi sotto i quali si può parlare di n. Innanzi tutto, conviene ricordare che l'immagine del nano, come si affaccia alla nostra mente, è quella tipica del «fenomeno» che si esibisce nei circhi o nelle fiere; ma questa immagine solo in parte risponde al vero. Oltre a questi soggetti, il n. abbraccia una gamma di taglie ipostaturali che, dal grado estremo del n. tradizionale, sfumano gradatamente verso livelli staturali relativamente sempre più alti, fino a congiungersi con quelli dei soggetti semplicemente di «bassa statura» (Isidori). D'altronde non conviene adottare confini staturali troppo rigidi, anche perché ciascuno di essi sarebbe valido solo per individui di un determinato ceppo etnico e di pari età e sesso. L'applicazione di criteri statistici nella medicina moderna ci aiuta a dare una misura più precisa dei limiti staturali del n.: per generale convenzione la bassa statura patologica è quella che cade sotto il 3° percentile per un determinato ceppo etnico, in soggetti della stessa età e sesso. Ciò significa che il 97% dei soggetti di un determinato gruppo etnico presenta una statura media normale, mentre il 3% è sotto la media. Volendo, si potrà poi quantificare l'entità del deficit staturale: per Patrono, tale deficit sarebbe maggiore del 40% nel n. e solo del 20% nella semplice iposomia staturale. Tuttavia, la tendenza odierna è quella di rinunciare a un limite staturale, espresso in cm, caratteristico del nano; pertanto, sono criticati quegli AA. che, come Schiassi, pongono tale limite a 100 cm o, come Bollinger, a 106 cm, Boeck a 113,7 cm, Rautman a 150 cm e Günther a 130 cm. Solo le misure proposte da Schiassi riguardano i n. dell'età infantile; tutte le altre si riferiscono ai n. dell'età adulta. A questo proposito va ricordato che l'età di 25 anni è considerata l'estremo limite consentito all'accrescimento staturale del nano ed è maggiore di alcuni anni rispetto ai limiti medi normali, che sono il 18° anno per la donna e il 21° anno per l'uomo. Ma, opportunamente, Günther ha spostato a 25 anni il termine medio della crescita staturale del nano perché in esso l'accrescimento staturale, pur deficitario, può lentamente proseguire oltre i normali limiti di età, o può addirittura riaccendersi anche dopo i 30 anni.

In conclusione, noi riteniamo che una definizione del n., valida anche per l'ipoevolutismo staturale, possa esprimersi così: «Il n. è un'anomalia della crescenza essenzialmente contrassegnata da salienti alterazioni minorative dello sviluppo staturale tali da cadere sotto il 3° percentile; tale limite convenzionale è valido per i soggetti della stessa età e sesso appartenenti a un identico gruppo etnico». Dalla definizione deriva l'importanza di disporre di carte antropometriche standard per ogni gruppo etnico. Per una popolazione così disomogenea come quella italiana sono state opportunamente compilate da Guerci e Germanà tabelle delle medie staturali per i singoli gruppi etnici italiani. Comunque, a nostro avviso, il limite staturale del n. dovrebbe iscriversi fra i 100 e i 130 cm, almeno per quanto riguarda i gruppi etnici mediterranei.

I primi studi intorno al n. si debbono a Lorain (1871), a Schaafhausen (1882) e a Paltauf (1891). Nello scheletro di un nano, Schaafhausen rilevò la mancata saldatura delle cartilagini epifisarie; a breve distanza di tempo, Paltauf compì il primo esame autoptico di un nano. Pochi anni dopo (1900), Hutchinson e Benda richiamarono l'attenzione sulla ghiandola pituitaria nella patologia del n. e intanto Hansemann (1902) tracciava di esso il primo organico inquadramento nosologico. Negli anni seguenti, la genesi ipofisaria del n. ebbe conferme sempre più numerose (Levi, 1908; Erdheim, 1916), anche mediante la riprova sperimentale che l'ipofisectomia inibisce la crescita. Infine, Evans e Long (1921) dimostrarono che estratti salini di preipofisi stimolano l'accrescimento e indicarono così la via che ha consentito di isolare l'ormone somatotropo (Li, Evans e Simpson).

Classificazione

Non facile è dunque la definizione del n., ma ancora più difficile ne è la classificazione. Infatti, ogni studioso del n. ha proposto personali classificazioni e definizioni, sì che inevitabilmente, si è creata molta confusione, aggravata, poi, dalla disparità della terminologia proposta per definire singoli tipi di n., come si vedrà in seguito. Tra le molteplici classificazioni esistenti ve ne sono alcune di un'estrema semplicità, come quella di Bonati che, privilegiando il criterio terapeutico, propongono di considerare

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DEI NANISMI-IPOEVOLUTISMI

Nanismi-ipoevolutismi primitivi o idiopatici

a) Nanismo-ipoevolutismo, «bassa statura», costituzionale familiare
b) Nanismo-ipoevolutismo, «bassa statura», costituzionale sporadico
c) Nanismo intrauterino o primordiale

Nanismi-ipoevolutismi secondari

Nanismi endocrinopatici:
per difetto di funzione: ipofisi-ipotalamo; tiroide; paratiroidi
per eccesso di funzione: surreni; gonadi

Nanismi psicopatologici:
nanismo «da privazione affettiva»

Nanismi genetici-malformativi:
osteocondropatie
sindrome di Turner
progeria
nanismo di Cockayne
nanismo di Rubinstein-Tabyi

Nanismi visceropatici-dismetabolici:
da: pneumopatie, nefropatie, cardiopatie, gastroenteropatie, emopatie, neuropatie, tossinfezioni croniche, mucopolisaccaridosi, chetoacidurie, aminoacidurie

solo due tipi di ipostaturalità: *a)* non curabili, *b)* curabili, o comunque trattabili. Esistono per contro altre classificazioni molto complesse e dettagliate, come quella di Felson che enumera ben 200 tipi di n. identificabili sulla sola guida delle alterazioni radiologiche.

Noi riteniamo che ancor oggi qualunque classificazione del n. può essere solo provvisoria, date le molte lacune ancora da colmare, nonostante i progressi continui delle nostre conoscenze. Per questo motivo riteniamo di poter ammetere, allo stato attuale delle nostre cognizioni, e in via puramente orientativa, due grandi categorie di n.: i n. e ipoevolutismi primitivi, o idiopatici; e i n. e ipoevolutismi secondari, entrambi divisibili in sottogruppi, secondo il seguente schema, che si rifà in parte ai criteri classificativi di Isidori (tab. I).

Criteri diagnostici

Anamnesi: l'anamnesi familiare dei n. e degli ipoevolutismi staturali può orientare sulla genesi costituzionale e psicopatologica, indagando sulla statura raggiunta dai genitori, dagli ascendenti e dai collaterali e sull'ambiente sociale in cui vive il bambino.

L'*anamnesi patologica* dovrà portare l'attenzione, non solo sulle malattie del bambino (è noto infatti che qualunque malattia contratta nell'infanzia può sfociare in alterazioni o arresti della crescita), ma anche su eventi morbosi che abbiano colpito la madre durante la gravidanza (tipica la rosolia) e sulla preesistenza di tossinfezioni croniche, tutte possibili cause di n. intrauterino o più tardivo. Anche una microsomia presente alla nascita depone per una forma di n. intrauterino.

L'*esame obiettivo* permette spesso un rapido giudizio sull'armonia o, invece, sulla disarmonia del n., quale si ha nelle molteplici varietà di osteocondropatie, e il rilievo di malformazioni meno appariscenti. È però necessario, per un più sicuro accertamento, studiare le misure antropometriche relative ai vari segmenti del corpo e ai loro reciproci rapporti — per es., tra la lunghezza del tronco e quella degli arti inferiori — a testimonianza di infantilismo. Ma, ovviamente, il dato fondamentale è il riscontro dell'altezza del soggetto e del relativo deficit staturale, o cosiddetto «scarto negativo» in confronto alla statura media dei coetanei, servendosi di apposite tavole. In tutti i casi si dovranno comunque valutare alcuni parametri atti a precisare le alterazioni della crescita. Tra questi i principali sono:

1) *età anagrafica*: che va in genere comparata con tutti gli altri indici;
2) *età staturale*: indica la statura del soggetto in esame in confronto alla media staturale dei coetanei;
3) *età ossea*: si calcola su tabelle realizzate in base a reperti radiologici che riportano l'età di comparsa dei vari centri di ossificazione e della saldatura delle epifisi;
4) *velocità di crescita*: anche per calcolare questo parametro vi sono apposite tabelle. Viene considerata anormale una velocità di crescita inferiore ai 4 cm/anno nel periodo compreso fra i 2 anni di età e la comparsa della pubertà (tab. II).

I valori dell'età staturale e dell'età ossea permettono di costruire la «curva di accrescimento» di più stretta pertinenza auxologica, che esprime esattamente le modalità e le alterazioni della crescita (v. anche: AUXOLOGIA; AUXOPATIE). Per quanto concerne la semeiotica endocrina e funzionale del n., i test da usare sono gli stessi normalmente utilizzati nella valutazione della funzionalità delle ghiandole endocrine presumibilmente interessate (tab. II). Si rimanda perciò alle voci IPOTALAMO; IPOFISI; TIROIDE; SURRENALI GHIANDOLE.

Nanismi e ipoevolutismi primitivi

Bassa statura costituzionale. – È appannaggio di soggetti che appartengono a gruppi familiari, nei quali la bassa statura è spesso presente in uno o in ambedue i genitori. Non si rileva alcun dato patologico: in partico-

TAB. II. INDAGINI CLINICO-LABORATORISTICHE NEI CASI DI NANISMO

Esame obiettivo Valutazione auxologica	Indagini radiologiche	Indagini ormonali	Altre indagini
misure antropometriche velocità e curve di accrescimento ponderostaturale	cranio (sella turcica) ossa lunghe età ossea	GH basale e dopo stimolo test di sensibilità periferica al GH somatomedine ACTH basale e dopo stimolo TSH, T_3, T_4 gonadotropine	emocromo esame feci test di malassorbimento funzionalità renale ricambio minerale metabolismo aminoacidi mappa cromosomica

lare, la funzionalità ipofisaria è normale e del pari normali sono lo sviluppo mentale e sessuale. Soltanto la crescita è deficitaria con un indice che rimane sotto i 4 cm/anno e si conclude con una precoce saldatura delle epifisi.

Bassa statura costituzionale sporadica. – Può talvolta comparire in forma sporadica, anziché familiare, ma per il resto non differisce in nulla dalla forma sopra descritta. Queste due forme non risentono di alcuna terapia.

Nanismo intrauterino o primordiale. – Come si è accennato in precedenza, nella trattazione dei n. da parte dei diversi AA. si è rilevata una certa confusione, alla quale concorre anche la diversa interpretazione della terminologia adoperata per definire un singolo tipo di n. È questo il caso del n. primordiale o intrauterino; esso è stato interpretato da uno degli scriventi (Fiaschi) come una forma familiare ed ereditaria di n., iniziatasi nella vita intrauterina, ma esente da qualsiasi difetto somatico e psichico. Secondo Boscherini il n. primordiale sarebbe una forma sporadica, non dipendente da alterazioni cromosomiche o da altre cause note, ma associata a svariati difetti congeniti e a deficit mentale. Root intende per n. primordiale qualunque ritardo di crescita che abbia avuto inizio nella vita intrauterina. Per Williams l'espressione di «n. primordiale» significa solo che non si conosce l'etiologia del deficit di crescita, presente fin dalla nascita, e ammette sia le forme limitate al solo n., sia quelle accompagnate da altre anomalie somatopsichiche. Comunque lo si voglia interpretare, il n. primordiale — che noi preferiremmo chiamare intrauterino perché in sostanza tutti gli AA. concordano sull'inizio del deficit staturale durante la vita fetale — è contrassegnato dalla lentezza di crescita rilevabile già nella prima infanzia. Lo sviluppo sessuale e la maturazione epifisaria avvengono, tuttavia, come di norma e non sono dimostrabili alterazioni endocrine. Anche per questo tipo di n. non esiste terapia.

Nanismi secondari

Nanismi endocrinopatici

1. *Nanismo ipopituitarico.* – Ci sembra opportuno premettere un chiarimento di ordine semantico sull'uso delle locuzioni: «nanismo», infantilismo, nanoinfantilismo che compaiono di frequente quando si parla di n.; infatti queste espressioni vengono spesso considerate equivalenti, e di conseguenza adoperate in modo indiscriminato. L'esatto concetto di crescita implica invece la necessaria distinzione tra n. (difetto staturale e, entro certi limiti, anche ponderale del soma) e infantilismo (difetto di maturazione somatica, sessuale e psichica, ma non staturale), onde attributi morfologici e caratteri psichici e sessuali di fanciullo o di adolescente sopravvivono in soggetti di età più avanzata. Per contro, il semplice difetto staturale che contrassegna il n. può accompagnarsi addirittura a precocità ed esuberanza sessuali. È vero, peraltro, che nello stesso soggetto possono coesistere i motivi che portano al n. e quelli che determinano l'infantilismo, sicché spesso si disegnano quadri di nanoinfantilismo (Benedetti e Fiaschi). Vedremo più avanti che per gli stessi concetti ora esposti sono state adottate altre denominazioni.

Il n. ipopituitarico è assai difficile da distinguere da quello ipotalamico, e perciò si preferisce oggi parlare di n. ipotalamo-ipofisario, separando un n. da ipopituitarismo globale da quello dovuto a ipopituitarismo parziale. Le due forme differiscono tra loro per il mancato sviluppo dei caratteri sessuali nell'ipopituitarismo globale, mentre lo sviluppo sessuale è normale nella forma parziale. Particolari denominazioni sono state coniate per designare questi due tipi di n.: si parla di *ateliosi asessuale* nel deficit ipofisario globale e di *ateliosi sessuale* nel deficit ipofisario parziale. La parola *ateliosi* significa, etimologicamente, 'incompletezza' e si riferisce al difetto staturale e non allo sviluppo sessuale.

Merimée ha distinto quattro tipi di ateliosi sessuale a seconda del comportamento del GH (*Growth Hormone*: ormone dell'accrescimento);
tipo 1°: carenza isolata di GH con buona risposta terapeutica al GH esogeno;
tipo 2°: anomalia molecolare del GH;
tipo 3°: presenza di GH, ma carenza di somatomedina (n. di Laron);
tipo 4°: presenza di GH con resistenza periferica all'ormone (come nei pigmei, per la mancanza di recettori e fors'anche di somatomedina).

Etiopatogenesi. – Un terzo circa dei casi di n. ipopituitarico è sostenuto da un craniofaringioma o da un adenoma dell'ipofisi; in un altro terzo si ha deficit isolato di GH, il quale potrebbe dipendere o da una lesione ipofisaria o da un danno ipotalamico, consistente sia in eccessiva produzione di somatostatina sia nella mancanza di GRF (v. IPOTALAMICI FATTORI). Vi sono infine dei casi nei quali non è dato di rilevare nessuna lesione, il che rende la diagnosi etiopatogenetica assai ardua (tab. III).

Da un punto di vista patogenetico i n. da difetto di ormone somatotropo possono essere classificati in n. a Gh ridotto e n. a GH normale o elevato (tab. IV) (Isidori, 1977).

Sintomatologia. – Il difetto staturale incomincia a farsi evidente verso i 2-3 anni. Le stigmate principali sono costituite da una certa immaturità dei tratti del volto curiosamente unita a contemporanei segni di senilità. Le proporzioni corporee sono perfettamente conservate, cosicché si parla comunemente di n. armonico, nonostante una certa piccolezza delle estremità (*acromi-*

TAB. III. ETIOPATOGENESI DELLE TURBE DELL'ACCRESCIMENTO STATURALE DI ORIGINE IPOTALAMO-IPOFISARIA

A) Origine ipotalamica
- I. Congeniti
  - assenza di fattori liberanti
  - eccesso di fattori inibenti
  - craniofaringiomi
  - sindrome della linea mediana
- II. Acquisiti
  - infezioni (meningiti-encefaliti)
  - neoplasie
  - granulomi
  - traumi
  - carenze affettive
- III. Idiopatici

B) Origine ipofisaria
- 1. Primitivi
  - I. Congeniti
    - assenza dell'ipofisi o delle cellule GH-secernenti
    - insensibilità ai fattori liberanti
  - II. Acquisiti
    - insufficienza vascolare (da traumi, ipotensione, vasculiti)
    - neoplasie
    - aneurismi
    - granulomi
  - III. Idiopatici
- 2. Secondari a turbe ipotalamiche

TAB. IV. CLASSIFICAZIONE PATOGENETICA DEGLI IPOSTATURALISMI DA «DIFETTO» DI SOMATOTROPO
(da Isidori, 1977)

GH ridotto	con risposta ai test di stimolo	minusvalenze ipofisarie idiopatiche	
		elevazione della soglia di risposta	
	senza risposta ai test di stimolo	difetto ipotalamico (mancanza di GRF o eccesso di GIF)	
		e/o	
		difetto ipofisario grave	organico
			idiopatico
GH normale o elevato	mancata risposta periferica	deficit genetico della cartilagine	
		deficit di somatomedina	
	anomalie molecolari		
	autoimmunizzazione		

cria). L'accrescimento scheletrico è ritardato e la statura finale raggiungibile può oscillare fra i 100 e i 140 cm (fig. 1). Se esistono lesioni organiche dell'ipofisi di natura tumorale si faranno evidenti nel corso della malattia i segni relativi, come l'allargamento della sella turcica, l'ipertensione endocranica, etc. L'intelligenza è del tutto normale, ma possono disegnarsi sindromi psiconevrotiche riconducibili al complesso di inferiorità causato dalla bassa statura. Lo sviluppo sessuale è regolare nei casi di deficit isolato del GH.

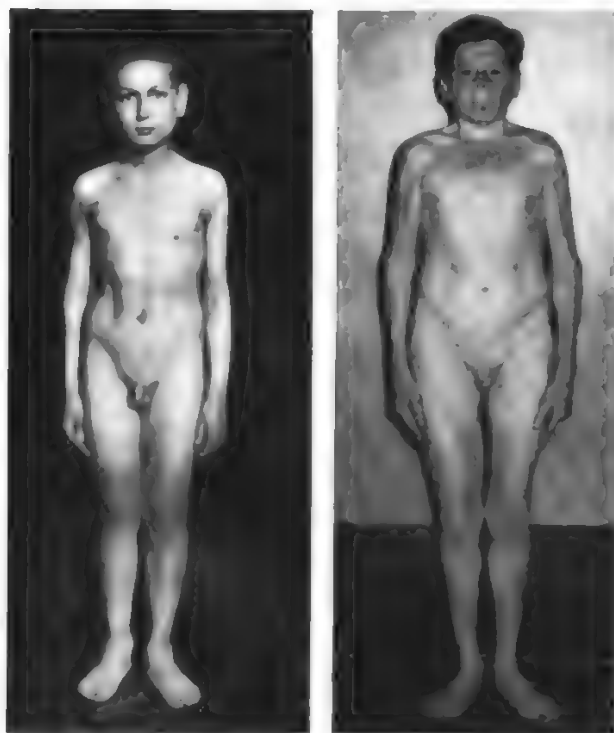



Fig. 1. Nanoinfantilismo diencefaloipofisario. *A sinistra*, soggetto di 17 anni (peso 38 kg, statura 134 cm). *A destra*, soggetto di 41 anni (peso 52 kg, statura 139 cm). (*Originali dell'A.*).

Diagnosi. – La diagnosi di n. ipofisario da deficit di GH riposa essenzialmente sulle indagini di laboratorio. Il dosaggio radioimmunologico del GH può dare indicazioni orientative: nel soggetto adiposo e a digiuno da 10-12 h il tasso circolante di GH è, secondo Larizza, inferiore a 3 ng/ml con una secrezione totale nelle 24 h di 0,75-3 mg. Il tasso di GH aumenta dopo digiuno protratto fino a 50-60 ng/ml e durante il sonno profondo.

Secondo Cassano i valori basali del GH sono compresi tra 1 e 5 ng/ml. Importanza fondamentale nello studio delle ipostature da malattie adenoipofisarie hanno le prove di funzionalità dell'ipofisi anteriore che comportano la stimolazione e l'inibizione del GH stesso; infatti non è sufficiente il semplice dosaggio radioimmunologico del GH, ma occorre praticare le prove di stimolazione e se almeno due di queste sono negative la diagnosi di ipopituitarismo da deficit di GH è praticamente sicura (tab. II). V. anche: IPOFISI, *semeiotica*; IPERPITUITARISMO E IPOPITUITARISMO.

La diagnosi differenziale è relativamente facile nei confronti dei n. endocrini secondari a lesioni di altre ghiandole e di quelli non endocrini.

Consideriamo adesso brevemente altre varietà significative di *n. endocrini*.

2. *Nanismo ipotiroideo.* – È questa un'iposomia prevalentemente staturale senza o con modesto ipoevolutismo sessuale, con l'impronta somatica e psichica del tipo mixedematoso, anche con cretinismo.

3. *Nanismo ipoparatiroideo.* – È stato descritto da Pende, Introna e De Candia e sarebbe contrassegnato da alterazioni scheletriche (*rachitis tarda*?), dentarie e da tipici accessi di tetania paratireopriva.

4. *Nanismo da iperfunzione dei surreni o delle gonadi.* – Si concreta nel cosiddetto *n. ipergenitalico.* L'iperincrezione di ormoni sessuali, sostenuta da tumori iperfunzionanti delle gonadi o dei surreni, sollecita la precoce saldatura delle cartilagini epifisarie. Si ha bassa statura con spiccata brevità degli arti inferiori; gli apparati scheletrico e muscolare sono ben conformati e robusti; la maturazione sessuale è precoce ed esuberante, ma destinata a rapido esaurimento.

5. *Nanismo psicopatologico.* – È una forma di n. transitorio, a diversa eponimia, detto comunemente da «privazione o carenza affettiva» (tab. III). Fu segnalata e ben

descritta da Powell che la interpretò come un ipopituitarismo «funzionale»; e infatti si accompagna a deficit transitorio di GH. I bambini che ne sono affetti presentano polifagia e polidipsia associate a immaturità del linguaggio e di comportamento. Ma soprattutto l'ambiente in cui vivono questi bambini è contrassegnato dalla mancanza dell'affetto materno; basta infatti il solo cambiamento di ambiente perché la secrezione del GH, e con esso la ripresa della crescita, ritornino normali.

Nanismi genetici-malformativi

1. *Osteocondropatie.* – Questi tipi di n. sono trattati nella voce CONDRO-OSTEODISPLASIE GENOTIPICHE.

2. *Sindrome di Turner.* – In questa sindrome, propria del sesso femminile, il difetto staturale è notevole e si accompagna ad ipoplasia genitale primitiva. Vi è amenorrea, assenza dei caratteri sessuali secondari, malformazioni congenite multiple (*pterygium colli*, gomito valgo, etc.); coesistono ipergonadotropinuria ed ipoestrogenuria. V. anche: GONADICHE DISGENESIE.

3. *Progeria.* – È caratterizzata da n. dall'aspetto senescente, associato ad altre anomalie: calvizie, atrofia della pelle e del tessuto adiposo, osteoporosi ed ipercolesterolemia. Vi è precoce arteriosclerosi, e la morte è in genere dovuta a trombosi delle coronarie (v. PROGERIA).

4. *Sindrome di Cockayne.* – È una rara forma di n. con atrofia retinica, sordità e deficit mentale.

5. *Nanismo di Rubinstein-Tabyi.* – In questa sindrome si rilevano, oltre al n., un grave deficit mentale, anomalie delle dita, e altre malformazioni congenite più rare.

Nanismi visceropatici e dismetabolici

Ritardi e deficit staturali possono comparire nel decorso cronico di disparate visceropatie e/o malattie metaboliche insorte nell'infanzia. La patogenesi sarebbe riconducibile ad alterazioni dell'attività condrocitica e a disordini indotti dalla malattia fondamentale sulle cartilagini di accrescimento. Ciò accade nelle nefropatie croniche, nelle cardiopneumopatie e nelle emosplenopatie croniche. Nel gruppo delle malattie gastroenteriche e da malnutrizione, oltre al disturbo dell'attività condrocitica, sarebbe pure in atto un'alterazione del collagene presente anche in talune emopatie e pneumocardiopatie (Cheli).

Le pneumopatie più spesso congiunte con ritardi di crescita sono le flogosi croniche, l'asma bronchiale, la sindrome di Hamman-Rich e la mucoviscidosi.

Tra le nefropatie, sono soprattutto quelle tubulari a incidere sull'accrescimento, mentre assai meno coinvolte sono le nefropatie glomerulari (v. NANISMI RENALI). Qualunque cardiopatia cronica congenita o acquisita è capace di alterare la normale crescita.

Tra le malattie dell'apparato digerente, possono indurre ipostaturalità le sindromi da malassorbimento e, in particolare, il morbo celiaco.

Frequentemente le epatopatie croniche congenite ed acquisite si accompagnano a n.; anche la mucoviscidosi (v.) può dare n.

In ematologia le basse stature o il franco n. sono più frequenti e più gravi nelle emoglobinopatie (morbo di Cooley).

Tra le neuropatie possono dare ritardi di crescita le alterazioni congenite o acquisite del midollo, e svariate alterazioni mentali associate a microcefalia (sindrome di Seckel).

Infine qualunque *tossinfezione cronica* può esitare in forme di n. più o meno accentuate.

Da ultimo accenneremo ai n. secondari a malattie del metabolismo, ricordando che il n. o l'ipostaturalità costituiscono soltanto un aspetto (come del resto accade per i n. visceropatici) di più complessa patologia. Con relativa frequenza l'ipostaturalità compare nelle mucopolisaccaridosi, nelle chetoacidurie, nelle aminoacidurie e in altri disturbi congeniti del metabolismo che trovano la loro trattazione nelle specifiche voci (v. MUCOVISCIDOSI; FANCONI-DE TONI-DEBRÉ, SINDROME DI; MALASSORBIMENTO, SINDROME DA; AMINOACIDURIE; GANGLIOSIDOSI; MUCOPOLISACCARIDOSI).

Terapia

Prima di iniziare una terapia ormonica del n. è d'obbligo accertare che non sia ancora avvenuta la saldatura delle cartilagini epifisarie.

Ciò premesso, conviene precisare che attualmente il trattamento terapeutico medico è di natura ormonale e riposa sulla dimostrazione della assenza di GH e/o di eventuali altri ormoni.

Il primo ad usare il GH fu Raben nel 1958, e da allora la terapia è andata sempre più estendendosi, soprattutto nei paesi anglosassoni, sebbene il trattamento risulti ancora molto costoso e non possa essere generalizzato facilmente, dato che solo il GH di origine umana è realmente efficace.

I dosaggi comunemente adoperati sono di 2,5 mg alla settimana per uno o più anni. I risultati sono tanto più soddisfacenti quanto più precoce è l'inizio della terapia. La prosecuzione della cura può talora richiedere aumenti del dosaggio e alle volte è possibile osservare la comparsa di anticorpi anti-GH. Tuttavia, solo con estrema rarità si è costretti ad interrompere il trattamento, almeno secondo quanto riferiscono Rath *et al.* che hanno seguito 117 casi dal 1965 al 1970; nella loro casistica i nani sicuramente di origine ipopituitarica erano soltanto 14 e tutti trassero beneficio dalla terapia. Tanner e coll., che hanno seguito un gruppo di 100 bambini per 12 anni, riferiscono i buoni risultati del trattamento ormonale con GH.

Abbiamo parlato sin ora della terapia del n. ipofisario, che, pur annoverando una parte assai piccola dei n., è tuttavia quello più suscettibile di fecondi risultati con la terapia ormonale sostitutiva (GH).

Nelle disendocrinie ipotiroidee, ovviamente, si fa ricorso agli estratti di tiroide e, qualora si tratti di discrinie complesse, potranno essere usate associazioni di ormoni ipofisari (non solo somatotropina), tiroidei ed eventualmente androgeni; questi ultimi vanno adoperati con molta cautela per non provocare una precoce saldatura delle cartilagini di accrescimento.

Nei n. di origine non ipofisaria il trattamento con GH non solo non ha dato apprezzabili risultati, ma talora ha provocato addirittura una diminuzione dell'indice di crescita. Ovviamente, la terapia medica può fare seguito a quella chirurgica nei casi di n. ipofisario da craniofaringioma o da adenoma dell'ipofisi. Per quanto riguarda i n. di origine viscerale, questi potranno avere giovamento soltanto nel caso in cui sia possibile eradicare la malattia di base. Infine, accenneremo alla recentissima introduzione di una terapia correttiva ortopedica seguita da ottimi risultati in alcuni tipi di n. osteocondropatici. È auspicabile che quanto prima si addivenga anche alla sintesi della molecola del GH, e alla disponibilità di GRF e di somatomedine, nella prospettiva di una più efficace e ampia terapia ormonale dei difetti e dei ritardi staturali.

Bibliografia

Benda C., *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1900, **37**, 1205.
Benedetti G., Fiaschi E., *Infantilismi, infantilonanismi dell'età di crescenza*, 1945, Giardini, Pisa.

Bonati B., in *Atti 81° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1980, Pozzi, Roma.
Boscherini B. *et al.*, *Il nanismo ipofisario*, 1973, Vallardi, Milano.
Cassano C., Andreani D., *Trattato italiano di endocrinologia*, 1977, Universo, Roma.
Cheli E., in *Atti 81° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1980, Pozzi, Roma.
Erdheim J., *Beitr. Pathol. Anat. Allg. Pathol.*, 1916, **62**, 302.
Evans H., Long J., *Anat. Rec.*, 1922, **23**, 19.
Felson B., *Prog. Radiol.*, 1974, **9**, 1.
Giordano G., in *Atti 81° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1980, Pozzi, Roma.
Günther H., *Endokrinologie*, 1941, **24**, 25.
Hansemann D., *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1902, **39**, 1209.
Hutchinson W., *N. Y. Med. J.*, 1900, **72**, 89.
Isidori A., in Cassano C., Andreani D., *Trattato italiano di endocrinologia*, 1977, Universo, Roma.
Larizza P., *Manuale di medicina interna*, III, 1979, Piccin, Padova.
Levi E., *Nouv. Icon. Salpêtrière*, 1908, **21**, 297.
Li C. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1945, **159**, 1534.
MacGillivray M. H. *et al.*, *Lancet*, 1969, Dec. 13.
Merimée T. J. *et al.*, *Lancet*, 1969, **1**, 963.
Nicosia S., *Rass. Clin. Sci.*, 1980, **56**, 7.
Paltauf A., *Über den Zwergwuchs*, 1891, Holder, Wien.
Patrono V., *Endocrinologia per la clinica*, 1967, 2 ed., Pensiero Scientifico, Roma.
Pende N., *Trattato sintetico di patologia e clinica medica*, III, 1930, Principato, Messina.
Powell G. F. *et al.*, *76° Ann. Meet. Am. Pediatr. Soc. (Abstracts)*, 1966, p. 1.
Raben M. S., *J. Clin. Endocrinol.*, 1958, **18**, 901.
Rath F. *et al.*, *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1971, **38**, 665.
Root A. V. *et al.*, *J. Pediatr.*, 1971, **78**, 737.
Schaafhausen K., *Gesellschaft Natur. Heilkunde*, 1882, Bonn.
Schiassi F., *Nanismi, infantilismi, gigantismi*, in Ceconi A., *Medicina interna*, 1937, Minerva Medica, Torino.
Sodeman W. A. jr., Sodeman W. A., *Fisiopatologia*, 1977, Piccin, Padova.
Tanner J. M. *et al.*, *Arch. Dis. Child.*, 1971, **46**, 745.
Williams R. H., *Trattato di endocrinologia*, 1979, Piccin, Padova.

ERNICO FIASCHI E LIVIO COCEANI

NANNIZZIA GENERE

Al genere *Nannizzia* Stockdale, 1961, appartengono ascomiceti che rappresentano la forma perfetta, sessuata, del genere *Microsporum*.

Tali forme perfette sono costituite da cleistoteci, che sono ammassi ifali, più o meno compatti, di 0,5 mm di diametro, all'interno dei quali si trovano le ife ascogene che danno origine agli aschi contenenti nel loro interno 8 ascospore.

La specie più importante del genere è *N. gypsea* (Nannizzi) Stockdale, 1961, forma perfetta di *M. gypseum*.

V. anche: MICROSPORUM GENERE.

ANTONIO TONOLO

NARCISISMO

F. *narcissisme*. - I. *narcissism*. - T. *Narzissismus*; *Narzismus*. - S. *narcisismo*; *narcismo*.

Il termine *narcisismo*, usato all'origine da Nacke e Havelock Ellis in senso prevalentemente clinico — come perversione sessuale in cui l'oggetto prediletto è il proprio corpo — compare nel discorso freudiano pienamente inserito, sin dall'inizio, nella teoria della *libido* a indicare l'ipotesi di una fase dello sviluppo psicosessuale intermedia fra l'autoerotismo e l'amore oggettuale.

La successiva elaborazione di questo concetto nello scritto specificamente dedicato al n., se da un lato ne ribadisce il significato di fase evolutiva che fa seguito a quella dell'autoerotismo, dall'altro tende a sottolinearne il carattere di dimensione stabile e permanente della personalità operando una distinzione fra una *libido* oggettuale, rivolta verso la realtà esterna, e una *libido* narcisistica che dagli oggetti rifluisce sull'Io, tra loro in costante equilibrio.

Il n., inteso come situazione di stasi o permanenza della *libido* nell'Io, assume così una caratteristica strutturale confermata dal suo collegamento alla prima sottostruttura psichica isolata da Freud nel medesimo scritto: l'Io ideale o Ideale dell'Io.

Quest'ultimo concetto infatti, insieme e ancor prima di riferirsi alle figure genitoriali e alle norme e direttive dell'ambiente che si vanno installando nella mente del bambino, sta a indicare una configurazione psichica erede del n. infantile.

«A questo Io ideale — scrive Freud — si rivolge ora quell'amore di sé di cui l'Io reale ha goduto nell'infanzia. Il narcisismo appare ora spostato su questo nuovo Io ideale che si trova in possesso, come l'Io di quando si era bambino, di tutte le più preziose qualità...».

Viene così a delimitarsi il concetto di *n. secondario* rispetto a un *n. primario* che qualifica, come si è visto, la fase intermedia fra l'autoerotismo e l'amore oggettuale e nella quale il bambino assumerebbe se stesso come oggetto d'amore. Questa linea di sviluppo (del n. secondario) appare ricca di implicazioni e di spunti. Ricordiamo: *a*) l'impostazione del problema della schizofrenia, nella quale la *libido*, sottratta al mondo esterno, verrebbe rivolta, non già a oggetti della fantasia (nevrosi di transfert) ma al proprio Io «dando luogo — come scrive lo stesso Freud — a un comportamento che possiamo definire narcisistico» (nevrosi narcisistiche); l'inquadramento dell'ipocondria come «nevrosi attuale» in cui la *libido* viene ritirata dagli oggetti del mondo esterno e concentrata su un determinato organo; *b*) lo studio, attraverso l'osservazione della vita amorosa degli esseri umani, delle diverse modalità di scelta dell'oggetto d'amore (distinte da Freud in tipo di scelta per appoggio e tipo di scelta narcisistica, quest'ultima collegata al concetto di identificazione che parallelamente si andava sviluppando); *c*) il chiarimento, infine, della struttura profonda di un determinato tipo di omosessualità caratterizzata da una scelta d'oggetto narcisistica, in cui l'oggetto (il partner) è scelto sul modello del bambino o dell'adolescente che il soggetto è stato un tempo, mentre il soggetto stesso si identifica con la madre che un tempo si prendeva cura di lui.

Con il pieno sviluppo della teoria strutturale (Io, Es e Super-Io), il concetto di n. viene a perdere gran parte del suo precedente peso clinico e teorico, soprattutto quello di *n. primario*, che, a questo punto, finisce per qualificare uno stato originario caratterizzato da una totale assenza di relazioni con l'ambiente e da un'indifferenziazione tra Io ed Es, il cui prototipo si trova nella vita intrauterina e di cui il sonno rappresenta una riproduzione più o meno perfetta; il n. secondario, invece, continua a essere collegato alla formazione di un Io che, attraverso l'identificazione con oggetti amati, diventa secondariamente sede di *libido* sottratta agli oggetti e ammassata originariamente nell'Es.

Complessa e controversa è l'evoluzione del concetto di n. nella teoresi postfreudiana. Al suo interno acquista sempre più rilievo una nuova nozione, quella di «Sé» (Hartmann), che mira a delimitare il substrato dell'investimento narcisistico separandolo dall'Io, e che riteniamo debba oggi essere usata a indicare il polo narcisistico della personalità.

Il concetto di n. si sviluppa comunque secondo linee diverse ed eterogenee. A prevalere è la nozione di n. secondario, l'unica, ad es., a trovare spazio nel sistema teorico kleiniano. In questa importante corrente della

psicoanalisi, interessata soprattutto a definire le procedure con le quali l'Io si difende dalla realtà esterna e interiore (psichica), il n. sta a indicare una configurazione (struttura) psichica nella quale l'Io si identifica, a scopo difensivo, con un'immagine o «oggetto interno» idealizzato: il seno idealizzato in primo luogo.

Questa stessa configurazione viene approfondita da Heinz Kohut sotto il nome di «oggetto-Sé onnipotente» o «*imago* parentale idealizzata», con assai maggiore attenzione per uno statuto autonomo della dimensione narcisistica. Una metafora sufficientemente espressiva e indicativa di questa condizione endopsichica è quella del vero credente col suo Dio, in cui la figura del Dio perfetto e onnipotente con la quale l'umile e debole credente aspira a fondersi, corrisponde all'oggetto-Sé onnipotente o all'*imago* parentale idealizzata.

Com'è facile rendersi conto dalla stessa terminologia usata, questa accezione del concetto di n. (secondario) lascia del tutto ai margini la componente aggressivo-distruttiva della personalità. In effetti, dobbiamo riconoscere che il calo di interesse teorico e clinico per il n. ha coinciso sostanzialmente con uno spostamento dell'ottica psicoanalitica dalla *libido* all'aggressività e alla distruttività. È solo in tempi relativamente recenti che anche questa seconda componente dinamica della personalità ha potuto essere inquadrata nell'ambito del n. Al riguardo, possiamo solo accennare alla concezione di Meltzer della *tirannide* intesa come «relazione di dipendenza tossicomanica con una parte cattiva del sé» per difendersi da angosce di tipo depressivo, e al più specifico concetto di Rosenfeld di «n. distruttivo», entrambi tuttavia non inseriti in una coerente e comprensiva teoria del n.

Di fronte a questi vari aspetti del n. secondario, la nozione di un n. primario trova un suo preciso sviluppo nel pensiero di Béla Grunberger dove questa dimensione della personalità assume rilievo e dignità di istanza contrapposta dialetticamente alla dimensione o polo pulsionale. Si tratta di un'istanza o configurazione psichica autonoma la cui principale caratteristica è individuata da Grunberger in un'aspirazione all'unicità e a sentimenti di quiete soddisfatta che nessun moto pulsionale viene a turbare e dove il bisogno non è neppure concepibile come tale, e che, sempre per Grunberger, corrisponderebbe a un'esperienza reale in epoca prenatale (stato di elazione fetale).

In tutt'altro contesto teorico, questo tipo di esperienza è concettualizzata da Kohut con la delimitazione di una terza configurazione narcisistica, da lui denominata *Sé grandioso*, e coincidente, nei suoi aspetti più arcaici, con la dimensione fusionale descritta da Grunberger. Una metafora rappresentativa di questa condizione psichica è quella del gruppo privilegiato centro di ogni perfezione e potere, mentre tutte le imperfezioni vengono attribuite al gruppo respinto (pregiudizio razziale o sociale).

Vediamo, dunque, che la teoresi psicoanalitica postfreudiana tende ad articolare il concetto di n. soprattutto a livello strutturale, in modo da configurare precise organizzazioni psichiche (l'oggetto-Sé onnipotente, la struttura narcisistica distruttiva e il Sé grandioso) dialetticamente inserite nel processo di costruzione della personalità. Tuttavia, anche se di fatto presenti in ogni individuo, queste organizzazioni narcisistiche vanno collocate nell'ambito delle difese tendenzialmente patogene, nel senso che la prevalenza egemonica di una di loro finisce inevitabilmente per configurare determinati quadri psicopatologici (disturbi narcisistici della personalità) per cui ricondurre e circoscrivere ad esse tutta l'esperienza narcisistica (relativa al sentimento di sé) porterebbe a confermare il pregiudizio che attribuisce incondizionatamente all'amore oggettuale una supremazia sul n.

La ricerca psicoanalitica, clinica e teorica (Balint, Spitz, Winnicott, Mahler, lo stesso Kohut e altri), ha viceversa approfondito elementi e fattori della personalità che, pur dovendo essere ascritti alla sfera del n., operano primariamente e non difensivamente (vale a dire non reattivamente) nel senso della coesione e della strutturazione del Sé. È appunto a partire da questi elementi e da questi fattori che abbiamo cercato (Sassanelli, 1981) di concettualizzare una struttura corrispondente a un n. normale o di base: il *Sé coesivo*, concetto che si riferisce a un'organizzazione psicosomatica di base che evolve e si modifica nel corso dello sviluppo al fine di mantenere costanti, in relazione ai mutamenti ambientali e alle diverse fasi evolutive, determinate caratteristiche di coesività nello spazio e di continuità nel tempo: caratteristiche che stanno alla base del nostro sentimento di identità e della nostra sicurezza esistenziale. Un difetto o una carenza di questa struttura di base favorisce l'ipertrofia e l'egemonia delle altre organizzazioni narcisistiche più propriamente difensive e patogene.

Bibliografia

Freud S., *Introduzione al narcisismo (1914)*, in *Opere*, vol. 7, 1976, Boringhieri, Torino.
Grunberger B., *Il narcisismo*, 1977, Laterza, Bari.
Kohut H., *Narcisismo e analisi del Sé*, 1976, Boringhieri, Torino.
Sassanelli G., *Le basi narcisistiche della personalità*, 1981, Boringhieri, Torino.

GIORGIO SASSANELLI

NARCOANALISI

F. *narcoanalyse*; *subnarcose*; *narcose liminaire*. - I. *narcoanalysis*. - T. *Narcoanalyse*. - S. *narcoanálisis*.

SOMMARIO

Definizione e terminologia

Si definisce come *narcoanalisi* il dialogo con un soggetto in stato di subnarcosi farmacologica. Questa tecnica è usata in psichiatria a scopo diagnostico e/o terapeutico e consiste nella induzione farmacologica di uno stato prossimo al sonno, di solito per somministrazione endovenosa lenta di un barbiturico; il paziente in stato di dormiveglia, con coscienza crepuscolare, associa liberamente, ricorda, risponde a domande (M. Cuzzolaro e G. Zanda).

Il termine è stato creato da J. S. Horsley nel 1936 e riunisce in una sola parola le due azioni, della sostanza chimica e del medico, la narcosi e l'analisi.

Alcuni AA. (ad es., francesi) parlano di *subnarcosi* o *narcosi pre-liminare*; vogliono indicare che non si arriva a una vera narcosi ma ci si ferma a uno stato prossimo al sonno nel quale il soggetto mantiene ancora la possibilità di comunicare con l'esterno. J. Delay e J. Sutter usano l'espressione *subnarcosi barbiturica*.

Nella letteratura psichiatrica sull'argomento compaiono altri termini dei quali va precisato il significato: *narcocatarsi*, *narcosintesi*, *narcosuggestione*, *narcoipnosi*, *psicoanalisi chimica*, *n. psicosomatica*, *narcodiagnosi*, *narcoesame*, *narcoterapia*. Le espressioni si riferiscono a differenze di obiettivi e di metodo nel colloquio; la parte farmacologica è, in genere, sempre la stessa.

Si parla di *narcocatarsi* quando nel dialogo si fa prevalere l'aspetto di abreazione, di scarica emotiva con effetto liberatorio, catartico.

Con *narcosintesi*, Grinker e Spiegel indicavano il procedimento da loro usato nella terapia delle nevrosi di guerra: il metodo era essenzialmente abreattivo-catartico, sempre in subnarcosi barbiturica.

Narcosuggestione e *narcoipnosi* si riferiscono ai casi nei quali viene privilegiato un intervento attivo di tipo suggestivo. Il concetto di *narcoipnosi* (ipnosi con l'aiuto di farmaci narcotici) è, in genere, distinto da quello di *ipnoanalisi* (psicoanalisi in stato di ipnosi suggestiva, senza farmaci); O. Fenichel però usa il termine *ipnoanalisi* come sinonimo di n.

L'espressione *psicoanalisi chimica* indica il tentativo di seguire, parlando con il paziente in subnarcosi, un metodo molto vicino a quello psicoanalitico (interpretazione dei sogni, delle libere associazioni e dei sintomi manifestati).

L'applicazione alla cura dei disturbi psicosomatici è stata chiamata *n. psicosomatica*.

Infine, i termini *narcodiagnosi* e *narcoesame* sono stati usati quando il procedimento aveva scopi più diagnostici che terapeutici. L'espressione *narcoterapia* è stata a volte impiegata (A. M. Freedman, H. I. Kaplan, B. J. Sadock) per indicare la situazione opposta; quest'uso, però, è sconsigliabile perché fonte di equivoci: è bene riservare il termine *narcoterapia* (v.) alla sola cura del sonno.

Storia

I tentativi di indagine psichiatrica con l'aiuto di sostanze che modificano lo stato di coscienza cominciarono all'epoca delle prime anestesie chirurgiche, intorno alla metà dell'Ottocento. Le sostanze impiegate erano etere, cloroformio, protossido d'azoto.

All'inizio, sperimentazione farmacologica ed esplorazione psicopatologica erano confuse. Poi si cominciò a distinguere gli effetti generali, più o meno costanti, dovuti alla droga impiegata, dagli effetti particolari, individuali, legati alla psicologia e alla psicopatologia del soggetto. Nello stesso tempo, si intuì che i benefici riscontrati potevano dipendere da due diversi fattori terapeutici: l'azione del farmaco e il dialogo con il medico.

Il primo barbiturico usato in medicina fu il barbitale (Veronal®), introdotto nel 1903.

La messa a punto di una tecnica precisa e, quindi, la nascita della n. vera e propria si pone però a cavallo fra gli anni '20 e '30: vi contribuirono lo sviluppo della narcoterapia (v.), o cura del sonno, che diffuse l'impiego dei barbiturici per via endovenosa e la sintesi di nuovi preparati (meno tossici e ad azione più rapida e più breve: amobarbitale, pentobarbitale, secobarbitale, tiopentale).

Negli U.S.A., W. J. Bleckwenn (1929) usò i barbiturici in pazienti schizofrenici, a scopo diagnostico e curativo; poco più tardi (1932), E. Lindemann studiò gli effetti psicologici dell'iniezione endovenosa di Amytal® sodico in soggetti normali e osservò sensazioni di benessere e di serenità, desiderio di dialogo, buon rapporto con l'interlocutore e disponibilità a parlare anche di argomenti intimi e segreti. In Gran Bretagna, J. S. Horsley svolse ricerche analoghe e ipotizzò che la subnarcosi rendesse il trattamento psicoanalitico più rapido e più facile; lo stesso Horsley, nel 1936, coniò il termine *narcoanalysis* (in America era in uso l'espressione *Amytal® e Pentothal® interview*). Se rispettiamo il suo significato originario, l'espressione n. va, quindi, limitata al dialogo (diagnostico e/o terapeutico) con un paziente in subnarcosi barbiturica, e non ai casi in cui si fa ricorso ad altre sostanze psicotrope (etere, LSD, etc.).

Questa tecnica ebbe grande fortuna negli anni della 2ª guerra mondiale; la n. fu largamente usata dai medici militari inglesi e americani nelle nevrosi traumatiche. Gli americani R. R. Grinker e J. P. Spiegel (1945) chiamarono *narcosynthesis* un'applicazione particolare, studiata da loro, per le nevrosi acute di guerra: il paziente rivive l'esperienza traumatica, scarica la tensione emotiva ad essa legata e ne integra, infine, il ricordo, non più patogeno; è evidente il carattere abreattivo-catartico.

Negli anni '40 la n. si diffuse discretamente in Europa: in Francia (Delay J. e Sutter J. M.), Belgio, Germania, Italia. Poi andò incontro a un rapido declino. Nello stesso periodo, però, alcuni psichiatri, come Th. Rothman e K. Sward negli U.S.A. e J. Galibert (1952) in Francia, ripresero degli esperimenti di Meyerson del 1939 e introdussero una variante che Galibert battezzò *subnarcose amphétaminée* (subnarcosi anfetaminica). La novità consisteva nell'iniettare anfetamina (metilanfetamina destrogira o levogira) insieme al barbiturico. Ebbe un certo successo e ha ancora qualche sostenitore convinto (J. Galibert).

Tecnica

Il paziente, a digiuno, sta disteso in un ambiente neutro, silenzioso, in penombra. È preferibile evitare la presenza di terze persone.

Si inietta in vena amobarbitale sodico o tiopentale sodico, in soluzione al 5%; si associano 0,25 mg di atropina per prevenire reazioni vagotoniche. L'iniezione va eseguita molto lentamente (1 ml/min) per non rischiare crisi apnoiche (J. M. Sutter) ed evitare una narcosi fulminea. Durante l'iniezione il paziente conta ad alta voce a rovescio, partendo da 100. Quando compaiono i primi segni di assopimento (errori, parola abburattata, voce impastata, sbadigli, sguardo vago, caduta delle palpebre), si possono fare due cose: *a*) si continua fino a indurre il sonno per utilizzare poi per il colloquio la fase di risveglio (in genere dopo 5-15 min); *b*) si arresta l'iniezione e si inizia il colloquio, ma si lascia l'ago *in situ* per somministrare nuove dosi appena il paziente esce dalla subnarcosi. Quest'ultimo è il procedimento più usato. La dose di barbiturico complessivamente necessaria per una seduta di 45 min è, in genere, compresa fra 0,25 e 0,75 g.

Alla fine della seduta rimane un lieve stato di ebbrezza, talora un desiderio spontaneo di dormire. Alcuni fanno addormentare il paziente con un'ultima dose di barbiturico, specie se la seduta è stata molto ricca di emozioni. Quando la n. è condotta ambulatoriamente, il paziente, di solito, se ne può andare con le sue gambe, purché non guidi l'auto e non beva alcolici.

I barbiturici ad azione rapida (come l'amobarbitale e il tiopentale), iniettati endovena a dosi subnarcotiche, provocano i seguenti effetti psichici generali: restringimento crepuscolare del campo di coscienza, diminuzione del controllo critico (disinibizione, estroversione, lieve euforia), indebolimento delle sintesi mentali superiori, liberazione di elementi mnesici, oniroidi, affettivi. È uno stato simile alla coscienza ipnagogica (J. C. Benoit). Tutti gli AA. concordano sul fatto che la subnarcosi favorisce l'istituirsi di un transfert positivo con il medico fin dalla prima seduta. È un evento comune a molte terapie brevi, catartiche e direttive, che da un lato le consente, e dall'altro ne limita molto il valore rispetto all'analisi delle pulsioni inconsce aggressive e distruttive.

Per quanto riguarda la conduzione del colloquio, gli orientamenti sono, com'è prevedibile, diversi: chi punta di più sull'aspetto catartico limita l'intervento del medico a una stimolazione dei ricordi e delle emozioni, chi invece si affida di più al lavoro interpretativo arriva a proporre delle vere terapie analitiche in subnarcosi. Quando non ha intenzioni terapeutiche, ma solo esplorative, l'esaminatore si limita a porre domande e a osservare il comportamento del paziente e le modificazioni dei suoi sintomi.

Nella *subnarcosi anfetaminica*, J. Galibert, che ha un'esperienza di oltre 2000 casi in 20 anni, consiglia di iniettare endovena, rapidamente, amobarbitale sodico o tiopentale sodico (da 0,25 a 0,75 g) e metilanfetamina destrogira o levogira (da 15 a 40 mg). Le due sostanze sono mescolate nella stessa siringa, diluite in 10 ml. Si osserva un'intensa sedazione dell'angoscia, che si protrae per oltre 24 h; l'aggancio nel colloquio è immediato, con verbalizzazione libera e fluente. La seduta dura circa 45 min e ha un tenore piuttosto direttivo: Galibert utilizza insieme elementi psicoanalitici e comportamentali. Il ritmo medio è di 3 sedute a settimana per un totale di 15-20 sedute.

Scopi e indicazioni

La n. è stata usata a scopi diagnostici e terapeutici.

A scopo diagnostico è stata usata, qualche volta, in neurologia per evidenziare una sindrome piramidale in un «Parkinson» o per scatenare dei parossismi epilettici (J. M. Sutter). In psichiatria, è stata impiegata per tentare di esplorare il mondo interno del paziente e per controllare le modificazioni dei sintomi in subnarcosi. Si è osservato che i sintomi fondamentali, negativi (in termini organodinamici), cambiano poco, mentre quelli positivi possono modificarsi in misura rilevante: alcuni scompaiono durante la prova (ad es., disturbi nevrotici di vario tipo, amnesie affettive); altri esplodono in modo parossistico (ad es., crisi isteriche). La letteratura riporta casi clamorosi, come quello di un'anziana paziente di J. Delay, ostinatamente muta da tre mesi, che, in subnarcosi anfetaminica, rivelò un florido delirio melanconico di negazione (sindrome di Cotard) conferendo certezza a un sospetto diagnostico. Ciononostante, l'uso diagnostico-esplorativo della n. (molto diffuso negli U.S.A. negli anni '30) è stato pressoché abbandonato. Una serie di colloqui, accompagnata, se necessario, da test mentali, fornisce risultati assai più attendibili della subnarcosi più accurata.

Come terapia, la n. è stata usata nei disturbi psicotici, nevrotici e psicosomatici. Risultati positivi, talora spettacolari, sono stati ottenuti in alcuni disturbi nevrotici, soprattutto acuti e recenti (stati ansiosi acuti, nevrosi di guerra e traumatiche in senso lato, fobie). J. Galibert, che, nel 1960, riferiva di aver ottenuto successi stabili nell'80% dei casi di ansia acuta trattati con subnarcosi anfetaminica, ha scritto, nel 1979, che ora i trattamenti sono diventati molto più difficili. Attribuisce tale difficoltà all'uso massiccio e indiscriminato dei tranquillanti, che agirebbe in due modi: ritardando l'inizio di terapie più incisive ed efficaci e diminuendo molto, per assuefazione, l'effetto sedativo «straordinario» della prima subnarcosi, dal quale dipende in gran parte l'aggancio del paziente.

Come agisce la n.? La pura e semplice iniezione endovena di una soluzione barbiturica ha effetti terapeutici molto modesti. L'azione terapeutica appare essenzialmente legata, quando c'è, allo stato di subnarcosi e agli interventi psicoterapeutici attuati nel corso di questa. Tali interventi sono, in genere, piuttosto attivi e direttivi, e tutto il processo tende alla rapidità. L'elemento abreattivo sembra spesso cruciale, come esteriorizzazione di una carica affettiva latente legata a particolari ricordi. Tale effetto catartico *d'emblée* è stato verificato soprattutto nelle nevrosi di guerra: l'episodio traumatico, la emozione-shock, sono *rivissuti* drammaticamente (J. C. Benoit). Il medico costituisce una presenza rassicurante; ha il compito di aiutare a svolgere fino in fondo il tema della seduta e di accompagnare la sua graduale integrazione nella coscienza.

Rischi e controindicazioni

Gli incidenti gravi sono rarissimi. I rischi somatici maggiori sono rappresentati dallo spasmo laringeo da barbiturici e dall'apnea (sincope respiratoria).

Le controindicazioni somatiche, da valutare prima di iniziare il trattamento sono: *a*) affezioni che creano il rischio di uno spasmo laringeo riflesso (riniti, stomatiti, angine, laringiti, tracheiti); *b*) insufficienza epatica grave, lesioni cardiache, lesioni renali; *c*) difetti di ematosi (insufficienza cardiaca, insufficienza respiratoria, anemia grave); *d*) ipertensione grave; *e*) trattamenti farmacologici in corso (specie con oppiacei e neurolettici); *f*) lesioni cerebrali gravi; *g*) gravidanza.

Molta prudenza va usata con gli anziani (sedazione eccessiva o coma).

Usi medicolegali

Si è più volte fantasticato sulla possibilità di usare la n. per estorcere segreti e confessioni («siero della verità»). Tale fantasia, oltre che eticamente riprovevole, è infondata. Un individuo sotto l'effetto dei barbiturici non dice più verità di un ubriaco, e il vecchio aforisma *in vino veritas* non può essere scambiato per una legge scientifica. La capacità di simulare può persistere anche in subnarcosi e, d'altra parte, sono facili le creazioni fantastiche in stato di crepuscolo delirante.

J. M. Sutter e altri hanno sostenuto l'impiego diagnostico della n. in medicina legale, per confermare un sospetto di infermità mentale. In tal caso, si chiederebbe sempre il libero consenso dell'interessato, ed eventuali confessioni dannose per lui resterebbero segrete. Ma lo scarso valore diagnostico di questa metodica, del quale abbiamo già parlato, fa cadere il problema.

Bibliografia

Benoit J. C., *Narco-analyse. Weckanalyse. Narcose amphétaminée*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale. - Psychiatrie*, 1965, Paris, 37820 A10, 5.

Bleckwenn W. J., *J.A.M.A.*, 1930, **95**.

Cuzzolaro M., Zanda G., *Narcoanalisi*, in *Dizionario di psichiatria*, 1979, Astrolabio, Roma.

Fenichel O., *The Psychoanalytic Theory of Neurosis*, 1945, Norton, New York.

Freedman A. M., Kaplan H. I., Sadock B. J., *Modern Synopsis of Comprehensive Textbook of Psychiatry*, II, 1976, Williams & Wilkins, Baltimore.

Galibert J., *Narcoanalyse et subnarcose amphétaminée. Intérêt diagnostique et thérapeutique*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale. - Psychiatrie*, 1979, Paris, 37820 B90, 11.

Gomirato G., Gamna G., *Narcoanalisi*, 1958, Minerva Medica, Torino.

Grinker R. R., Spiegel J. P., *Men under Stress*, 1945, Blakiston, Philadelphia.

Guile L. A., *Med. J. Aust.*, 1963, **2**.

Horsley J. S., *J. Ment. Sci.*, 1936, **82**.

Horsley J. S., *Narco-analysis*, 1943, Oxford Univ. Press, London.

Lindemann E., *Am. J. Psychiatry*, 1932, **11**.

Sutter J. M., in Porot A., *Manuel alphabétique de psychiatrie*, 1969, PUF, Paris.

MASSIMO CUZZOLARO

NARCOLESSIA

F. *narcolepsie.* - I. *narcolepsy.* - T. *Narkolepsie.* - S. *narcolepsia.*

Definizione

La narcolessia è una sindrome caratterizzata da attacchi ricorrenti di sonno incoercibile (crisi narcolettiche), abitualmente di breve durata, che possono associarsi, anche dopo molti anni (1-40), a crisi cataplettiche (v. CATAPLESSIA), a paralisi del sonno e ad allucinazioni ipnagogiche, configurando la cosiddetta *sindrome di Gélineau* (1880).

Aspetti clinici

L'insorgenza delle crisi narcolettiche è caratterizzata da un profondo, invincibile bisogno di dormire. Esse si manifestano preferibilmente durante i momenti di inattività, specie in coincidenza con il periodo postprandiale o con situazioni monotone; ma anche durante il lavoro, i pasti o lo svago. Gli stimoli emotivi, sia piacevoli che spiacevoli, possono avere un ruolo scatenante; più spesso, però, l'insorgenza delle crisi non è correlabile ad alcun evento.

È raro che il soggetto si addormenti bruscamente per cui è quasi sempre in grado di evitare cadute o incidenti. I tentativi di autostimolazione che il paziente mette talvolta in opera per vincere la crisi di sonno sono generalmente inefficaci. Durante la crisi narcolettica il soggetto appare completamente inerte, se si eccettua la presenza di movimenti oculari rapidi visibili sotto le palpebre, e il tono muscolare è pressoché abolito. La durata delle crisi può variare da alcuni minuti (in media 10-15) a qualche ora. Il sonno è abitualmente leggero e può essere sia pure temporaneamente interrotto mediante opportuni stimoli sensitivi o sensoriali. Il risveglio può essere graduale o istantaneo: ciò, secondo alcuni, dipenderebbe dalla maggiore o minore durata delle crisi. La loro insorgenza presenta carattere periodico, con frequenza media compresa fra 1-2 crisi alla settimana e 10 o più crisi al giorno.

In non pochi casi, tuttavia, la sintomatologia narcolettica può essere rappresentata, anche per molto tempo, unicamente da fluttuazioni del livello di vigilanza, talora anche assai rilevanti, che vengono riferite dai pazienti come abnorme «sonnolenza» e/o «scarso rendimento», oppure come turbe transitorie dell'attenzione e della memoria a breve termine, con episodi di comportamento automatico (ad es. nella guida di autovetture) seguiti da amnesia lacunare residua. Tali manifestazioni sono causate da brevissimi, ripetuti episodi «microsonnici», che, protraendosi nel tempo, possono non solo aumentare il rischio di incidenti gravi, ma determinare anche profonde modificazioni della personalità e dell'autonomia sociale del paziente.

Le *crisi cataplettiche* (V. CATAPLESSIA) si associano nell'80% ca. dei casi.

Le *paralisi del sonno* insorgono generalmente all'addormentamento, ma solo quando il sonno inizia con lo stadio REM, accompagnandosi (50% dei casi) ad allucinazioni ipnagogiche. Possono manifestarsi anche al risveglio da uno stadio REM, oppure possono far seguito ad una crisi cataplettica nel caso in cui quest'ultima sfoci in sonno REM. Di sporadico riscontro nei soggetti normali (5%), esse si presentano con maggiore frequenza (30%) nei narcolettici.

Le *allucinazioni ipnagogiche* (fenomeni psicosensoriali visivi, uditivi e somestesici, a contenuto più o meno complesso e spesso a notevole risonanza affettiva) incidono con analoga frequenza (30%), manifestandosi soprattutto nelle fasi evolutive della malattia. Generalmente caratterizzano le fasi iniziali dell'addormentamento notturno e anche diurno in stadio REM e durano di solito alcuni minuti; possono tuttavia manifestarsi anche al risveglio (*allucinazioni ipnopompiche*), causando soprattutto nel bambino drammatiche conseguenze psicologiche.

La sindrome narcolettica può esordire fin dai primi anni di vita (mediamente fra i 10 e i 40 anni), rimanendo mono- o paucisintomatica anche per molto tempo: infatti, la tetrade sintomatologica si osserva in forma completa solo nel 15% dei casi. Ciò può causare anche lunghi ritardi nell'accertamento della malattia, specie nelle forme lievi, ove non sempre vengono riferite e/o adeguatamente valutate sia l'eventuale sonnolenza o la particolare facilità all'addormentamento diurno, sia le possibili alterazioni comportamentali. A questo proposito è utile ricordare che alcuni pazienti lamentano soprattutto stanchezza, altri annebbiamenti visivi o anche fugace diplopia (causati invariabilmente da transitori scompensi di una preesistente esoforia più o meno marcata), per cui, in assenza di un'accurata indagine anamnestica, può sorgere perfino il dubbio di una miastenia o di una sclerosi multipla.

VEGLIA STADIO 1 REM

EMG

EOG

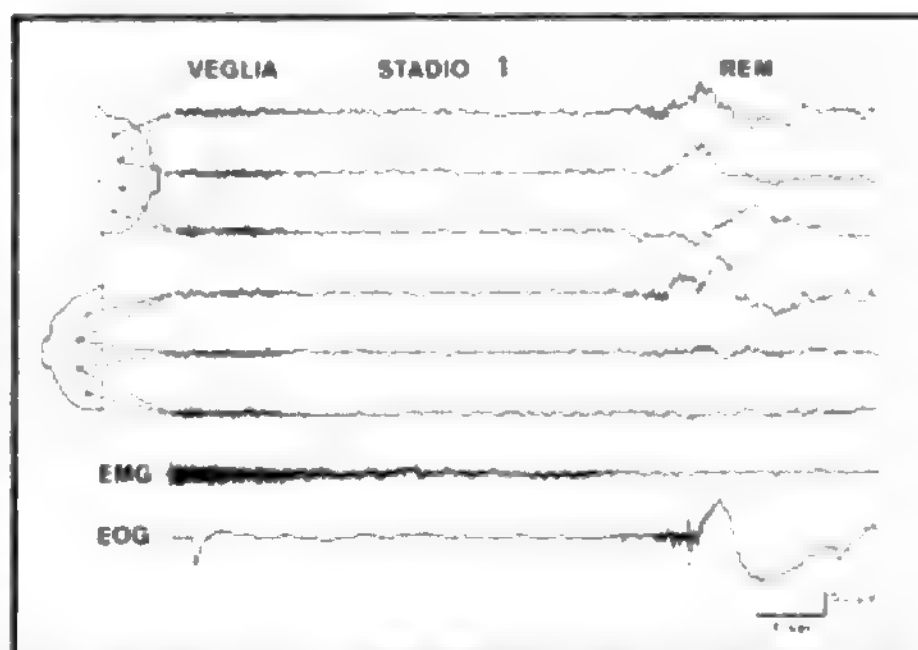



Fig. 1. Registrazione poligrafica di una crisi narcolettica. EMG) Elettromiogramma di superficie dei muscoli sopraioidei; EOG) elettroculogramma.

Aspetti elettroencefalografici

L'attività EEG diurna rivela spesso brevissimi episodi «microsonnici», insorgenti su un'attività di veglia normale, e caratterizzati o da un tipico stadio 1, o da un'attività «theta» rolandica sincrona o anche da un tipico stadio REM. Tali episodi, durante i quali il soggetto rimane apparentemente vigile, comportano un momentaneo calo della sua efficienza mentale con sensazioni di sonnolenza.

In occasione delle crisi narcolettiche, l'EEG dimostra un'attività ipnica che, nello stesso paziente, può esordire ora con gli stadi 1-2, ora con lo stadio REM (fig. 1). Questa seconda evenienza, un tempo ritenuta patognomonica di n., appare grandemente favorita sia dalle posture confortevoli (specie dal riposo a letto), sia da una certa deprivazione di sonno REM (per alterato sonno notturno o per interruzioni forzate delle precedenti crisi di sonno diurno).

L'ipnogramma evidenzia spesso un addormentamento in stadio REM. Quest'ultimo insorge, comunque, più precocemente rispetto alla norma, risultando nettamente alterato sia per le caratteristiche di evoluzione che per le modalità di ricorrenza. L'ipnogramma dei narcolettici è inoltre caratterizzato da frequenti risvegli spontanei, spesso di brevissima durata e non avvertiti dal paziente, e da un cospicuo aumento dello stadio 1 e delle fasi di transizione. Ciò dimostra che il narcolettico è, paradossalmente, un pessimo dormitore.

Attraverso il monitoraggio poligrafico è stato possibile dimostrare che sia le paralisi del sonno che le allucinazioni ipnagogiche si manifestano esclusivamente all'inizio (o alla fine) del sonno REM, che, in questi casi, sarebbe più frequentemente caratterizzato da brevi raffiche di ritmo «alfa».

Etiopatogenesi

La n. è quasi sempre di natura idiopatica: infatti, su tutta la casistica descritta finora, solo in due pazienti è stata accertata un'origine sintomatica. Ciò contrasta con la possibilità assai meno remota di forme cataplettiche sintomatiche o secondarie, causate da lesioni troncodiencefaliche.

L'incidenza della malattia, che nella popolazione degli U.S.A. oscilla attorno allo 0,09‰, sale nelle famiglie dei narcolettici al 2,5%, verosimilmente a causa di una trasmissione genetica sotto forma mendeliana semplice;

in alcune famiglie, peraltro, l'elevata incidenza del disturbo (30-50%) suggerirebbe una trasmissione autosomica dominante ad alta penetranza.

La fisiopatogenesi della n. non è stata completamente chiarita, anche se numerose evidenze farmacologiche, cliniche e sperimentali indicano l'esistenza di una disfunzione dei sistemi sincronizzanti serotoninergici pontini (nuclei del rafe). L'inizio del sonno fisiologico (sonno sincronizzato o non-REM) sarebbe infatti da attribuirsi all'innesco di un meccanismo serotoninergico che inibirebbe i sistemi attivanti e risveglianti catecolaminergici pontomesencefalici (porzione anteriore del *locus coeruleus*; formazione reticolare ascendente). Il successivo innesco di strutture pontine colinergiche (nuclei reticolari paramediani) e noradrenergiche (porzioni mediocaudali del *locus coeruleus*), possibilmente determinato dall'accumularsi di cataboliti deaminati della serotonina, sarebbe responsabile dell'insorgenza del sonno REM, i cui aspetti neuroperiferici (atonia muscolare) verrebbero mediati attraverso le strutture bulbari reticolospinali. Una particolare labilità o sensibilità dei centri noradrenergici pontini coinvolti nella genesi del sonno REM potrebbe rendere ragione sia della frequente presenza nella sindrome narcolettica di crisi cataplettiche, sia della loro marcata tendenza ad insorgere in seguito ad eventi emozionali ad impronta bioumorale noradrenergica.

Diagnosi

L'insorgenza di improvvise ed inspiegabili crisi di sonno, specie se associata ad uno stato di sonnolenza diurna, deve far pensare alla possibilità di una n., la cui diagnosi clinica è pienamente giustificata qualora coesistano anche crisi catapletticbe.

Difficoltà diagnostiche possono tuttavia insorgere nei confronti di altre situazioni patologiche caratterizzate da turbe transitorie della coscienza e/o del comportamento. A questo proposito converrà ricordare quanto segue: *a*) la modalità d'insorgenza delle crisi, rapida ma progressiva, consente generalmente di escludere le perdite di coscienza di natura epilettica o sincopale; *b*) d'altra parte, il carattere rapidamente reversibile delle crisi permetterà di escludere cause dismetaboliche, farmacologiche o tossiche; *c*) la coesistenza di gravi turbe del comportamento e di polifagia, oltre al decorso tipicamente periodico, caratterizzano sufficientemente l'ipersonnia della *sindrome di Kleine-Levin* rispetto alla n.; *d*) analogamente, la presenza di turbe respiratorie primitive o secondarie, eventualmente associate a obesità e a cianosi, elimina ogni possibile equivoco fra le sindromi apneiche del sonno e la n.; *e*) il contesto psicologico non sempre consente di differenziare una n. vera dalle ipersonnie diurne riscontrabili in alcuni quadri nevrotici, poiché la sintomatologia narcolettica può, di per se stessa, indurre comportamenti di tipo nevrotico. Particolare attenzione dovrà quindi essere rivolta alla coesistenza di un'insonnia notturna, alle circostanze d'insorgenza delle crisi e/o alla possibile «finalità» di tali manifestazioni; *f*) un'inversione del ritmo sonno-veglia può essere alla base dell'ipersonnia diurna riscontrabile frequentemente nelle psicosindromi organiche croniche.

In ogni caso, comunque, e soprattutto quando vi sono dubbi, la registrazione dell'EEG durante la crisi e la valutazione dell'ipnogramma debbono considerarsi essenziali ai fini diagnostici. Accertata la natura narcolettica delle crisi, è opportuno effettuare anche un'esplorazione tomodensitometrica dell'encefalo, al fine di escludere la possibile esistenza di un tumore a livello del III ventricolo, del diencefalo o del tronco encefalico.

Evoluzione

La sindrome narcolettica evolve generalmente a *poussées* (spesso facilitate dal superlavoro o da affezioni intercorrenti) intercalate da fasi di regressione parziale o totale della sintomatologia. Le complicanze, assai più frequenti nel corso dell'età evolutiva e nei casi non trattati, sono essenzialmente di indole psicologica, dato che i pazienti reagiscono alla loro infermità restringendo il proprio campo d'azione ed evitando i rapporti sociali. Va ricordato, inoltre, che il narcolettico è esposto a tutti gli incidenti che possono verificarsi in seguito ad una temporanea sospensione della coscienza. È ovvio, infine, che la prognosi è migliore nei casi trattati terapeuticamente.

Terapia

Un corretto approccio terapeutico dovrebbe sempre tenere conto dell'opportunità di affiancare alla terapia farmacologica un'adeguata organizzazione della giornata, che contempli sieste programmate di ca. 15 min. Il sensibile miglioramento del livello di vigilanza e dell'umore, e la riduzione delle crisi narcolettiche che in tal modo è possibile ottenere, spesso permettono di potenziare gli effetti e ridurre le dosi del trattamento farmacologico. A questo proposito è necessario sottolineare che: *a*) tutti i farmaci finora proposti, alle dosi efficaci comportano effetti indesiderati e/o effetti che a distanza ne limitano più o meno grandemente l'impiego; *b*) nessun farmaco agisce simultaneamente su tutti i sintomi della n.

Infatti, mentre l'ipersonnia diurna e le crisi narcolettiche sono ben controllate solo dai farmaci ad azione «risvegliante» (D-anfetamina e derivati, metilfenidato, pemolina e soprattutto mazindolo) o ad azione antiserotoninica (metisergide), le crisi catapletticbe e le paralisi del sonno risentono favorevolmente solo dei derivati triciclici dotati di azione anticolinergica centrale (imipramina, desimipramina e soprattutto clorimipramina) o di farmaci ad azione serotoninergica (anti-MAO-A come fenelzina e fluvossamina; precursori della serotonina come il 5-idrossitriptofano). Una corretta strategia terapeutica dovrebbe pertanto contemplare in ogni singolo caso l'opportunità di una mono- o di una politerapia, che possa essere modificata o anche sospesa in caso di remissioni spontanee, e che eventualmente includa anche piccole dosi di benzodiazepinici (flurazepam) onde migliorare il sonno notturno.

Bibliografia

Association of sleep disorders centers, *Diagnostic classification of sleep and arousal disorders. First edition prepared by the Sleep Disorders Classification Committee (Roffwarg H. P., Chairman)*, *Sleep*, vol. 2, 1979, Raven, New York, p. 1.
Benoit O., *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Système Nerveux*, 17025 A 10-4, 1981, Éd. Techniques, Paris.
Daly D. D., Yoss R. E., *Narcolepsy*, in Vinken P. J., Bruyn G. W. eds., *Handbook of Clinical Neurology, 1974, vol. 15, North-Holland, Amsterdam, Ch. 43, p. 836.*
Delashaw J. B. jr., Foutz A. S. *et al.*, *Exp. Neurol.*, 1979, **66**, 745.
Guilleminault C., Dement W. C., Passouant P. eds., *Narcolepsy*, in *Advances in Sleep Research*, vol. 3, 1976, Spectrum, New York.
Hishikawa Y., Nan'o H. *et al.*, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1968, **24**, 1.
Jouvet M., *Ergeb. Physiol.*, 1972, **64**, 166.
Moruzzi G., *Ergeb. Physiol.*, 1972, **64**, 1.
Williams R. L., Karacan I. eds., *Pharmacology of Sleep*, 1976, Wiley, New York.
Williams R. L., Karacan I., Frazier S. H. eds., *Sleep Disorders Diagnosis and Treatment*, 1978, Wiley, New York.

EMILIO FAVALE E ANDREA SEITUN

NARCOSI: v. ANESTESIA CHIRURGICA (I, 2047; 2094); v. anche: NARCOTICI.

NARCOTERAPIA

F. *cure de sommeil.* - I. *narchotherapy*; *narcosis-therapy*; *continuous narcosis*; *(deep) continuous-sleep treatment.* - T. *Dauernarkose*; *Schlafkur.* - S. *narcoterapia.*

SOMMARIO

Definizione e terminologia

La narcoterapia è una terapia psichiatrica basata sull'induzione, mediante farmaci, di prolungati periodi di sonno.

L'espressione *cura del sonno* è usata con lo stesso significato. Si parla di *cura del sonno continuo* quando il paziente non si risveglia mai (o solo parzialmente e per brevissimi intervalli) durante tutto il trattamento: questo metodo, diffuso agli inizi (J. Klaesi), è completamente abbandonato da tempo.

Alcuni AA. (ad es., A. M. Freedman, H. I. Kaplan, B. J. Sadock) hanno usato il termine *n.* nel senso di terapia mediante *narcoanalisi* (v.).

Storia

La nozione empirica della funzione di ristoro del sonno («un buon sonno ristoratore») è certamente molto antica ed è la base concettuale della n.

Verso la metà del XIX secolo, il chirurgo inglese James Braid, studioso del mesmerismo, scrisse sulle possibilità terapeutiche del sonno provocato artificialmente. Di poco successivi furono i lavori di Liébeault, Bernheim, Richet e Charcot sul potere curativo del *sonno ipnotico prolungato.* In questi casi, il sonno era indotto mediante ipnosi e non mediante farmaci. Va notato, per inciso, che il sonno ipnotico prolungato è stato usato saltuariamente anche in tempi più vicini a noi, segno dell'interesse ricorrente per le tecniche ipnotiche (L. Chertok).

Le vicende della n. chimica si intrecciano con quelle della farmacologia degli ipnotici. Si possono distinguere quattro fasi principali: quella dei precursori; la cura del sonno continuo con barbiturici introdotta da Klaesi; quella dei lavori della scuola russa di Pavlov; la fase delle tecniche più moderne che usano insieme barbiturici e neurolettici e tentano di associare alla cura del sonno un lavoro psicoterapeutico (individuale o di gruppo).

I precursori: fra il 1870 e il 1920 furono scoperti e usati in psichiatria vari farmaci sedativi e ipnotici: bromuro, paraldeide, cloralio e, infine (1903), i barbiturici. Il loro impiego serviva alla risoluzione temporanea degli stati di agitazione e non seguiva un metodo preciso. Intorno al 1908, Epifanio, della scuola di Lugaro, fece alcuni tentativi di *ipnosi farmacologica prolungata* (così la battezzò) con il Luminale®.

La *cura del sonno continuo* fu messa a punto agli inizi degli anni '20 da uno psichiatra svizzero, J. Klaesi, che la chiamò *Dauernarkose* e la usò con pazienti schizofrenici. Klaesi usava un barbiturico potente, l'aprobarbitale (Somnifen®) per via parenterale; otteneva un sonno profondo e pressoché continuo che veniva mantenuto per 5-7 giorni. L'obiettivo era rompere, in pazienti psicotici agitati, il circolo vizioso fra agitazione ed esaurimento. Secondo Klaesi, la cura del sonno poteva anche facilitare il contatto fra il medico e il paziente psicotico e aprire la strada a una successiva psicoterapia. In realtà, il metodo si rivelò una camicia di forza chimica poco maneggevole, anzi pericolosa. L'alimentazione era difficile, l'effetto brutale e le complicazioni (anche mortali) frequenti: dimagramento, disidratazione, ipotensione, ipertermia, coma, paralisi oculari, confusione agitata, vomito e broncopolmonite *ab ingestis*.

I lavori sul sonno della scuola russa di Pavlov si diffusero in Europa e in America dopo il 1945, con la fine della seconda Guerra Mondiale. Le ricerche degli psichiatri russi sulla cura del sonno erano cominciate pochi anni dopo le prime esperienze di Klaesi. Il metodo era interpretato nel quadro della teoria di Pavlov: la cura ottiene una deafferentazione corticale; il sonno realizza un'inibizione protettiva, migliora i coordinamenti cortico-sottocorticali, eliminando la corteccia esaurita, e permette una regolazione delle funzioni sottocorticali. Sul piano della tecnica, i russi praticavano una cura più leggera e prolungata: il sonno era discontinuo (da 12 a 18 h al giorno) per 2 o 3 settimane. Usavano piccole dosi di barbiturici sfruttando al massimo un corretto (non completo) isolamento sensoriale e dei mezzi di condizionamento (rumori ritmici monotoni, luci intermittenti, calore). Le complicazioni risultavano molto rare. La cura del sonno, inizialmente limitata alle psicosi schizofrenica e maniaco-depressiva, venne applicata dalla scuola russa anche ai disturbi psicosomatici (ipertensione arteriosa, colite ulcerosa, etc.): la teoria cortico-viscerale di Bikov era il supporto teorico di tale estensione.

L'ingresso dei neurolettici nella terapia psichiatrica (1952) modificò ulteriormente la cura del sonno. Si scoprì che gli ipnotici erano potenziati da questi prodotti, meno tossici e dotati di un'azione psicotropa specifica. La riduzione conseguente della dose di barbiturici rese il metodo molto più sicuro. La cura del sonno è stata anche associata ai farmaci antidepressivi, all'insulinoterapia e all'elettroshock. Riprendendo il vecchio progetto di Klaesi, si è rivolta particolare attenzione alla possibilità di associare un lavoro di psicoterapia, con analisi delle produzioni oniriche e dei fenomeni di mentismo (Faure), cura collettiva e psicoterapia di gruppo (Faure; Racamier e Carretier).

La n., che si può considerare il primo procedimento sistematico nella storia della chemioterapia delle psicosi, trova attualmente impieghi sempre più limitati. Il vecchio metodo di Klaesi perse subito importanza con l'introduzione degli elettroshock (1938), più efficaci e meno pericolosi; la comparsa dei neurolettici (1952) e degli altri psicofarmaci e la diffusione degli interventi psicoterapeutici ne hanno accelerato il declino. Le tecniche che associano la cura del sonno ad altri trattamenti hanno un impiego sempre più sporadico, anche perché non c'è nessuna dimostrazione del fatto che tali trattamenti non otterrebbero da soli (cioè senza combinarli con un sonno prolungato) risultati uguali o migliori (Freedman, Kaplan e Sadock).

Tecnica

Come abbiamo già accennato, la procedura usata per la cura del sonno è passata attraverso varie modificazioni, legate soprattutto a due fattori: la scoperta di nuovi farmaci e i tentativi ricorrenti di associarla a una psicoterapia. Dopo l'introduzione della clorpromazina (1952), che ha reso il metodo molto più maneggevole, le ricerche si sono occupate sempre meno dei problemi farmacologici e degli effetti tossici e sempre più di quelli psicologici e terapeutici.

Le procedure più recenti, successive a questa data, variano molto nei dettagli, ma hanno alcuni elementi di base in comune: il sonno è discontinuo (15-20 h al giorno per 2-3 settimane); si usano associazioni di farmaci e le dosi di barbiturici sono ridotte; si impiegano piccoli accorgimenti condizionanti; si tenta di inserire nella cura del sonno un lavoro psicoterapeutico.

Per descrivere la tecnica della n. i parametri da considerare sono essenzialmente cinque: l'ambiente; i farmaci; la sorveglianza somatica del malato; gli aspetti psicologici e psicoterapeutici; la fine della cura.

L'ambiente ottimale è costituito da una stanza ben aerata, singola, o a più letti (da 5 a 7) quando si praticano cure collettive, silenziosa, tranquilla, a oscurità regolabile; non deve essere, però, un laboratorio di deprivazione sensoriale. La temperatura è mantenuta costante, intorno ai 20 °C. È opportuno che i letti siano bassi, il mobilio ridotto e non pericoloso.

I farmaci usati sono: i barbiturici, di solito uno «rapido» e uno «lento», neurolettici e, talora, benzodiazepine. Sono da evitare gli oppiacei. Un esempio di prescrizione è il seguente: amobarbitale 0,10 g, fenobarbitale 0,05 g, clorpromazina 0,05 g, nitrazepam 0,005 g, da ripetere tre volte al giorno. Si associano, soprattutto se

necessario, farmaci antiparkinsoniani, analettici, colagoghi, vitamine, fleboclisi o ipodermoclisi. In caso di confusione mentale, agitazione e allucinazioni, si può ricorrere all'aloperidolo. Le dosi vanno modificate in funzione della risposta del paziente. Può essere utile raccogliere i farmaci di ogni somministrazione in un *cachet* che rimane di aspetto identico per ogni malato e per tutta la durata della cura e può contenere, a volte, un *placebo*. Come già ricordato, la n. è stata associata a comi insulinici, elettroshock, farmaci antidepressivi: in questi casi non è più lecito parlare di semplice cura del sonno, e l'interpretazione dei risultati diventa assai ardua.

La sorveglianza somatica deve essere stretta e discreta. È necessario tenere sotto controllo e annotare, a orari fissi, il polso, il respiro, la pressione arteriosa, la temperatura corporea, l'alvo, la diuresi e il peso; vanno controllati possibili decubiti; i tempi di sonno e di veglia devono essere registrati e così pure le eventuali produzioni verbali e i comportamenti. Un'ipertermia deve essere segnalata immediatamente: può indicare una disidratazione o un'infezione intercorrente.

Dal punto di vista psicologico, è preferibile ottenere la partecipazione consapevole del malato. È anche opportuno evitare l'affidamento passivo a un rimedio miracoloso: il trattamento diventerebbe un tentativo di fuga dalle proprie difficoltà, inevitabilmente deludente. Come già detto, sono stati fatti numerosi tentativi per inserire nella cura del sonno un lavoro di psicoterapia, individuale e/o di gruppo, di solito a ispirazione psicoanalitica.

Negli anni '50 e '60 vari AA. hanno insistito sull'opportunità di una «socializzazione» della cura. È sembrato che ciò aiutasse a combattere e a prevenire le *bouffées* ansiose e oniriche, le crisi e le ricadute successive alla fine del trattamento (Faure; Racamier e Carretier; Racamier, Carretier e Sens). Faure mise a punto (1958), nel servizio diretto da H. Ey a Bonneval, una tecnica interessante: la cura durava 3 settimane; il ritmo giornaliero era fisso e costante, con 3 periodi di veglia (7-8,30, 12-13,30, 18,30-20,30) destinati a controlli medici, toilette, pasti, somministrazione dei farmaci e psicoterapia di gruppo. I pazienti dormivano insieme in una stanza a 6 letti e mangiavano insieme in una sala soggiorno. Addormentamento e risveglio erano accompagnati per un quarto d'ora da stimoli musicali di condizionamento; i temi erano sempre gli stessi due: uno per l'addormentamento, l'altro per il risveglio. Subito prima di ogni fase di sonno era inserito, talora, qualche esercizio del *training* autogeno di Schultz. Questo avrebbe il vantaggio di assicurare un sentimento benefico di integrità corporea contro i fantasmi di annientamento che possono sorgere durante la n.

La fine della cura presenta problemi, in genere modesti, di disassuefazione dai farmaci. La prassi più seguita consiste nel ridurre le dosi e nel concentrare i sedativi in un'unica somministrazione serale. Il momento della sospensione completa va deciso di volta in volta. Più complessi sono i problemi di disassuefazione emotiva da un regime di *maternage* e di regressione a una forma di esistenza neonatale, fatta di pasti, sonno e cure fisiche. Tali problemi sono tanto minori quanto più consapevole e critica è la partecipazione del paziente al trattamento. I fenomeni psicopatologici che possono verificarsi al termine di una cura del sonno, consistono, soprattutto, in *bouffées* oniriche e parossismi ansiosi.

Indicazioni

Come molti trattamenti psichiatrici la cura del sonno manca di specificità. È stata usata in sindromi molto diverse: la schizofrenia (Klaesi la sperimentò con pazienti schizofrenici), la melanconia agitata, gli stati maniacali, l'isteria, le nevrosi, le tossicomanie, i disturbi psicosomatici. Come sempre, le statistiche danno risultati migliori per le nevrosi che per le psicosi. L'indicazione principale è la ricerca di un sollievo rapido a sofferenze nevrotiche acute, soprattutto reattive, con grave componente ansiosa e disturbi neurovegetativi.

La n. ha deluso puntualmente tutti coloro che le hanno chiesto qualcosa di più di un miglioramento sintomatico. Per questo è importante che, quando è usata, si valuti il momento della storia personale in cui il paziente si trova; è opportuno che la cura del sonno abbia il carattere di un intervento d'urgenza, diretto a placare uno scompenso acuto senza pregiudicare successive possibilità psicoterapeutiche (Racamier e Carretier).

Meccanismi d'azione

Sono state proposte varie teorie sulla cura del sonno: quelle principali sono tre (Laxenaire, Josse e Druesne): la teoria del riposo, la teoria catartica e quella farmacologica.

La teoria del riposo nasce dall'osservazione comune che il sonno è la modalità fondamentale di riposo biologico e che le tensioni emotive vi trovano spesso un momento di tregua e di recupero. I concetti pavloviani di *deafferentazione corticale* e *deconnessione* (ai livelli cortico-corticale, cortico-sottocorticale, cortico-viscerale), si riferiscono a questo fenomeno.

La teoria catartica dà importanza al ciclo: dissoluzione della coscienza-liberazione di contenuti profondi ideoaffettivi (sogni, mentismo, *bouffées* oniriche e ansiose). Le idee di W. Dement sul ruolo essenziale dei sogni perché il sonno possa svolgere la sua funzione ristoratrice si allineano con questo punto di vista. Anche S. Freud, mezzo secolo prima, aveva affermato che per riposare bene bisogna sognare («sogno guardiano del sonno»). Nei metodi più recenti di cura del sonno discontinuo associato a psicoterapia, la «liberazione» di contenuti rimossi ha acquistato grande importanza; sotto questo aspetto la cura del sonno ha finito per avvicinarsi alla *narcoanalisi* (v.). Un altro elemento psicologico da rilevare è che la n. comporta una regressione autorizzata: al paziente è consentito tornare, temporaneamente, in una condizione infantile fatta di sonno, sogni, rapporti di dipendenza, soddisfazioni libidiche elementari.

La teoria farmacologica privilegia il ruolo terapeutico dei farmaci, specie dei neurolettici, indipendentemente dal sonno. Chi sostiene questa posizione è arrivato a concludere che è possibile ottenere gli stessi (o migliori) risultati con una semplice terapia neurolettica senza ricorrere al sonno prolungato. In effetti, da tempo, la cura del sonno non è più «pura» perché vi si associano neurolettici, antidepressivi, elettroshock. Così non è possibile distinguere gli eventuali effetti della narcosi prolungata da quelli delle altre terapie associate. Freedman, Kaplan e Sadock concludono che, in mancanza di studi controllati non esiste una possibilità soddisfacente per valutare l'efficacia terapeutica del metodo.

Controindicazioni e rischi

La cura del sonno è un trattamento impegnativo che richiede, prima di essere intrapreso, un accurato bilancio somatico. Controindicazioni: infezioni, flebiti, insufficienza cardiocircolatoria, respiratoria, epatica, renale, pregressa epatite, diabete grave, età avanzata. L'ipotensione richiede cautela. In campo psichiatrico, gli stati demenziali e le sindromi confusionali rappresentano controindicazioni assolute.

Il rischio di complicazioni che intervengono durante il trattamento è discreto (era molto elevato con la vecchia cura di Klaesi). La mortalità è consistente: 0,8% (Freedman, Kaplan e Sadock), ossia cento volte più elevata di quella conseguente a elettroshockterapia; la causa più frequente è l'aspirazione di vomito. Possono sopravvenire incidenti respiratori, specialmente infezioni broncopolmonari; paralisi vescicale, stipsi, ittero, accompagnato talora da nausea e vomito (l'ittero è dovuto alla clorpromazina); ipertermia, da disidratazione o di origine centrale, da barbiturici; ipotensione, collassi, spasmi cerebrovascolari; disturbi della coagulazione con trombosi, flebiti, infarto. Alla fine della cura si possono verificare crisi epilettiche da sospensione dei barbiturici. Le complicazioni psichiatriche sono rappresentate da parossismi onirici e ansiosi con agitazione, insonnia, logorrea, confusione mentale: possono intervenire durante la cura o alla fine.

Bibliografia

Chertok L., *Sommeil hypnotique prolongé. Colloque sur la cure de sommeil, Hôpital Rothschild,* 1954, Masson, Paris.
Dement W., *Science,* 1960, **131**.
Faure H., *Cure de sommeil collective et psychothérapie de groupe,* 1958, Masson, Paris.
Freedman A. M., Kaplan H. I., Sadock B. J., *Modern Synopsis of Comprehensive Textbook of Psychiatry,* II, 1976, Williams & Wilkins, Baltimore.
Klaesi J., *Arch. Suisses Neurol. Psychiatrie,* 1921, **1**.
Laxenaire M., Josse G., Druesne D., *Les cures de sommeil,* in *Encyclopédie médico-chirurgicale. - Psychiatrie,* 1971, Paris, 37820 CO5, 9.
Racamier P. C., Carretier L., *La cure de sommeil dans la perspective psychothérapeutique,* in *Actualités de thérapeutique psychiatrique,* 2° ser., 1967, Masson, Paris.
Racamier P. C., Carretier L., Sens C., *Evol. Psychiatr.,* 1959, **2**.

MASSIMO CUZZOLARO

NARCOTICI

F. *narcotiques.* - I. *narcotics.* - T. *Narkotika.* - S. *narcóticos.*

Per quanto da un punto di vista strettamente farmacologico il concetto di narcosi non debba essere limitato ad un'azione depressiva sulle cellule nervose ma generalizzato fino a comprendere la reversibile inibizione o abolizione delle attività di qualsiasi cellula, con il termine narcotici sono stati indicati, nella farmacologia classica, tutti

TAB. I. PRINCIPALI NARCOTICO-ANALGESICI, LORO DOSI MEDIE E LORO EFFICACIA SUL DOLORE CRONICO
(da Avery, ampiamente modificata)

Farmaco	Dose abituale (mg) [1]	Durata dell'effetto di una singola dose i.m. (ore)	Efficacia per os nel dolore grave	Dose abituale per os [1] (mg)	Nome registrato
Oppiacei naturali					
Morfina	8-16	4-6	scarsa	—	Morfina F.U.**
Semisintetici					
Diamorfina (eroina)	4-8	2	scarsa	5-10	—
Didromorfinone	1-2	2-4			Dilaudid*
Ossimorfone	1-3	4-6	—	—	Numorphan*
Ossicodone	10	4-6	buona	5-20	Eucodal*
Sintetici					
Anileridina	30-60	2-3	buona	25	Leritine*
Buprenorfina	0,3-0,6	6-8	buona (sublinguale)	0,4-0,8	Temgesic*
Butorfanolo	1-4	3-4	buona	4-8	Stadol*
Destromoramide	5-8	2-3	buona	5-10	Narcolo
Fentanil	5	2-3	buona	5	Fentanest
Levorfanolo	2-4	4-6	buona	1,5-4,5	Dromoran*
Metadone	5-15	6-8	buona	5-10	Eptadone; Mephenon; Physeptone
Pentazocina	20-40	2-4	modesta	75-100	Algopent; Liticon; Pentafen; Pentalgina; Talwin
Petidina (meperidina)	75-125	2-3	scarsa	50-100	Meperidina F.U.**; Dolantin*
Fenazocina	2-4	4-6	buona (sublinguale)	10-20	Narphen*
Piritramide	15-20	6-8	—	—	Dipidolor*

[1] Ridurre le dosi nei seguenti casi: *a*) se sono stati somministrati farmaci che deprimono il respiro; *b*) in pazienti con ridotta riserva respiratoria; *c*) nei soggetti anziani; *d*) nei neonati e nei bambini di età inferiore a 1 anno (i più grandicelli tollerano bene gli oppiacei); *e*) in pazienti con compromissione della funzione renale, spesie nel caso del metadone. Alcuni pazienti uremici sono estremamente sensibili agli effetti depressivi degli analgesici potenti; *f*) in pazienti con epatologia grave. Se è presente ipovolemia (ad es., dopo interventi chirurgici, negli ustionati o nei traumatizzati) gli analgesici vanno somministrati con cautela per via endovenosa; infatti per via intramuscolare l'assorbimento è scarso.
* Non in vendita in Italia. Si noti il limitato numero di narcotico-analgesici disponibili in Italia. Tutte queste sostanze sono incluse nella Tabella I della Legge 685/1975 (ad eccezione della pentazocina, inclusa nella Tabella IV) e sono prescrivibili solo su ricettario speciale.
** Formulario Farmacopea Ufficiale Italiana.

quei farmaci in grado di provocare una depressione o una paralisi del S.N.C. Con il progredire delle conoscenze, e in particolare delle tecniche di studio degli effetti dei farmaci sul S.N.C., l'azione narcotica si è diversificata a seconda del grado di intensità e del modo di indurre la depressione: *sedativa* quando induce uno stato di calma e di rilasciamento psichico e motorio; *ipnotica* se si manifesta con il sonno; *anestetica generale* quando porta alla perdita di coscienza e dei riflessi.

Per un lungo periodo il termine n. fu utilizzato per definire due categorie di farmaci: gli anestetici generali (n. generali) e gli oppioidi (n. analgesici). Nella categoria dei n. generali sono compresi gli anestetici per inalazione (eteri alifatici, alogenati), gli anestetici gassosi (N_2O, etilene, ciclopropano, etc.), gli anestetici generali per via parenterale (barbiturici). È da ricordare a questo proposito che anche l'alcol etilico è dotato di proprietà anestetiche generali.

Nella categoria dei narcotico-analgesici sono compresi la morfina e i suoi numerosi derivati, naturali e di sintesi. Caratteristica di questi farmaci è quella di indurre l'attenuazione o la soppressione del dolore di qualsiasi origine; a questo effetto si accompagna spesso la comparsa di sonno. Tale azione depressivo-ipnotica (*stupefacente*) non è la responsabile dell'analgesia, sebbene possa contribuire a rafforzarla. Tutti i narcotico-analgesici hanno, per somministrazione ripetuta, la capacità di indurre *tossicomania*, cioè l'insorgenza di bisogno incoercibile del farmaco, accompagnata da *tolleranza*, cioè dalla tendenza ad aumentare la dose per ottenere l'effetto; la brusca sospensione del farmaco porta nei tossicomani a disturbi da *astinenza* (V. FARMACODIPENDENZA; MORFINISMO; TOSSICOMANIE).

I moderni trattati di farmacologia, anche sulla base delle recenti acquisizioni sull'esistenza di recettori specifici e di sostanze endogene che mediano l'analgesia (V. MORFINA; MORFINOMIMETICI PEPTIDI) hanno sostituito il termine narcotico-analgesici con quello di oppioidi. Tuttavia il termine n., abbandonato dai farmacologi, viene ancora utilizzato nell'ambiente medico-legale e di polizia giudiziaria per indicare i farmaci che, indipendentemente dal loro effetto, danno luogo alla insorgenza di abuso e di dipendenza.

V. ANESTETICI, *anestetici generali* (I, 2197); ANESTESIA CHIRURGICA (I, 2104; 2134); ANALGESICI (I, 1604); BARBITURICI (II, 1912); CODEINA (IV, 303); MEPERIDINA; METADONE; MORFINA; PENTAZOCINA.

Bibliografia

Adami E., *Farmacologia e farmacoterapia*, 1960, 5 ed., Ist. Ed. Cisalpino, Milano-Varese.
Avery G. S., *Farmacologia clinica e farmacoterapia*, 1981, Pensiero Scientifico, Roma.
Goodman Gilman A., Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1980, 6 ed., Macmillan, New York.

FLAVIA LONGO

FINE DEL NONO VOLUME